

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Telzir 700 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 700 mg fosamprenavīra (*fosamprenavir*) kalcija fosamprenavīra formā (kas atbilst aptuveni 600 mg amprenavīra).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Rozā, apvalkotas, kapsulas formas abpusēji izliektas tabletes ar uzrakstu "GXLL7" uz vienas puses.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Telzir kombinācijā ar mazām ritonavīra devām ir indicēts 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) inficētu pieaugušo, pusaudžu un bērnu, sākot no 6 gadu vecuma ārstēšanai, lietojot kombinācijā ar citām antiretrovīrusu zālēm.

Pieaugušiem, kuri iepriekš saņēmuši vidēji daudz antiretrovīrusu terapijas, Telzir kombinācija ar ritonavīru neuzrādīja tādu efektivitāti kā lopinavīrs/ritonavīrs. Bērniem un pusaudžiem salīdzinoši pētījumi nav veikti.

Pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši daudz antiretrovīrusu terapiju, Telzir kombinācijas ar ritonavīru efektivitāte nav pietiekami pētīta.

Izvēloties Telzir pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši proteāžu inhibitoru (PI) terapiju, pamatojas uz individuālās vīrusu rezistences noteikšanas un ārstēšanas vēsturi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Telzir lieto tikai kopā ar mazām ritonavīra devām kā amprenavīra farmakokinētisko pastiprinātāju kombinācijā ar citām antiretrovīrusu zālēm. Tādēļ pirms Telzir lietošanas uzsākšanas ir jāiepazīstas ar ritonavīra zāļu aprakstu.

Terapija jāuzsāk HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Fosamprenavīrs ir amprenavīra priekštecis, un to nedrīkst nozīmēt vienlaicīgi ar citām amprenavīru saturošām zālēm.

Visiem pacientiem ir jāuzsver visu ieteikto dozēšanas režīmu ievērošanas nozīmība.

Piesardzība ieteicama, ja tiek pārsniegtas zemāk norādītās Telzir un ritonavīra kombinācijas devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Telzir tableti lieto iekšķīgi.

Telzir tableti var lietot gan kopā ar pārtiku, gan atsevišķi.

Pacientiem, kas nespēj norīt tabletes, un bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 39 kg, Telzir pieejams arī suspensijā iekšķīgai lietošanai (lūdzu skatīt Telzir suspensijas iekšķīgai lietošanai zāļu aprakstu).

Pieaugušie

Ieteicamā deva ir 700 mg fosamprenavīra divas reizes dienā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā.

Bērni no 6 gadu vecuma

Pieaugušo devu - Telzir 700 mg tableti divas reizes dienā kombinācijā ar ritonavīru pa 100 mg divas reizes dienā - var lietot bērniem, ja viņu ķermeņa masa ir vismaz 39 kg un viņi spēj norīt tabletes. Bērniem, kam ķermeņa masa ir mazāka par 39 kg, ieteicams izvēlēties Telzir suspensiju iekšķīgai lietošanai, lai precīzāk noteiktu devu atbilstoši bērna ķermeņa masai (lūdzu skatīt Telzir suspensijas iekšķīgai lietošanai zāļu aprakstu).

Bērni līdz 6 gadu vecumam

Telzir kombinācijā ar ritonavīru nav ieteicams bērniem līdz 6 gadu vecumam, jo nav pietiekamu datu par farmakokinētiku, drošumu un pretvīrusu darbību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Vecāki cilvēki (virs 65 gadu vecuma)

Fosamprenavīra farmakokinētika šai pacientu populācijai nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu), tāpēc nav iespējams sniegt ieteikumus par devām šiem pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušajiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh: 5 – 6*) ieteicamā deva ir 700 mg fosamprenavīra divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavīra **reizi** dienā.

Pieaugušajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh: 7 – 9*) ieteicamā deva ir 450 mg fosamprenavīra divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavīra **reizi** dienā. Šī pielāgotā deva nav novērtēta klīniskā pētījumā un ir noteikta ekstrapolācijas ceļā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tā kā nav iespējams saņemt šādu fosamprenavīra devu, lietojot tablešu zāļu formu, šie pacienti jāārstē ar fosamprenavīra suspensiju iekšķīgai lietošanai.

Pieaugušajiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh: 10 – 15*): fosamprenavīrs jālieto uzmanīgi un samazinātā devā – 300 mg fosamprenavīra divreiz dienā ar 100 mg ritonavīra **reizi** dienā. Šo fosamprenavīra devu nav iespējams lietot ar tablešu zāļu formu, tāpēc šie pacienti jāārstē ar fosamprenavīra suspensiju iekšķīgai lietošanai.

Kopumā, pat šādi pielāgojot devu pieaugušajiem ar aknu darbības traucējumiem, dažiem no šiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla aknu darbība, var būt lielāka vai mazāka amprenavīra un/vai ritonavīra sagaidāmā koncentrācija plazmā, jo pacienti vairāk savstarpēji atšķiras (skatīt 5.2. apakšpunktu), tādēļ nepieciešama stingra drošuma un viroloģiskās atbildes reakcijas uzraudzība.

Bērniem un pusaudžiem ar traucētu aknu darbību nevar sniegt ieteikumus par devām, jo šīm vecuma grupām pētījumi nav veikti.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret fosamprenavīru, amprenavīru vai ritonavīru, un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Telzir un ritonavīra kombināciju nedrīkst nozīmēt vienlaicīgi ar zālēm ar šauru terapeitisko indeksu, kuras ir citohroma P450 3A4 (CYP3A4) substrāti, piemēram, alfuzosīnu, amiodaronu, astemizolu, bepridilu, cisaprīdu, dihidroergotamīnu, ergotamīnu, pimozīdu, kvetiapīnu, hinidīnu, terfenadīnu, perorālo midazolāmu (par piesardzību, lietojot kopā ar parenterāli ievadāmu midazolāmu, skatīt 4.5. apakšpunktu), perorālo triazolāmu, sildenafilu, ko lieto pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai (informāciju par sildenafilu lietošanu pacientiem ar erektilo disfunkciju skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktā).

Paritaprevīra un fosamprenavīra/ritonavīra (FPV/RTV) lietošana vienlaikus ir kontrindicēta, jo paredzama paritaprevīra kopējās iedarbības palielināšanās un nav klīnisku datu par šī palielinājuma apjomu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Telzir vienlaicīga lietošana ar simvastatīnu vai lovastatīnu ir kontrindicēta, jo paaugstinās simvastatīna un lovastatīna koncentrācija plazmā, un tas var palielināt miopātijas, ieskaitot rbdomiolīzi, risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Telzir un ritonavīra kombināciju nedrīkst nozīmēt vienlaicīgi ar zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskais indekss un kuras ir ļoti atkarīgas no CYP2D6 metabolisma, piemēram, flekainīds un propafenons (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Rifampicīna vienlaicīga lietošana kopā ar Telzir un mazām ritonavīra devām ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīgi ar Telzir nedrīkst lietot asinszāli saturošus augu valsts preparātus, jo tas var samazināt amprenavīra plazmas koncentrāciju un samazināt amprenavīra klīnisko efektu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Pacientiem ir jāpasaka, ka terapija ar Telzir vai kādu citu patlaban pieejamu antiretrovīrusu terapiju neārstē HIV, un ka tiem joprojām var attīstīties ar HIV infekciju saistītas oportunistiskas infekcijas un citas komplikācijas.

Fosamprenavīrs satur sulfonamīda daļu. Iespējamā krusteniskā jutība starp sulfonamīdu klases zālēm un fosamprenavīru nav zināma. Galvenajos Telzir pētījumos pacientiem, kuri saņēma Telzir un ritonavīru, nenovēroja paaugstinātu izsitumu rašanās risku pacientiem, kuriem anamnēzē bijusi alerģija uz sulfonamīdiem salīdzinot ar tiem, kuriem nebija alerģijas pret sulfonamīdiem. Tomēr pacientiem ar zināmu alerģiju pret sulfonamīdiem Telzir jālieto piesardzīgi.

Telzir 700 mg divas reizes dienā vienlaicīga lietošana ar ritonavīru devās, kas pārsniedz 100 mg divas reizes dienā, nav klīniski izvērtēta. Augstāku ritonavīra devu lietošana var bojāt kombinācijas drošuma profilu un tāpēc nav rekomendējama.

Aknu darbības traucējumi

Telzir kopā ar ritonavīru jālieto piesardzīgi un mazākā devā pieaugušajiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar hronisku B vai C hepatītu un tiem, kuri saņem kombinētu antiretrovīrusu terapiju, ir paaugstināts nopietnu un iespējami fatālu blakusparādību no aknu puses risks. Gadījumos, kad pacients vienlaicīgi saņem pretvīrusu terapiju B vai C hepatītam, lūdzu skatīt arī attiecīgo zāļu aprakstus.

Pacienti ar iepriekš esošiem aknu darbības traucējumiem, tajā skaitā hronisku aktīvu hepatītu, ir paaugstināts aknu darbības traucējumu risks kombinētas antiretrovīrusu terapijas laikā, un tie ir jāuzrauga saskaņā ar vispārpieņemto praksi. Ja šādiem pacientiem ir aknu darbības traucējumu pasliktināšanās pierādījumi, jāapsver terapijas pārtraukšana vai atcelšana.

Zāles- mijiedarbība

Neiesaka lietot Telzir vienlaicīgi ar halofantrīnu un lidokaīnu (sistēmiski) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

FDE5 inhibitori, ko lieto erektilās disfunkcijas ārstēšanai: neiesaka lietot Telzir vienlaicīgi ar FDE5 inhibitoriem (piemēram, sildenafilu, tadalafile, vardenafilu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Paredzams, ka Telzir lietošana vienlaikus ar mazu ritonavīra devu un šīm zālēm nozīmīgi palielinās to koncentrāciju un var izraisīt ar FDE5 inhibitoriem saistītas blakusparādības, piemēram, hipotensiju, redzes pārmaiņas un priapismu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Jāņem vērā, ka Telzir lietošana vienlaikus ar mazu ritonavīra devu un sildenafilu, ko izmanto pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Iesaka par vismaz 75 % samazināt rifabutīna devu, lietojot to vienlaikus ar Telzir ar ritonavīru. Var būt nepieciešama turpmāka devas samazināšana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Fosamprenavīra, ritonavīra un iekšķīgi lietojamo pretapaugļošanās līdzekļu vienlaicīga lietošana var palielināt aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās risku un izmainīt hormonu līmeni, tāpēc sievietēm reproduktīvā vecumā iesaka izmantot alternatīvas nehormonālas kontracepcijas metodes (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav pieejami dati par fosamprenavīra un ritonavīra vienlaicīgu lietošanu ar estrogēniem un/ vai progesteragēniem hormonaizstājterapijā. Šīs terapijas efektivitāte un drošums kopā ar fosamprenavīru un ritonavīru nav noteikts.

Antikonvulsanti (karbamazepīns, fenobarbitāls) jālieto piesardzīgi. Telzir efektivitāte var būt samazināta pacientiem, kuri vienlaikus lieto šos medikamentus, jo tie pazemina amprenavīra plazmas koncentrāciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Rekomendē uzraudzīt imūnsupresantu (ciklosporīna, takrolīma, rapamicīna) terapeitisko koncentrāciju, lietojot tos vienlaicīgi ar Telzir (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Rekomendē uzraudzīt triciklisko antidepresantu (piemēram, dezipramīna un nortriptilīna) terapeitisko koncentrāciju, lietojot tos vienlaicīgi ar Telzir (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojo varfarīnu vai citus iekšķīgi lietojamus antikoagulantus vienlaicīgi ar Telzir, rekomendē pastiprināti uzraudzīt INR (International Normalised Ratio) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav ieteicams vienlaikus lietot Telzir ar ritonavīru un flutikazonu vai citus glikokortikoidus, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais guvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku, ieskaitot Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi pret C hepatīta vīrusu (HCV): ja vienlaikus ar fosamprenavīru/ritonavīru lieto tādas tiešas darbības pretvīrusu (TDP) līdzekļus pret C hepatīta vīrusu, ko metabolizē CYP3A4 vai kas ir CYP3A4 induktori/inhibitori, CYP3A4 enzīma aktivitātes inhibīcijas vai indukcijas dēļ paredzamas zāļu koncentrācijas izmaiņas plazmā (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Izsitumi/ādas reakcijas

Lielākā daļa pacientu ar viegliem vai vidēji smagiem izsitumiem var turpināt Telzir lietošanu. Atbilstoši antihistamīna līdzekļi (piemēram, cetirizīna dihidrohlorīds) var samazināt niezi un paātrināt izsitumu izzušanu. Par nopietnām un dzīvību apdraudošām ādas reakcijām, tajā skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu, ir ziņots mazāk kā 1% pacientu, kuri tika iekļauti klīniskās izpētes programmā. Telzir lietošana ir jāpārtrauc pavisam smagu izsitumu gadījumos vai, ja ir vidējas intensitātes izsitumi ar sistēmiskiem simptomiem vai simptomiem no gļotādu puses (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar hemofiliju

Ir ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu, tajā skaitā spontāniem asinsizplūdumiem ādā un hemartrozēm pacientiem ar A un B tipa hemofiliju, kuri tiek ārstēti ar proteāžu inhibitoriem. Dažiem pacientiem var būt nepieciešams nozīmēt VIII faktoru. Vairāk kā pusē ziņoto gadījumu ārstēšana ar proteāžu inhibitoriem tika turpināta vai atsākta, ja tikusi pārtraukta. Cēloniskā saistība ir noteikta, tomēr darbības mehānisms nav noskaidrots. Tādēļ hemofilijas pacienti ir jāinformē par paaugstinātu asiņošanas risku.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretrretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretrretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis carinii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši CART, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietojot fosamprenavīru vienlaicīgi ar ritonavīru, ritonavīra metabolās zāļu mijiedarbības profils var dominēt, jo ritonavīrs ir spēcīgāks CYP3A4 inhibitors. Tādēļ pirms Telzir un ritonavīra terapijas uzsākšanas ir jāiepazīstas ar pilnīgu ritonavīra lietošanas informāciju. Ritonavīrs inhibē arī CYP2D6, bet mazākā mērā kā CYP3A4. Ritonavīrs inducē CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 un glikuroniltransferāzi.

Turklāt, gan amprenavīrs, fosamprenavīra aktīvais metabolīts, gan ritonavīrs primāri metabolizējas

aknās ar CYP3A4 palīdzību. Tādēļ jebkuras zāles, kuras piedalās šajā metabolisma ceļā vai ietekmē CYP3A4 aktivitāti, var ietekmēt amprenavīra un ritonavīra farmakokinētiku. Līdzīgi fosamprenavīra un ritonavīra lietošana var ietekmēt citu zāļu, kuras piedalās šajā metabolisma ceļā, farmakokinētiku.

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Ja vien nav norādīts citādi, tālāk aprakstītie pētījumi veikti ar ieteikto fosamprenavīra/ritonavīra devu (t. i., 700/100 mg divreiz dienā), un mijiedarbība vērtēta līdzsvara stāvoklī, kad zāles bija lietotas 10 – 21 dienu.

Zāles pa terapeitiskajām jomām	Mijiedarbība Ģeometriskā vidējā pārmaiņa (%) (Iespējamais mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
PRETRETROVĪRUSU LĪDZEKĻI <i>Nenukleozīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitori</i>		
Efavirens 600 mg vienreiz dienā	Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav novērota.	Deva nav jāpielāgo.
Nevirapīns 200 mg divreiz dienā	Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav novērota.	Deva nav jāpielāgo.
Etravirīns (pētījums veikts 8 pacientiem)	Amprenavīrs AUC 69% Amprenavīrs C _{min} 77% Amprenavīrs C _{max} 62% Etravirīns AUC ↔ ^a Etravirīns C _{min} ↔ ^a Etravirīns C _{max} ↔ ^a ^a salīdzinot ar vēsturiskajiem kontroles datiem	Var būt nepieciešama Telzir devas samazināšana (lietojot perorālo suspensiju).
<i>Nukleozīdu / Nukleotīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitori</i>		
Abakavīrs Lamivudīns Zidovudīns Pētījums veikts ar amprenavīru. Nav FPV/RTV zāļu mijiedarbības pētījumu.	Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav paredzama.	Deva nav jāpielāgo.

<p>Didanozīna košļājamās tabletes</p> <p>Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.</p>	<p>Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav paredzama.</p>	<p>Zāles nav jālieto ar starplaiku, un deva nav jāpielāgo (skatīt "Antacīdie līdzekļi").</p>
<p>Didanozīna zarnās šķīstošās kapsulas</p> <p>Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.</p>	<p>Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav paredzama.</p>	<p>Deva nav jāpielāgo.</p>
<p>Tenofovīrs 300 mg vienreiz dienā</p>	<p>Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav novērota.</p>	<p>Deva nav jāpielāgo.</p>
<p><i>Proteāzes inhibitori</i></p> <p>Saskaņā ar esošajām terapijas vadlīnijām duālā terapija ar proteāzes inhibitoriem parasti nav ieteicama.</p>		
<p>Lopinavīrs / ritonavīrs 400 mg/100 mg divreiz dienā</p> <p>Lopinavīrs / ritonavīrs 533 mg/133 mg divreiz dienā (Telzir 1400 mg divreiz dienā)</p>	<p>Lopinavīrs: C_{max} ↑ 30% Lopinavīrs: AUC ↑ 37% Lopinavīrs: C_{min} ↑ 52%</p> <p>Amprenavīrs: C_{max} ↓ 58% Amprenavīrs: AUC ↓ 63% Amprenavīrs: C_{min} ↓ 65%</p> <p>Lopinavīrs: C_{max} ↔* Lopinavīrs: AUC ↔* Lopinavīrs: C_{min} ↔* * salīdzinot ar lopinavīru / ritonavīru 400 mg/100 mg divreiz dienā</p> <p>Amprenavīrs: C_{max} ↓ 13%* Amprenavīrs: AUC ↓ 26%* Amprenavīrs: C_{min} ↓ 42%* * salīdzinot ar fosamprenavīru / ritonavīru 700 mg/100 mg divreiz dienā</p> <p>(Jaukta CYP3A4 indukcija/inhibīcija, Pgp indukcija)</p>	<p>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.</p>
<p>Indinavīrs Sakvinavīrs Nelfinavīrs</p> <p>Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.</p>		<p>Nav iespējams sniegt norādījumus par devām.</p>

<p>Atazanavīrs</p> <p>300 mg vienreiz dienā</p>	<p>Atazanavīrs: C_{max} ↓ 24%* Atazanavīrs: AUC ↓ 22%* Atazanavīrs: C_{min} ↔* *salīdzinot ar atazanavīru/ ritonavīru 300 mg/ 100 mg vienreiz dienā</p> <p>Amprenavīrs: C_{max} ↔ Amprenavīrs: AUC ↔ Amprenavīrs: C_{min} ↔</p>	<p>Deva nav jāpielāgo.</p>
<p><i>Integrāzes inhibitori</i></p>		
<p>Raltegravīrs</p> <p>400 mg divreiz dienā</p>	<p><u>Tukšā dūšā</u></p> <p>Amprenavīrs: C_{max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{min} ↓ 19% (-42%; +13%)</p> <p>Raltegravīrs: C_{max} ↓ 51% (-75%; -3%) AUC ↓ 55% (-76%; -16%) C_{min} ↓ 36% (-57%; -3%)</p> <p><u>Pēc ēšanas</u></p> <p>Amprenavīrs: C_{max} ↓ 25% (-41%; -4%) AUC ↓ 25% (-42%; -3%) C_{min} ↓ 33% (-50%; -10%)</p> <p>Raltegravīrs: C_{max} ↓ 56% (-70%; -34%) AUC ↓ 54% (-66%; -37%) C_{min} ↓ 54% (-74%; -18%)</p>	<p>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Būtiskā iedarbības un C_{min} samazināšanās, ko novēroja gan amprenavīram, gan raltegravīram (īpaši lietojot pēc ēšanas), pacientiem var izraisīt viroloģisku neveiksmi.</p>
<p>Dolutegravīrs</p> <p>50 mg vienreiz dienā</p>	<p><u>Dolutegravīrs</u></p> <p>C_{max} ↓ 24% AUC ↓ 35% C_{τ} ↓ 49%</p> <p>Amprenavīrs: C_{max} ↔ Amprenavīrs: AUC ↔ Amprenavīrs: C_{min} ↔</p>	<p>Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datus novērotajām sakarībām starp iedarbību un atbildes reakciju, fosamprenavīra vai dolutegravīra devas pielāgošana netiek ieteikta. Jāievēro piesardzība un ieteicama rūpīga novērošana, lietojot šo kombināciju pacientiem ar rezistenci pret integrāzes inhibitoru grupas līdzekļiem.</p>

<i>CCR5 receptoru antagonisti</i>		
Maraviroks 300 mg divreiz dienā	Maraviroks: AUC_{12} 2,49 Maraviroks: C_{max} 1,52 Maraviroks: C_{12} 4,74 Amprenavīrs: AUC_{12} ↓ 0,65 Amprenavīrs: C_{max} ↓ 0,66 Amprenavīrs: C_{12} ↓ 0,64 Ritonavīrs : AUC_{12} ↓ 0,66 Ritonavīrs : C_{max} ↓ 0,61 Ritonavīrs : C_{12} ↔ 0,86	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Novērotā būtiskā amprenavīra C_{min} samazināšanās pacientiem var izraisīt viroloģisku neveiksmi.
<i>Zāles pret C hepatīta vīrusu</i>		
Telaprevīrs <i>(FK dati no telaprevīra zāļu apraksta)</i>	Amprenavīrs ↓ AUC 0,53 (0,49-0,58) C_{max} 0,65 (0,59-0,70) C_{min} 0,44 (0,40-0,50) Telaprevīrs ↓ AUC 0,68 (0,63-0,72) C_{max} 0,67 (0,63-0,71) C_{min} 0,70 (0,64-0,77) Mehānisms nav zināms.	Nav ieteicams.
Boceprevīrs	Nav pētīts. Ar citiem HIV proteāzes inhibitoriem un boceprevīru veikto pētījumu rezultāti liecina, ka, lietojot fosamprenavīru/ritonavīru vienlaikus ar boceprevīru, iespējams subterapeitisks fosamprenavīra un boceprevīra līmenis.	Nav ieteicams.
Simeprevīrs Daklatasvīrs	Nav pētīts. Rezultāti, kas iegūti pētījumos par citiem HIV proteāzes inhibitoriem un simeprevīru vai daklatasvīru, liecina, ka lietošana vienlaikus ar fosamprenavīru/ritonavīru, CYP3A4 enzīma inhibīcijas dēļ, visticamāk, palielinās simeprevīra vai daklatasvīra kopējo iedarbību plazmā.	Nav ieteicams.

Paritaprevīrs (vienā zāļu formā ar ritonavīru un ombitasvīru un lietojot vienlaikus ar dasabuvīru)	Nav pētīts. Rezultāti, kas iegūti pētījumos par citiem HIV proteāzes inhibitoriem un paritaprevīru/ritonavīru/ ombitasvīru +/- dasabuvīru, liecina, ka fosamprenavīra/ritonavīra lietošana vienlaikus ar paritaprevīru/ritonavīru/ ombitasvīru +/- dasabuvīru, CYP3A4 enzīma inhibīcijas un lielākas ritonavīra devas dēļ, visticamāk, palielinās paritaprevīra kopējo iedarbību plazmā.	Kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
---	---	---

ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Amiodarons Bepidils Hinidīns Flekainīds Propafenons	Amiodarons: paredzama Bepidils: paredzama Hinidīns: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija) Flekainīds: paredzama Propafenons: paredzama (RTV izraisīta CYP2D6 inhibīcija)	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Iespējamās smagas un/vai dzīvību apdraudošas reakcijas, piemēram, sirds aritmijas.
MELNĀ RUDZU GRAUDA ALKALOĪDI		
Dihidroergotamīns Ergotamīns Ergonovīns Metilergonovīns	Dihidroergotamīns: paredzama Ergonovīns: paredzama Ergotamīns: paredzama Metilergonovīns: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Iespējamās smagas un/vai dzīvību apdraudošas reakcijas, piemēram, akūta saindēšanās ar melnā rudzu grauda alkaloīdiem, kas izpaužas ar perifēro asinsvadu spazmām un ekstremitāšu un citu audu išēmiju.

GASTROINTESTINĀLĀS MOTILITĀTES LĪDZEKĻI		
Cisaprīds	Cisaprīds: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Iespējamās smagas un/vai dzīvību apdraudošas reakcijas, piemēram, sirds aritmijas.
PRETHISTAMĪNA LĪDZEKĻI (HISTAMĪNA H1 RECEPTORU ANTAGONISTI)		
Astemizols Terfenadīns	Astemizols: paredzama Terfenadīns: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Iespējamās smagas un/vai dzīvību apdraudošas reakcijas, piemēram, sirds aritmijas.
NEIROLEPTISKIE LĪDZEKĻI		
Pimozīds	Pimozīds: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Iespējamās smagas un/vai dzīvību apdraudošas reakcijas, piemēram, sirds aritmijas.
ANTIPSIHOTISKIE LĪDZEKĻI		
Kvetiapīns	Tā kā Telzir inhibē CYP3A, paredzama kvetiapīna koncentrācijas paaugstināšanās.	Telzir un kvetiapīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo tās rezultātā var pastiprināties ar kvetiapīnu saistītā toksicitāte. Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija plazmā var izraisīt komu.
INFEKCIJAS		
<i>Antibakteriālie līdzekļi</i>		
Klaritromicīns Pētījums veikts ar amprenavīru. Nav FPV/RTV zāļu mijiedarbības pētījumu.	Klaritromicīns: paredzama mērena (CYP3A4 inhibīcija)	Lietot uzmanīgi.
Eritromicīns Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.	Eritromicīns: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)	Lietot uzmanīgi.

<i>Pretmikobaktēriju līdzekļi</i>		
<p>Rifabutīns 150 mg katru otro dienu</p>	<p>Rifabutīns: C_{\max} ↓ 14%* Rifabutīns: AUC(0-48) ↔*</p> <p>25-O-dezacetilrifabutīns: C_{\max} 6 reizes* 25-O-dezacetilrifabutīns: AUC(0-48) 11 reizes* *salīdzinot ar rifabutīnu 300 mg vienreiz dienā</p> <p>Amprenavīra koncentrācija nemainīga, salīdzinot ar vēsturiskiem datiem</p> <p>(Jaukta CYP3A4 indukcija/inhibīcija)</p>	<p>25-O-dezacetilrifabutīna (aktīvā metabolīta) līmeņa paaugstināšanās var izraisīt rifabutīna līmeņa paaugstināšanos, kas saistīta ar blakusparādībām, īpaši uveītu.</p> <p>Ieteicama standarta rifabutīna devas samazināšana par 75% (t. i., līdz 150 mg pārdienās). Deva var būt vēl jāsamazina (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>
<p>Rifampicīns 600 mg vienreiz dienā</p> <p>(Amprenavīrs bez ritonavīra)</p> <p>Nav FPV/RTV zāļu mijiedarbības pētījumu</p>	<p>Amprenavīrs: AUC ↓ 82%</p> <p>Paredzama nozīmīga APV ↓</p> <p>(Rifampicīna izraisīta CYP3A4 indukcija)</p>	<p>Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu)</p> <p>Amprenavīra AUC samazināšanās var izraisīt viroloģisku neveiksmi un rezistences attīstību. Mēģinot novērst samazināto kopējo iedarbību, palielinot citu proteāzes inhibitoru devu, lietojot kopā ar ritonavīru, bieži novērotas aknu blakusparādības.</p>
<i>Pretsēnīšu līdzekļi</i>		
<p>Ketokonazols 200 mg vienreiz dienā četras dienas</p> <p>Itrakonazols Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.</p>	<p>Ketokonazols: C_{\max} 25% Ketokonazols: AUC 2,69 reizes.</p> <p>Amprenavīrs: C_{\max} ↔ Amprenavīrs: AUC ↔ Amprenavīrs: C_{\min} ↔</p> <p>Itrakonazols: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)</p>	<p>Lielas ketokonazola vai ittrakonazola devas (> 200 mg dienā) nav ieteicamas.</p>

ANTACĪDIE LĪDZEKĻI, HISTAMĪNA H₂ RECEPTORU ANTAGONISTI UN PROTONSŪKŅA INHIBITORI		
<p>Viena 30 ml antacīdā līdzekļa suspensijas deva (atbilst 3,6 gramiem alumīnija hidroksīda un 1,8 gramiem magnija hidroksīda)</p> <p>(Telzir 1400 mg viena deva)</p> <p>Ranitidīns 300 mg viena deva (Telzir 1400 mg viena deva)</p> <p>Esomeprazols 20 mg vienreiz dienā</p>	<p>Amprenavīrs: C_{max} ↓ 35% Amprenavīrs: AUC ↓ 18% Amprenavīrs: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavīrs: C_{max} ↓ 51% Amprenavīrs: AUC ↓ 30% Amprenavīrs: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavīra C_{max} ↔ Amprenavīra AUC ↔ Amprenavīra C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>(Kuņģa pH paaugstinās)</p>	<p>Devā nav jāpielāgo, lietojot ar antacīdiem līdzekļiem, protonu sūkņa inhibitoriem vai histamīna H₂ receptoru antagonistiem.</p>
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
<p>Fenitoīns 300 mg vienreiz dienā</p>	<p>Fenitoīns: C_{max} ↓ 20% Fenitoīns: AUC ↓ 22% Fenitoīns: C_{min} ↓ 29%</p> <p>(FPV/RTV izraisīta mērena CYP3A4 indukcija)</p> <p>Amprenavīrs: C_{max} ↔ Amprenavīrs: AUC 20% Amprenavīrs: C_{min} 19%</p>	<p>Ieteicams kontrolēt fenitoīna koncentrāciju plazmā un pēc nepieciešamības palielināt fenitoīna devu.</p>
<p>Fenobarbitāls Karbamazepīns</p> <p>Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.</p>	<p>Amprenavīrs: paredzama ↓ (Mērena CYP3A4 indukcija)</p>	<p>Lietot uzmanīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>
<p>Lidokaīns (ievadot sistēmiski)</p> <p>Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.</p>	<p>Lidokaīns: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)</p>	<p>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Tā var izraisīt nopietnas blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>

<p>Halofantrīns</p> <p>Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.</p>	<p>Halofantrīns: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)</p>	<p>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Tā var izraisīt nopietnas blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>
<p>FDE5 INHIBITORI</p>		
<p>Sildenafilis Vardenafils Tadalafils</p> <p>Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.</p>	<p>FDE5 inhibitori: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)</p>	<p>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Tā var izraisīt FDE5 inhibitora līmeņa paaugstināšanos, kas saistīta ar blakusparādībām, arī hipotensiju, redzes pārmaiņām un priapismu (skat. FDE5 inhibitora zāļu aprakstu). Pacienti jābrīdina par šīm iespējamām blakusparādībām, ja FDE5 inhibitori tiek lietoti kopā ar Telzir/ritonavīru (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāņem vērā, ka Telzir lietošana vienlaikus ar mazu ritonavīra devu un sildenafilu, ko izmanto pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>
<p>INHALĒJAMIE/ INTRANAZĀLIE STEROĪDI</p>		
<p>Flutikazona propionāts 50 µg intranazāli 4 reizes dienā 7 dienas</p> <p>(Ritonavīra 100 mg kapsulas divreiz dienā 7 dienas)</p>	<p>Flutikazona propionāts:</p> <p>Patiesais kortizola līmenis: ↓ 86%.</p> <p>Lielas flutikazona sistēmiskās ekspozīcijas ietekme uz ritonavīra līmeni plazmā nav zināma.</p> <p>Var būt paredzama lielāka iedarbība, ja flutikazona propionāts tiek inhalēts.</p> <p>(FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)</p>	<p>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama, ja vien iespējams ieguvums no ārstēšanas neatsver sistēmiskās kortikosteroīda iedarbības risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Apsverama glikokortikoīda devas samazināšana ar stingru vietējās un sistēmiskās iedarbības uzraudzību vai pāreja uz glikokortikoīdu, kas nav CYP3A4 substrāts (piemēram, beklometazons). Glikokortikoīdu lietošanas pārtraukšanas gadījumā var būt jāveic progresējoša devas samazināšana ilgākā laika periodā (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>

ALFA 1-ADRENORECEPTORU ANTAGONISTI		
Alfuzosīns	Iespējama alfuzosīna koncentrācijas paaugstināšanās, kas var izraisīt hipotensiju. Mijiedarbības mehānisms ir fosamprenavīra/ritonavīra izraisīta CYP3A4 inhibīcija.	TELZIR/ritonavīra vienlaicīga lietošana ar alfuzosīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

ĀRSTNIECĪBAS AUGU PREPARĀTI		
Asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Paredzama amprenavīra ↓ (Asinszāles izraisīta CYP3A4 indukcija)	Ārstniecības augu preparātus, kas satur asinszāli, nedrīkst kombinēt ar Telzir (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacients jau lieto asinszāles preparātu, pārbaudiet amprenavīru, ritonavīru un HIV RNS un pārtrauciet asinszāles lietošanu. Amprenavīra un ritonavīra līmenis var paaugstināties, pārtraucot asinszāles lietošanu. Inducējošā iedarbība var ilgt vismaz 2 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar asinszāles preparātu.
HMG-COA REDUKTĀZES INHIBITORI		
Lovastatīns Simvastatīns Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.	Lovastatīns: paredzama Simvastatīns: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)	Kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Paaugstinātā HMG-CoA reductāzes inhibitoru koncentrācija var izraisīt miopātiju, arī rābdomiolīzi. Ieteicams pravastatīns vai fluvastatīns, jo to metabolisms nav atkarīgs no CYP 3A4, un mijiedarbība ar proteāzes inhibitoriem nav paredzama.
Atorvastatīns 10 mg vienreiz dienā 4 dienas	Atorvastatīns: C _{max} 184% Atorvastatīns: AUC 153% Atorvastatīns: C _{min} 73% Amprenavīrs: C _{max} ↔ Amprenavīrs: AUC ↔ Amprenavīrs: C _{min} ↔ (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)	Lietojot atorvastatīna devas, kas lielākas par 20 mg dienā, uzmanīgi jākontrolē, vai nerodas atorvastatīna toksicitāte.

IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns Rapamicīns Takrolīms Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.	Ciklosporīns: paredzama Rapamicīns: paredzama Takrolīms: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)	Ieteicams bieži kontrolēt terapeitisko imūnsupresanta koncentrāciju, līdz līmenis ir stabilizējies (skatīt 4.4. apakšpunktu).
BENZODIAZEPĪNI		
Midazolāms Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.	Midazolāms: paredzama (parenterāli ievadīts midazolāms: 3 – 4 reizes) Ņemot vērā datus par citiem proteāzes inhibitoriem, paredzams, ka midazolāma koncentrācija plazmā būs nozīmīgi augstāka, ja midazolāmu lieto perorāli. (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)	Telzir/ritonavīru nedrīkst lietot vienlaikus ar perorālo midazolāmu (skatīt 4.3. apakšpunktu), bet Telzir/ritonavīru lietojot vienlaikus ar parenterāli ievadītu midazolāmu, jāievēro piesardzība. Ja Telzir/ritonavīru lieto vienlaikus ar parenterālo midazolāmu, tas jādara intensīvās terapijas nodaļā (ITN) vai līdzīgos apstākļos, kas nodrošina stingru klīnisku uzraudzību un atbilstošu medicīnisku ārstēšanu elpošanas nomākuma un/vai ilgstošas sedācijas gadījumā. Jāapsver midazolāma devas pielāgošana, īpaši ja tiek ievadīts vairāk par vienu midazolāma devu.
TRICIKLISKIE ANTIDEPRESANTI		
Dezipramīns Nortriptilīns Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.	Tricikliskie antidepresanti: paredzama (Viegla RTV izraisīta CYP2D6 inhibīcija)	Ieteicama rūpīga triciklisko antidepresantu terapeitiskās iedarbības un blakusparādību uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
OPIOĪDI		
Metadons ≤ 200 mg vienreiz dienā	(R-) metadons: C_{max} ↓ 21% (R-) metadons: AUC ↓ 18% (FPV/RTV izraisīta CYP indukcija)	Nav paredzams, ka (R-) metadona (aktīvā enantiomēra) līmeņa pazemināšanās būs klīniski nozīmīga. Piesardzības dēļ jāraugās, vai pacientam nesākas atcelšanas sindroms.

PERORĀLIE ANTIKOAGULANTI		
Varfarīns Citi perorālie antikoagulanti Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.	Iespējama antitrombotiskās iedarbības ↓ vai . (RTV izraisīta CYP2C9 indukcija un/vai inhibīcija)	Ieteicama pastiprināta starptautiskās normalizētās attiecības kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).
PERORĀLIE PRETAPAUGĻOŠANĀS LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols 0,035 mg/noretisterons 0,5 mg vienreiz dienā	Etinilestradiols: C_{max} ↓28% Etinilestradiols: AUC ↓37% Noretisterons: C_{max} ↓38% Noretisterons: AUC ↓34% Noretisterons: C_{min} ↓ 26 (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 indukcija) Amprenavīrs: C_{max} ↔* Amprenavīrs: AUC ↔* T: C_{min} ↔* * salīdzinot ar vēsturiskajiem datiem Ritonavīrs: C_{max} 63% * Ritonavīrs: AUC 45% * * salīdzinot ar vēsturiskajiem datiem Dažiem indivīdiem bijusi klīniski nozīmīga aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās.	Sievietēm reproduktīvajā vecumā ieteicamas alternatīvas nehormonālas kontracepcijas metodes (skatīt 4.4. apakšpunktu).
SELEKTĪVIE SEROTONĪNA ATPAKAĻSAISTES INHIBITORI (SSAI)		
Paroksetīns 20 mg vienreiz dienā	Paroksetīns: C_{max} ↓ 51% Paroksetīns: AUC ↓55% Amprenavīrs: C_{max} ↔* Amprenavīrs: AUC ↔* Amprenavīrs: C_{min} ↔* * salīdzinot ar vēsturiskajiem datiem Mehānisms nav zināms.	Ieteicama paroksetīna devas titrēšana, pamatojoties uz klīniskās atbildes reakcijas novērtēšanu pret antidepresantu. Pacientiem, kuri lieto stabilu paroksetīna devu un sāk ārstēšanu ar Telzir un ritonavīru, jākontrolē atbildes reakcija pret antidepresantu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Parasti lemjot par pretvīrusu līdzekļu lietošanu, lai ārstētu HIV infekciju grūtniecēm un līdz ar to samazinātu HIV vertikālās pārneses jaundzimušajiem risku, jāņem vērā dati par dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu), kā arī klīniskā pieredze, ārstējot grūtnieces.

Dati par fosamprenavīra lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti (mazāk kā 300 grūtniecības iznākumu). Ir novērots, ka cilvēkiem amprenavīrs šķērso placentu.

Pētījumos ar dzīvniekiem pie sistēmiskās ietekmes, kas ir zemāka par terapeitisko ietekmi uz pacientiem, kas tiek ārstēti ar Telzir, ir novērota reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ņemot vērā zemo ietekmi reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos, iespējamā Telzir attīstības toksicitāte nav pilnībā noteikta.

Telzir grūtniecības laikā lieto tikai tad, ja iespējamais ieguvums mātei pārsniedz risku bērnam.

Barošana ar krūti

Ar amprenavīru saistītas vielas ir atrastas žurku pienā, bet nav zināms, vai amprenavīrs izdalās cilvēku pienā. Žurkulēniem, kuri pre un postnatāli bija pakļauti amprenavīra un fosamprenavīra ietekmei novēroja attīstības toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Sievietēm, kas inficētas ar HIV, tiek ieteikts nekādā gadījumā nebarot bērnus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

Fertilitāte

Dati par fosamprenavīra ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami. Žurkām būtiska ietekme uz fertilitāti un reproduktīvo funkciju, lietojot fosamprenavīru, netika novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu Telzir kombinācijas ar ritonavīru ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Apsverot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, jāņem vērā Telzir blakusparādību profils.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma raksturojuma kopsavilkums

Blakusparādību profils bija līdzīgs visos attiecīgajos pētījumos, kuros piedalījās pieaugušie: gan pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši antiretrovīrusu terapiju (APV30002, ESS100732), gan pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar proteāžu inhibitoriem (divas reizes dienā, APV30003). Tas ir balstīts uz iegūtajiem drošuma datiem par kopumā 864 pacientiem, kas šajos trīs pētījumos saņēma fosamprenavīru/ ritonavīru.

Lietojot fosamprenavīru kombinācijā ar ritonavīru, visbiežāk (> 5% no ārstētajiem pieaugušajiem) novērotās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta traucējumi (slikta dūša, caureja, sāpes vēderā un vemšana) un galvassāpes. Vairums blakusparādību, kas saistītas ar fosamprenavīra/ ritonavīra kombinēto terapiju, bija vieglas vai mēreni smagas, radās agrīni un tikai retos gadījumos ierobežoja tālāko ārstēšanu. Ir ziņots arī par smagākām blakusparādībām, piemēram, nopietniem ādas izsitumiem un aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos (skatīt sadaļu Atsevišķu blakusparādību apraksts).

Blakusparādību kopsavilkuma tabula

Blakusparādības ir uzskaitītas pa MedDRA sistēmām, orgānu klasēm un pēc absolūtā biežuma.

Biežums ir noteikts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) vai ļoti reti ($< 1/10\ 000$), vai nav zināms.

Tālāk norādītais blakusparādību biežums ir balstīts uz klīniskajiem pētījumiem un datiem pēc zāļu laišanas tirgū.

Vairums no tālāk minētajām blakusparādībām tika reģistrētas trijos lielos klīniskajos pētījumos pieaugušajiem, ietverot tās blakusparādības, kuras bija vismaz mēreni smagas (2. pakāpe vai vairāk), kuras radās vismaz 1 % pacientu un par kurām pētnieki ziņoja kā par saistītām ar pētījumos lietotajām zālēm.

Organisma sistēma	Blakusparādība	Biežums
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Galvassāpes, reibonis, orāla parestēzija	Bieži
<i>Kuņģa- zarnu trakta traucējumi</i>	Caureja Šķidra vēdera izeja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā	Ļoti bieži Bieži
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Stīvensa-Džonsona sindroms Angioneirotiskā tūska Izsitumi (skat. tālāk esošo tekstu „Izsitumi/ ādas reakcijas”)	Reti Retāk Bieži
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Nogurums	Bieži
<i>Izmeklējumi</i>	Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs Paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis Paaugstināts lipāzes līmenis	Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži Bieži

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Izsitumi/ādas reakcijas: terapijas laikā var parādīties eritematozi vai makulopapulāri izsitumi uz ādas, ar vai bez niezes. Izsitumi parasti pāriet spontāni bez nepieciešamības pārtraukt fosamprenavīra ar ritonavīru terapiju.

Nopietnu vai dzīvībai bīstamu izsitumu gadījumi, tajā skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms ir reti. Fosamprenavīra ar ritonavīru terapija noteikti jāpārtrauc nopietnu izsitumu gadījumā vai ja vieglas vai vidējas intensitātes izsitumi kombinējas ar sistēmiskiem simptomiem vai simptomiem no gļotādu puses. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izmaiņas klīniskās bioķīmijas rādītājos: par izmaiņām klīniskās bioķīmijas rādītājos (3. vai 4. pakāpes) saistībā ar fosamprenavīra ar ritonavīru terapiju ir ziņots mazāk kā 1 % pieaugušo pacientu, tajā skaitā: paaugstināts ALAT (*bieži*), AsAT (*bieži*), seruma lipāze (*bieži*) un triglicerīdi (*bieži*).

Vielmaiņas raksturlielumi: pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rabdomiolīze: KFK līmeņa pieaugums, mialģijas, miozīts, un reti rabdomiolīze ir ziņoti saistībā ar proteāžu inhibitoriem, vairāk saistībā ar nukleozīdu analogiem.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms: HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze: ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai CART ietekmei. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā/ cita populācija

Bērni un pusaudži: blakusparādību profils bērniem un pusaudžiem iegūts no apvienotiem drošuma datiem divos pētījumos (APV29005 24. nedēļas dati un APV20003 168. nedēļas dati [galīgie dati]), kuros 158 ar HIV-1 inficēti pētījumu dalībnieki vecumā no 2 līdz 18 gadiem lietoja fosamprenavīru kombinācijā ar ritonavīru uz nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru terapijas fona (informāciju par lietotām devām visās vecuma grupās skatīt 5.1. apakšpunktā). 79 % dalībnieku terapiju saņēma ilgāk nekā 48 nedēļas.

Kopējais drošuma profils šiem 158 bērniem un pusaudžiem līdzinājās tam, kas novērots pieaugušo populācijā. Pediātriskajiem pacientiem biežāk radās vemšana. Ar zālēm saistītas blakusparādības APV20003 pētījumā (57 %), kura dalībnieki fosamprenavīru / ritonavīru lietoja vienu reizi dienā, radās biežāk nekā APV29005 pētījumā (33%), kura dalībnieki fosamprenavīru / ritonavīru lietoja divas reizes dienā.

Analizējot 48. nedēļas datus no pētījuma APV29005 vai pētījuma APV20002, kurā 54 dalībnieki, kuru vecums bija no 4 nedēļām līdz 2 gadiem, divas reizes dienā lietoja fosamprenavīru/ ritonavīru uz nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitora terapijas bāzes, bet 5 dalībnieki lietoja tikai vienreizējas fosamprenavīra devas kombinācijā ar ritonavīru vai bez tā, nekonstatēja jaunu drošuma apdraudējumu.

Pacienti ar hemofiliju: ir ziņojumi par paaugstinātu spontānu asiņošanu hemofilijas pacientiem, kuri saņem antiretrovīrusu proteāžu inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav zināms Telzir antidots. Nav zināms, vai amprenavīru var atdalīt ar peritoneālās dialīzes vai hemodialīzes palīdzību. Ja ir notikusi pārdozēšana, jānovēro, vai pacientam, nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu), un vajadzības gadījumā jāveic uzturoša standarta terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa – pretvīrusu līdzeklis sistēmiskai lietošanai, ATKĶ kods: J05AE07

Darbības mehānisms

Ar fosamprenavīru novērotā pretvīrusu aktivitāte *in vitro* skaidrojama ar nelielu amprenavīra klātbūtni. Amprenavīrs ir konkurējošs HIV-1 proteāzes inhibitors. Amprenavīrs saistās pie HIV-1 proteāzes aktīvās vietas un tādējādi novērš vīrusu *gag* un *gag-pol* poliproteīna prekursoru veidošanos, kā rezultātā veidojas nenobriedušas neinfekciozas vīrusu daļiņas.

700 mg fosamprenavīra lietošana divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā rada amprenavīra koncentrāciju plazmā (pētījuma APV30003 dati par pacientiem, kam veikta pretretrovīrusu terapija), kas atbilst proteīnam pielāgotiem vidējiem raksturlielumiem C_{\min}/IC_{50} un C_{\min}/IC_{95} attiecīgi 21,7 (1,19 – 240 robežās) un 3,21 (0,26 – 30,0 robežās).

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Amprenavīra *in vitro* pretvīrusu aktivitāte tika izvērtēta pret HIV-1 IIIB gan akūti, gan hroniski inficētās limfoblastisko šūnu līnijās (MT-4, CEM-CCRF, H9) un perifēro asiņu limfocītos. Amprenavīra 50% inhibīcijas koncentrācija (IC_{50}) svārstās no 0,012 līdz 0,08 μM akūti inficētās šūnās un bija 0,41 μM hroniski inficētās šūnās (1 μM =0,50 $\mu\text{g/ml}$). Saistība starp amprenavīra *in vitro* anti-HIV-1 aktivitāti un HIV-1 replikācijas inhibīciju cilvēkos nav noteikta.

Rezistence

In vivo

α) Ar ART vai PI neārstēti pacienti

Amprenavīra/fosamprenavīra izstrādes programmu gaitā ir novērtētas dažādas ārstēšanas shēmas gan ar ritonavīra vienlaicīgu lietošanu, gan bez tās. Veicot viroloģiski nesekmīgu paraugu analīzes šo shēmu ietvaros, tika noteikti četri galvenie rezistences mehānismi: V32I+I47V, I50V, I54L/M un I84V. Citas novērotās mutācijas, kas varētu būt saistītas ar rezistenci, bija L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V un I93L.

Ar ART neārstētus pieaugušus pacientus ārstējot ar pašreiz apstiprinātajām fosamprenavīra/ritonavīra devām, tāpat kā citu ar ritonavīru papildinātu PI shēmu gadījumā, minētās mutācijas nebija bieži sastopamas. Pētījumā ESS100732 sešpadsmit no 434 pacientiem, kas iepriekš nebija ārstēti ar ART un saņēma 700 mg fosamprenavīra un 100 mg ritonavīra divreiz dienā, 48. nedēļā tika konstatēts, ka ārstēšana ir viroloģiski nesekmīga, un 14 izolātiem tika veikta genotipa pārbaude. Trijos no 14 izolātiem bija proteāžu rezistences mutācijas. Katrā no šiem trim izolātiem tika konstatēta viena rezistences mutācija: attiecīgi K20K/R, I54I/L un I93I/L.

No 81 pediatriskā pacienta, kuri iepriekš nebija ārstēti ar PI un saņēma fosamprenavīru/ritonavīru, 15 pacientiem radās protokolā noteiktā viroloģiskā neveiksme 48 nedēļu laikā pētījumā APV29005 un līdz 108 nedēļu termiņam pētījumā APV20003. No 2 pacientiem izolētiem vīrusiem konstatēja būtiskas ārstēšanas izraisītas vai ar APV saistītas proteāzes mutācijas. Rezistences modelis bija līdzīgs kā pieaugušajiem.

b) PI lietojuši pacienti

Amprenavīrs

Pētījumos ar PI lietojušiem pieaugušiem pacientiem PRO30017 (600 mg amprenavīra/100 mg ritonavīra divas reizes dienā A un B apakšpētījumā ar attiecīgi 80 un 37 pacientiem), pacientiem ar viroloģisku neveiksmi radās šādas mutācijas: 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 un I93L/M.

Fosamprenavīrs

Pētījumos ar PI lietojušiem pieaugušiem pacientiem APV30003 un tā pagarinājumā, APV30005 (700 mg fosamprenavīra/100 mg ritonavīra divas reizes dienā: n=107, pacientiem ar viroloģisku neveiksmi 96 nedēļu laikā radās šādas mutācijas: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73/S, V82A, I84V un L90M.

Pētījumos APV20003 un APV29005, kuros piedalījās bērni, 77 PI lietojušus pacientus ārstēja ar shēmām uz fosamprenavīra / ritonavīra bāzes, un 43 pacienti atbilda pētījumam definētajiem viroloģiskas neveiksmes kritērijiem 48 nedēļu laikā pētījumā APV29005 un līdz 108 nedēļu termiņam pētījumā APV20003. Ārstēšanas izraisītas būtiskas proteāzes mutācijas vai ar APV saistītas mutācijas novēroja vīrusiem, kas bija izolēti no 1 pacienta pētījumā APV29005 un no 6 pacientiem pētījumā APV20003. Mutācijas profili bija līdzīgi tiem, kādi aprakstīti PI lietojušiem pieaugušajiem, kas ārstēti ar fosamprenavīru / ritonavīru.

Pretvīrusu aktivitāte atkarībā no genotipiskās/fenotipiskās rezistences

Genotipiskās rezistences pārbaudes

Genotipa interpretēšanas sistēmas var tikt lietotas, lai novērtētu amprenavīra/ritonavīra vai fosamprenavīra/ritonavīra aktivitāti pacientiem ar PI rezistentiem izolātiem. Pašlaik lietojamais (2006. gada jūlijs) ANRS AC-11 algoritms fosamprenavīram/ritonavīram definē rezistenci ar mutāciju V32I+I47A/V vai I50V klātbūtni, vai vismaz četras no šīm mutācijām: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V un L90M, un saistīts ar palielinātu fenotipisku rezistenci pret fosamprenavīru kopā ar ritonavīru, kā arī samazinātu viroloģiskas atbildreakcijas (rezistences) iespējamību. Secinājumi par īpašu mutāciju vai mutāciju modeļa saistību ir jautājums, kas var mainīties pēc papildus datu iegūšanas, un ieteicams vienmēr izmantot esošās interpretācijas sistēmas, lai analizētu rezistences testa rezultātus.

Fenotipiskās rezistences pārbaudes

Amprenavīra / ritonavīra vai fosamprenavīra / ritonavīra aktivitātes vērtēšanai pacientiem, no kuriem izolēti pret PI rezistenti vīrusi, kopā ar datiem par genotipu var izmantot klīniski aprobētas fenotipa interpretācijas sistēmas. Rezistenci noteicošo diagnostikas līdzekļu firmas FPV/RTV gadījumā izstrādājušas klīniski fenotipiskās robežvērtības, ko var izmantot rezistences pārbažu rezultātu interpretēšanai.

Klīniskā pieredze

Klīniskā pieredze par fosamprenavīra lietošanu kopā ar ritonavīru galvenokārt balstās uz diviem atklātiem pētījumiem. Viens pētījums veikts pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši antiretrovīrusu terapiju (pētījums ESS100732), bet otrs pētījums veikts pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši antiretrovīrusu terapiju (APV30003). Abos šajos pētījumos fosamprenavīrs/ritonavīrs salīdzināts ar lopinavīru/ritonavīru.

Antiretrovīrusu terapiju iepriekš nesaņēmuši pieaugušie pacienti

Randomizētā, atklātā pētījumā (ESS100732 - KLEAN) pacientiem, kas iepriekš nebija lietojuši antiretrovīrusu līdzekļus, lietojot fosamprenavīru (700 mg) kopā ar mazu ritonavīra devu (100 mg) divas reizes dienā shēmā, kas ietvēra abakavīra/ lamivudīna (600 mg/ 300 mg) fiksētas devas kombinētu tableti reizi dienā, 48 nedēļu laikā novēroja līdzīgu efektivitāti kā lopinavīram/ ritonavīram (400 mg/ 100 mg), ko lietoja divreiz dienā kombinācijā ar abakavīru/ lamivudīnu (600 mg / 300 mg reizi dienā).

Pierādīts, ka fosamprenavīra vienlaikus lietošana ar ritonavīru nebija mazāk efektīva, salīdzinot ar lopinavīru/ ritonavīru, pamatojoties uz pacientu daļām, kam 48 nedēļu laikā tika sasniegts HIV-1 RNS līmenis plazmā < 400 kopijas/ml (primārais iznākums). Laika līdz viroloģiskas atbildreakcijas

zudumam (LVARZ, TLOVR) analīzē par ITT (E) populāciju, pacientu daļa, kam tika sasniegtas <400 kopijas/ml fosamprenavīra ar ritonavīru grupā, bija 73% (315 / 434), salīdzinot ar 71% (317/ 444) pacientu, kas saņēma lopinavīru/ ritonavīru, ar 95% ticamības intervālu atšķirībai [-4,84%; 7,05%].

Efektivitātes rādītāji pa apakšgrupām minēti tālāk redzamajā tabulā.

1. tabula. Efektivitātes rādītāji pēc 48 nedēļām pētījumā ESS100732 (ART nesaņēmušie pacienti)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg divreiz dienā (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg divreiz dienā (n=444)
ITT-E populācija TLOVR analīze	Tādu pacientu procentuālais daudzums, kam HIV-1 RNS daudzums bija <400 kopijām/ml	
Visi pacienti	72,5 %	71,4 %
Sākumā HIV-1 RNS <100 000 kopijām/ml	69,5 % (n=197)	69,4 % (n=209)
Sākumā HIV-1 RNS ≥100 000 kopijām/ml	75,1 % (n=237)	73,2 % (n=235)
	Tādu pacientu procentuālais daudzums, kam HIV-1 RNS daudzums bija <50 kopijām/ml	
Visi pacienti	66 %	65 %
Sākumā HIV-1 RNS <100 000 kopijām/ml	67 % (n=197)	64 % (n=209)
Sākumā HIV-1 RNS ≥100 000 kopijām/ml	65 % (n=237)	66 % (n=235)
	Vidējās CD4 šūnu skaita izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (šūnas/μl)	
ITT-E novērošanas analīze	176 (n=323)	191 (n=336)

Pēc 48 nedēļu ārstēšanas perioda beigām pacienti Eiropas un Kanādas centros varēja piedalīties pētījuma pagarinājumā līdz 144. nedēļai, saglabājot to ārstēšanas shēmu, kāda bija noteikta sākotnējā nejaušināšanā. Pētījuma pagarinājumā tika iesaistīti tikai 22 % no KLEAN pētījuma sākotnējās populācijas.

Efektivitātes rādītāji ir minēti tālāk redzamajā tabulā.

2. tabula. Efektivitātes rādītāji pēc 96 un 144 nedēļām ESS100732 pētījuma pagarinājumā (ART nesāņēmušie pacienti)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg divreiz dienā (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg divreiz dienā (n=91)
ITT (pag.) populācija TLOVR analīze	Tādu pacientu procentuālais daudzums, kam HIV-1 RNS daudzums bija <400 kopijām/ml	
96. nedēļa	93 %	87 %
144. nedēļa	83 %	70 %
	Tādu pacientu procentuālais daudzums, kam HIV-1 RNS daudzums bija <50 kopijām/ml	
96. nedēļa	85 %	75 %
144. nedēļa	73 %	60 %
ITT (pag.) Novērošanas analīze	Vidējās CD4 šūnu skaita izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (šūnas/ μ l)	
96. nedēļa	292 (n=100)	286 (n=84)
144. nedēļa	300 (n=87)	335 (n=66)

Pieaugušie pacienti, kuri iepriekš saņēmuši antiretrovīrusu terapiju

Nejaušinātā, atklātā pētījumā (APV30003) ar proteāžu inhibitoriem iepriekš ārstēti pacienti, kuriem bija virusoloģiskās atbildes iztrūkums (mazāks kā vai vienāds ar diviem proteāžu inhibitoriem) fosamprenavīra ar ritonavīru kombinācija (700/100 mg divas reizes dienā vai 1400/200 mg vienu reizi dienā) nebija mazāk efektīvs kā lopinavīrs/ritonavīrs attiecībā uz vīrusa supresiju mērot kā vidējo laukumu zem līknes mīnuss izejas datus (AAUCMB) plazmas HIV-1 RNS 48 nedēļu laikā (primārais beigu punkts). Rezultāti bija par labu lopinavīram/ritonavīram.

Visi pacienti šajā pētījumā bija iepriekš neveiksmīgi ārstēti ar proteāžu inhibitoriem (plazmas HIV-1 RNS līmenis nekad nenokritās zem 1000 kopijām/ml pēc vismaz 12 sekojošām terapijas nedēļām vai ar sākotnējo vīrusa supresiju, kas pēc tam atkal pavairojās līdz vairāk kā 1000 kopijām/ml). Tomēr, tikai 65 % pacientu saņēma PI saturošas zāļu kombinācijas pētījuma sākumā.

Iekļauto populāciju pārsvarā veidoja iepriekš vidēji daudz antiretrovīrusu terapiju saņēmuši pacienti. Vidējais iepriekšējās NRTI terapijas ilgums bija 257 nedēļas pacientiem, kuri saņēma fosamprenavīru ar ritonavīru divas reizes dienā (79% iepriekš saņēmuši 3 vai vairāk NRTI) un 210 nedēļas pacientiem, kuri saņēma lopinavīru/ritonavīru (63% iepriekš saņēmuši 3 un vairāk NRTI). Vidējais iepriekšējās proteāžu inhibitoru terapijas ilgums bija 149 nedēļas pacientiem, kuri saņēma fosamprenavīru ar ritonavīru divas reizes dienā (49% iepriekš saņēmuši 2 vai vairāk proteāžu inhibitorus) un 130 nedēļas pacientiem, kuri saņēma lopinavīru/ritonavīru (40% iepriekš saņēmuši 2 un vairāk proteāžu inhibitorus).

Vidējais AAUCMB (\log_{10} c/ml) ITT (E) populācijā (novērotas analīzes) pēc 48 nedēļām (primārais vērtētais raksturlielums) un citi efektivitātes rādītāji pa apakšgrupām ir doti tabulās zemāk.

3. tabula. Efektivitātes rādītāji pēc 48 nedēļām APV30003 ITT(E) populācijā (ART saņēmušie pacienti)

	FPV/RTV divreiz dienā (N=107)	LPV/RTV divreiz dienā (N=103)
AAUCMB novērošanas analīze	Vidēji (n)	Vidēji (n)
Visi pacienti	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000–10 000 kopijas/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10 000–100 000 kopijas/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100 000 kopijas/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV divreiz dienā pret LPV/RTV divreiz dienā	AAUCMB vidējā atšķirība (97,5 % TI)	
Visi pacienti	0,244 (-0,047, 0,536)	
1000–10 000 kopijas/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
>10 000–100 000 kopijas/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
>100 000 kopijas/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
AAUCMB novērošanas analīze	Vidēji (n)	Vidēji (n)
Visi pacienti	-1,53 (105)	-1,76 (103)
CD4 skaits <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 pret OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Visi pacienti, RD=F analīze²	n (%)	n (%)
Pacienti (%), kuriem HIV-1 RNS daudzums plazmā bija <50 kopijām/ml	49 (46 %)	52 (50 %)
Pacienti (%), kuriem HIV-1 RNS daudzums plazmā bija <400 kopijām/ml	62 (58 %)	63 (61 %)

	FPV/RTV divreiz dienā (N=107)	LPV/RTV divreiz dienā (N=103)
Pacienti, kuriem HIV-1 RNS daudzums plazmā bija mainījies par >1 log₁₀, salīdzinot ar sākotnējo daudzumu	62 (58 %)	71 (69 %)
CD4 šūnu skaita izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (šūnas/μl)	Mediāna (n)	Mediāna (n)
Visi pacienti	81 (79)	91 (85)

Skaidrojums: ¹GSS pret OBT: genotipiskās jutības rādītāji pret optimizēto shēmu (*Genotypic Sensitivity Score to Optimised Background*). GSS noteica pēc ANRS 2007 vadlīnijām. ²RD=F: rikošētam vai pārtraukšanai līdzvērtīgu neveiksmju analīze, kas ir ekvivalenta TLOVR. FPV/RTV divreiz dienā — fosamprenavīrs ar ritonavīru divreiz dienā, LPV/RTV divreiz dienā — lopinavīrs/ritonavīrs divreiz dienā.

4. tabula. AAUCMB pēc 48 nedēļām pēc genotipiskās jutības rādītājiem OBT gadījumā un sākotnējā rezistence pret FPV/RTV

	48. nedēļas AAUCMB (n)		
Genotipiskās jutības rādītāji OBT gadījumā	Visi pacienti	Jutīgi pret FPV/RTV <4 mutācijas no rādītāja noteikšanas	Rezistenti pret FPV/RTV ≥4 mutācijas no rādītāja noteikšanas
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)
Visi pacienti	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Kā redzams iepriekš dotajā tabulā, tikai 16 pacienti jau sākotnēji bija inficēti ar vīrusu, kuram bija rezistence pret FPV/RTV, vērtējot pēc ANRS. Ņemot vērā šo nelielo skaitu, tālākā datu analīze pēc GSS apakšgrupām interpretējama piesardzīgi.

Nav pietiekamu datu, lai ieteiktu fosamprenavīru ar ritonavīru iepriekš ļoti intensīvi ārstētiem pacientiem.

Bērni un pusaudži, kas vecāki par 6 gadiem

Fosamprenavīra tabletes un suspensija iekšķīgai lietošanai ar ritonavīru kombinācijā ar NRTI tikusi vērtēta gan proteāžu inhibitorus lietojušiem, gan tos nelietojušiem bērniem un pusaudžiem. Ieguvums no terapijas šajā vecuma grupā galvenokārt balstīts uz 48 nedēļas ilgu atklātu pētījumu APV29005, kurā tiek vērtētas fosamprenavīra un ritonavīra kombinācijas farmakokinētiskās īpašības, drošums un pretvīrusu aktivitāte proteāžu inhibitorus lietojušiem un tos nelietojušiem pacientiem no 2 līdz 18 gadu vecumam, to lietojot divas reizes dienā. Pētījuma rezultāti 48 terapijas nedēļās norādīti zemāk.

APV29005 piedalījās 30 pacienti no 6 līdz 11 gadu vecumam (vairums tika ārstēti ar fosamprenavīru / ritonavīru pa 18/3 mg/kg divas reizes dienā vai pēc pieaugušo tablešu shēmas) un 40 pacienti no 12 līdz 18 gadu vecumam (vairums tika ārstēti pēc pieaugušo tablešu shēmas).

5. tabula. Sākotnējie rādītāji un efektivitātes rezultāti 48. nedēļā pētījuma APV29005 ITT(E) populācijā

	6 līdz 11 gadus veci pacienti N=30	12 līdz 18 gadus veci pacienti N=40
Sākotnējie rādītāji		
ART/PI statuss, n (%)		
ART nelietojuši pacienti	2 (7)	14 (35)
ART lietojuši, PI nelietojuši pacienti	8 (27)	12 (30)
PI lietojuši pacienti	20 (67)	14 (35)
Iepriekšējās ART ekspozīcijas ilguma mediāna, nedēļas		
NRTI	386	409
PI	253	209
HIV-1 RNS log ₁₀ kopijas/ml plazmas, mediāna	4,6 (n=29)	4,7
>100 000 kopijas/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
CD4 šūnas/μl, mediāna	470	250
CD4 skaits < 350 šūnas/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Efektivitātes rezultāti		
Pacienti, kuriem HIV-1 RNS kopiju skaits ml plazmas ir <400, <i>Snapshot</i> analīze	16 (53%)	25 (63%)
CD4 šūnu izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju, mediāna (šūnas/μl), novērotā analīze	210 (n=21)	140 (n=35)

Šos datus tālāk apstiprināja papildus pētījums APV20003, taču tajā tika lietots cits dozēšanas režīms nekā pētījumā APV29005.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc iekšķīgas lietošanas fosamprenavīrs ātri un gandrīz pilnībā hidrolizējas par amprenavīru un neorganisko fosfātu, pirms tas sasniedz sistēmisko cirkulāciju. Fosamprenavīra pārveidošanās amprenavīrā primāri notiek zarnu epitēlijā.

Tika izvērtētas amprenavīra farmakokinētiskās īpašības pēc Telzir vienlaicīgas lietošanas ar ritonavīru veseliem, pieaugušiem indivīdiem un HIV inficētiem pacientiem un šajās grupās netika novērotas būtiskas atšķirības.

Telzir tabletes un suspensija iekšķīgai lietošanai, lietojot tukšā dūšā, nodrošināja līdzvērtīgu plazmas amprenavīra AUC- vērtības un Telzir suspensija iekšķīgai lietošanai nodrošināja par 14 % augstāku plazmas amprenavīra C_{max}, salīdzinot ar tablešu formu.

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas fosamprenavīra devas ieņemšanas, amprenavīra plazmas pīķa koncentrācija tika novērota aptuveni 2 stundas pēc ieņemšanas. Fosamprenavīra AUC parasti ir mazāk kā 1 % no amprenavīra AUC. Fosamprenavīra absolūtā biopieejamība cilvēkiem nav noteikta.

Pēc vienādu, atkārtotu fosamprenavīra un amprenavīra devu iekšķīgas lietošanas, novēroja līdzīgas amprenavīra AUC vērtības, tomēr C_{max} vērtības bija aptuveni 30% zemākas un C_{min} vērtības aptuveni 28% augstākas fosamprenavīram.

Vienlaikus lietojot ritonavīru un fosamprenavīru, amprenavīra plazmas AUC palielinās aptuveni 2 reizes, bet plazmas $C_{\tau,ss}$ – 4 – 6 reizes, salīdzinot ar fosamprenavīra atsevišķas lietošanas gadījumā noteiktajām vērtībām.

Pēc atkārtotu 700 mg fosamprenavīra ar 100 mg ritonavīra devu lietošanas divas reizes dienā, amprenavīrs ātri uzsūcās ar ģeometriski nozīmīgu (95%) stabilu amprenavīra plazmas pīķa koncentrāciju (C_{max}) 6,08 (5,38-6,86) $\mu\text{g/ml}$ aptuveni pusotru 1,5 (0,75-5,0) stundas pēc ieņemšanas (t_{max}). Vidējā stabilā plazmas amprenavīra koncentrācija (C_{min}) bija 2,12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/ml}$ un $AUC_{24,ss}$ bija 39,6 (34,5-45,3) $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$.

Fosamprenavīra tablešu formas nozīmēšana pēc ēšanas (standartizēta trekna maltīte: 967 kcal, 67 grami tauku, 33 grami olbaltumvielu, 58 grami ogļhidrātu) nepaaugstināja amprenavīra plazmas farmakokinētiku (C_{max} , t_{max} vai $AUC_{0-\infty}$), salīdzinot ar šīs zāļu formas nozīmēšanu tukšā dūšā. Telzir tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Amprenavīra lietošana vienlaicīgi ar greipfrūtu sulu nav saistīta ar klīniski nozīmīgām izmaiņām plazmas amprenavīra farmakokinētikā.

Izkliede

Vidējais šķietamais amprenavīra sadalījuma tilpums pēc Telzir lietošanas ir aptuveni 430 L (6 l/kg, pieņemot, ka ķermeņa masa ir 70 kg), kas norāda uz lielu izplatīšanās tilpumu ar brīvu amprenavīra penetrāciju audos ārpus sistēmiskās cirkulācijas. Šis līmenis samazinās par aptuveni 40 %, ja Telzir lieto vienlaicīgi ar ritonavīru, visdrīzāk amprenavīra paaugstinātās biopieejamības dēļ.

In vitro pētījumos aptuveni 90 % amprenavīra saistās ar plazmas olbaltumvielām. Tas saistās ar alfa-1-skābo glikoproteīnu (AAG) un albumīnu, bet augstāka afinitāte ir pret AAG. AAG koncentrācija antiretrovīrusu terapijas kursa laikā samazinās. Šīs izmaiņas samazina kopējo aktīvās vielas koncentrāciju plazmā, tomēr nesaistītā amprenavīra daudzums, kas ir aktīvā daļa, paliek nemainīga.

Amprenavīra penetrācija likvorā cilvēkiem ir nenožīmīga. Amprenavīrs penetrē arī spermā, jo spermas koncentrācija ir zemāka kā plazmas koncentrācija.

Biotransformācija

Fosamprenavīrs ātri un gandrīz pilnīgi hidrolizējas par amprenavīru un neorganisko fosfātu, jo tas pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas caur zarnu epitēliju. Amprenavīrs primāri metabolizējas aknās un mazāk kā 1 % izdalās neizmainītā veidā ar urīnu. Primārais metabolisma ceļš ir ar citohroma P450 3A4 enzīmu. Amprenavīra metabolismu inhibē ritonavīrs inhibējot CYP3A4, kā rezultātā pieaug amprenavīra plazmas koncentrācija. Amprenavīrs arī ir CYP3A4 enzīma inhibitors, tikai mazākā mērā kā ritonavīrs. Tādēļ zāles, kas ir CYP3A4 induktori, inhibitori vai substrāti jālieto piesardzīgi, ja tos lieto kopā ar Telzir un ritonavīru (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Eliminācija

Amprenavīra eliminācijas pusperiods pēc Telzir ieņemšanas ir 7,7 stundas. Lietojot Telzir kopā ar ritonavīru, amprenavīra eliminācijas pusperiods pieaug līdz 15-23 stundām. Primārais amprenavīra

eliminācijas ceļš ir caur aknu metabolismu un mazāk kā 1 % izdalās neizmainītā veidā ar urīnu un amprenavīrs nav nosakāms fēcēs. Apmēram 14 % amprenavīra nozīmētās devas metabolītu atrod urīnā un 75 % fēcēs.

Īpašas pacientu populācijas

Pediatriskā populācija

Klīniskā pētījumā par fosamprenavīra farmakokinētiku bērniem, astoņi pētījuma dalībnieki no 12 līdz 18 gadu vecumam lietoja pieaugušiem paredzēto parasto fosamprenavīra tablešu devu pa 700 mg divas reizes dienā (ar ritonavīru pa 100 mg divas reizes dienā). Salīdzinot ar vēsturisko pieaugušo grupu, kuri lietoja fosamprenavīru / ritonavīru pa 700 / 100 mg divas reizes dienā, pētījuma dalībniekiem no 12 līdz 18 gadu vecumam bija par 20 % zemāka APV AUC(0-24), par 23 % zemāka C_{max} un par 20 % zemāka C_{min} vērtība plazmā. Bērniem no 6 līdz 11 gadu vecumam (n=9), kas lietoja fosamprenavīru / ritonavīru pa 18 / 3 mg/kg divas reizes dienā, bija par 26 % augstāka AUC(0-24) un līdzīga C_{max} un C_{min} vērtība, salīdzinot ar vēsturisko pieaugušo populāciju, kuri osamprenavīru / ritonavīru flietoja pa 700 / 100 mg divas reizes dienā.

AP20002 ir 48 nedēļas ilgs II fāzes atklāts pētījums, lai vērtētu fosamprenavīra farmakokinētiku, drošumu, panesamību un pretvīrusu darbību ar un bez ritonavīra bērniem no 4 nedēļu līdz < 2 gadu vecumam. Salīdzinot ar vēsturisko pieaugušo populāciju, kas lietoja fosamprenavīru ar ritonavīru pa 700 / 100 mg divas reizes dienā, apakšgrupā no pieciem bērniem vecumā no 6 līdz < 24 mēnešiem, kas lietoja fosamprenavīru / ritonavīru pa 45/7 mg/kg divas reizes dienā, tika pierādīts, ka pat tad, ja fosamprenavīra un ritonavīra deva, rēķinot pēc mg/kg, palielinājās aptuveni 5 reizes, bērniem amprenavīra AUC(0-τ) plazmā bija aptuveni par 48 % zemāks, C_{max} bija par 26% zemāka, bet $C_{τ}$ – par 29% zemāka. Ieteicamo devu maziem bērniem (bērniem < 2 gadu vecuma) nav iespējams noteikt, un Telzir lietošana kombinācijā ar ritonavīru šai pacientu populācijā nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Nav pētīti fosamprenavīra kombinācijas ar ritonavīru farmakokinētikas dati pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nav veikti īpaši pētījumi ar pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi. Mazāk kā 1% amprenavīra terapeitiskās devas izdalās neizmainītā veidā ar urīnu. Ritonavīra renālais klīrenss arī ir nenozīmīgs, tādēļ nieru darbības traucējumu ietekmei uz amprenavīra un ritonavīra elimināciju vajadzētu būt minimālai.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Fosamprenavīrs organismā pārveidojas par amprenavīru. Galvenais amprenavīra un ritonavīra eliminācijas ceļš ir caur aknu metabolismu.

Amprenavīra farmakokinētika plazmā tika novērtēta 14 dienu ilgā atkārtotu devu pētījumā ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, kas saņēma fosamprenavīru kopā ar ritonavīru, salīdzinot ar atbilstošiem kontroles pacientiem ar normālu aknu darbību.

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh*: 5 – 6) 700 mg fosamprenavīra devas lietošana divas reizes dienā, samazinot ritonavīra lietošanas biežumu līdz 100 mg vienu reizi dienā, deva nedaudz lielāku amprenavīra C_{max} (17 %) plazmā, nedaudz augstāku amprenavīra AUC (0 – 12) (22 %) plazmā, tādu pašu kopējo amprenavīra C12 daudzumu plazmā un apmēram par 117 % lielāku nesaistītā amprenavīra C12 daudzumu plazmā, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību, kas lietoja fosamprenavīra/ritonavīra standarta devu 700 mg/100 mg divas reizes dienā.

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh*: 7 - 9) pēc fosamprenavīra devas samazināšanas līdz 450 mg divas reizes dienā, samazinot ritonavīra lietošanas biežumu līdz 100 mg vienu reizi dienā, bija sagaidāma līdzīga amprenavīra C_{max} un AUC (0 – 12) plazmā, bet apmēram par 35 % zemāks kopējā amprenavīra C12 līmenis plazmā un par apmēram 88 % augstāks nesaistītā amprenavīra C12 līmenis plazmā nekā cilvēkiem ar normālu aknu darbību, kas lietoja fosamprenavīra/ritonavīra standarta devu 700 mg/100 mg divas reizes dienā. Sagaidāmā iedarbība balstās uz ekstrapolāciju no datiem, kas iegūti pēc fosamprenavīra lietošanas pa 300 mg divas reizes dienā kopā ar ritonavīru 100 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Indivīdiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh*: 10 – 13) samazināta fosamprenavīra deva – 300 mg divreiz dienā – kopā ar samazinātu ritonavīra lietošanas biežumu – 100 mg reizi dienā – izraisīja par 19% zemāku amprenavīra plazmas C_{max} , par 23% mazāku AUC(0-12) un par 38% mazākus C12 raksturlielumus, bet līdzīgus nesaistītā plazmas amprenavīra C12 raksturlielumus, salīdzinot ar indivīdiem, kuriem bija normāla aknu darbība un kuri saņēma standarta fosamprenavīra un ritonavīra shēmu pa 700 mg / 100 mg divreiz dienā. Neskatoties uz samazināto ritonavīra lietošanas biežumu, indivīdiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem bija par 64% augstāka ritonavīra C_{max} , par 40% lielāks ritonavīra AUC(0-24) un par 38% lielāks ritonavīra C12 nekā indivīdiem ar normālu aknu darbību, kuri saņēma standarta fosamprenavīra un ritonavīra shēmu pa 700 mg / 100 mg divreiz dienā.

Fosamprenavīru kopā ar ritonavīru parasti labi panesa pacienti ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, un šo devu lietošanas shēmu gadījumā bija līdzīgas blakusparādības un klīniski laboratoriskās pazīmes kā iepriekšējos pētījumos ar HIV-1 inficētiem pacientiem ar normālu aknu darbību.

Grūtniecība

Amprenavīra (APV) farmakokinētika tika pētīta grūtniecēm, kuras saņēma FPV/RTV 700/100 mg divas reizes dienā otrajā trimestrī (n=6) vai trešajā trimestrī (n=9) un pēc dzemdībām. APV līmenis plazmā grūtniecības laikā bija par 25-35% zemāks. APV vidējā ģeometriskā (95% TI) un C_{tau} vērtība bija 1,31 (0,97; 1,77), 1,34 (0,95; 1,89) un 2,03 (1,46; 2,83) $\mu\text{g/ml}$ attiecīgi otrajā trimestrī, trešajā trimestrī un pēc dzemdībām, un rezultāti atbilda pacientēm, kurām nebija grūtniecības un kuras lietoja tās pašas FPV/RTV shēmas, raksturīgo vērtību diapazonam.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksicitāte ir līdzīga kā amprenavīram un parādījās pie tāda amprenavīra līmeņa plazmā, kas ir zem līmeņa, kam tiek pakļauts pacients fosamprenavīra terapijas laikā kopā ar ritonavīru ieteiktajās devās.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pieaugušām žurkām un suņiem fosamprenavīrs radīja kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumus (siekalošanos, vemšanu un mīkstu līdz šķidru vēdera izeju), aknu izmaiņas (palielināts aknu svars, paaugstinātu aknu enzīmu aktivitāti serumā un mikroskopiskas izmaiņas, tajā skaitā hepatocītu nekrozi). Jaunos dzīvniekus ārstējot tāpat kā pieaugušos dzīvniekus, toksicitāte nepastiprinājās, taču dati liecināja par stāvāku devas-reakcijas līkni.

Fosamprenavīra reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos ar žurkām tēviņu auglība netika ietekmēta. Mātītēm, kuras saņēma lielas devas, bija samazināts gravīdas dzemdes svars (par 0 līdz 16%), kas, iespējams, radās, jo bija mazāk olnīcu *corporea lutea* un implantāciju. Grūsnām žurkām un trušiem nenovēroja nozīmīgus embriofētālās attīstības traucējumus. Tomēr bija palielināts abortu skaits. Nosakot sistēmisko ietekmi uz trušiem, augstā deva bija tikai 0,3 reizes no maksimālās klīniskās devas, kam pakļauts cilvēks, un tādēļ fosamprenavīra attīstības toksikoloģija nav līdz galam noteikta. Žurkulēni, kuri bija dzimuši pre- un postnatāli fosamprenavīru saņēmušām žurkām, bija ar traucētu fizikālo un funkcionālo attīstību un samazinātu augšanu. Žurkulēnu izdzīvošana bija samazināta. Turklāt, kad žurkulēni pēc dzimumbrieduma sasniegšanas tika sapāroti, novēroja samazinātu implantācijas vietu skaitu metienā un pagarinātu grūtniecības laiku.

Fosamprenavīrs neuzrādīja mutagenitāti un genotoksicitāti parastajās *in vitro* un *in vivo* pārbaudēs. Ilgtermiņa karcinogenitātes pētījumos ar fosamprenavīru pelēm un žurkām, tās pakļaujot zāļu līmenim, kas 0,1 līdz 0,3 reizes pārsniedza līmeni cilvēkam, saņemot 700 mg fosamprenavīra un 100 mg ritonavīra divreiz dienā, tika biežāk novērotas hepatocelulāras adenomas un hepatocelulāras karcinomas, kā arī žurkām, tās pakļaujot zāļu līmenim, kas 0,3 līdz 0,6 reizes pārsniedza līmeni cilvēkam, saņemot 700 mg fosamprenavīra un 100 mg ritonavīra divreiz dienā, tika biežāk novērotas hepatocelulāras adenomas un vairogdziedzera folikulāro šūnu adenomas. Pētījumos ar grauzējiem iegūto hepatocelulāro datu saistība ar lietošanu cilvēkiem ir neskaidra, taču klīniskajos pētījumos vai pēcreģistrācijas lietošanā nav iegūti pierādījumi, ka šīm atradēm būtu kāda klīniska nozīme. Žurkām atkārtotu devu pētījumos ar fosamprenavīru novēroja aknu enzīmu indukcijai atbilstošus efektus, kas žurkām izraisa noslieci uz vairogdziedzera audzējiem. Tumorogēnais potenciāls attiecībā uz vairogdziedzeri tiek uzskatīts par sugai specifisku. Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma. Žurku tēviņiem, tos pakļaujot zāļu līmenim, kas 0,5 reizes pārsniedza līmeni cilvēkam, biežāk novēroja intersticiālo šūnu hiperplāziju, bet mātītēm, tās pakļaujot zāļu līmenim, kas 1,1 reizi pārsniedza līmeni cilvēkam, biežāk novēroja dzemdes endometrija adenokarcinomas. Endometrija atrades biežums bija nedaudz augstāks, salīdzinot ar kontrolgrupu, bet iekļāvās žurku mātītēm paredzamā fona līmenī. Iegūto datu par dzemdes endometrija adenokarcinomu saistība ar lietošanu cilvēkiem ir neskaidra, taču klīniskajos pētījumos vai pēcreģistrācijas lietošanā nav iegūti pierādījumi, ka šīm atradēm būtu kāda klīniska nozīme.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze

Nātrijs kroskarmeloze

Povidons K30

Magnija stearāts

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Tabletes apvalks:

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Glicerola triacetāts

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (HDPE) pudelītēs ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, kas satur 60 tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/282/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 12. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 15. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Telzir 50 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml suspensijas iekšķīgai lietošanai satur 50 mg fosamprenavīra (*fosamprenavir*) fosamprenavīra kalcija sāls veidā (kas atbilst aptuveni 43 mg amprenavīra).

Palīgvielas:

Metilparahidroksibenzoāts (E218) 1,5 mg/ml

Propilparahidroksibenzoāts (E216) 0,2 mg/ml

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Suspensija iekšķīgai lietošanai

Suspensija ir baltā līdz dzeltenbaltā krāsā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Telzir kombinācijā ar mazām ritonavīra devām ir indicēts 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) inficētu pieaugušo, pusaudžu un bērnu, sākot no 6 gadu vecuma ārstēšanai, lietojot kombinācijā ar citām antiretrovīrusu zālēm.

Pieaugušiem, kuri iepriekš saņēmuši vidēji daudz antiretrovīrusu terapijas, Telzir kombinācija ar ritonavīru neuzrādīja tādu efektivitāti kā lopinavīrs/ritonavīrs. Bērniem un pusaudžiem salīdzinoši pētījumi nav veikti.

Pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši daudz antiretrovīrusu terapiju, Telzir kombinācijas ar ritonavīru efektivitāte nav pietiekami pētīta.

Izvēloties Telzir pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši proteāžu inhibitoru (PI) terapiju, pamatojas uz individuālās vīrusu rezistences noteikšanas un ārstēšanas vēsturi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Telzir lieto tikai kopā ar mazām ritonavīra devām kā amprenavīra farmakokinētisko pastiprinātāju kombinācijā ar citām antiretrovīrusu zālēm. Tādēļ pirms Telzir lietošanas uzsākšanas ir jāiepazīstas ar ritonavīra zāļu aprakstu.

Terapija jāuzsāk HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Fosamprenavīrs ir amprenavīra priekštecis, un to nedrīkst nozīmēt vienlaicīgi ar citām amprenavīru saturošām zālēm.

Visiem pacientiem ir jāuzsver visu ieteikto dozēšanas režīmu ievērošanas nozīmība.

Piesardzība ieteicama, ja tiek pārsniegtas zemāk norādītās fosamprenavīra un ritonavīra kombinācijas devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Telzir suspensiju lieto iekšķīgi.

Pudeli enerģiski jākrata 20 sekundes pirms pirmās devas ņemšanas un 5 sekundes pirms katras nākamās devas ņemšanas.

Telzir pieejams arī kā 700 mg apvalkotās tabletes.

Pieaugušie

Pieaugušie suspensiju iekšķīgai lietošanai **nedrīkst lietot kopā** ar pārtiku, un tā jālieto tukšā dūšā.

Ieteicamās devas pieaugušajiem lūdzam skatīt tālāk tabulā.

Bērni (no 6 gadu vecuma)

Bērniem suspensiju iekšķīgai lietošanai **jālieto kopā** ar pārtiku, lai uzlabotu garšas īpašības un veicinātu līdzestību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Telzir suspensija iekšķīgai lietošanai ir ieteicamā izvēle, lai bērniem zāles dozētu visprecīzāk, vadoties pēc ķermeņa masas.

Ieteicamās devas bērniem lūdzam skatīt tālāk tabulā.

Ieteicamo devu bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg, nav iespējams noteikt.

Bērni līdz 6 gadu vecumam

Telzir kombinācijā ar ritonavīru nav ieteicams bērniem līdz 6 gadu vecumam, jo nav pietiekamu datu par farmakokinētiku, drošumu un pretvīrusu darbību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ieteicamās Telzir devas kopā ar ritonavīru

Vecums	Ķermeņa masa	Telzir deva (DIVAS REIZES DIENĀ)	Ritonavīra deva (DIVAS REIZES DIENĀ)
Pieaugušie (≥18 gadi)		Tablete vai suspensija iekšķīgai lietošanai 700 mg (1 tablete vai 14 ml suspensijas) Suspensiju iekšķīgai lietošanai nedrīkst lietot kopā ar ēdienu	Kapsula vai šķīdums 100 mg
6-17 gadi	≥39 kg	Tablete vai suspensija iekšķīgai lietošanai 700 mg (1 tablete vai 14 ml suspensijas) Suspensiju iekšķīgai lietošanai jālieto kopā ar ēdienu	Kapsula vai šķīdums 100 mg
	33 - 38 kg	Suspensija iekšķīgai lietošanai 18 mg/kg (0,36 ml/kg); maksimāli 700 mg vai 14 ml Suspensiju iekšķīgai lietošanai jālieto kopā ar ēdienu	Kapsula vai šķīdums 100 mg
	25 - 32 kg	Suspensija iekšķīgai lietošanai 18 mg/kg (0,36 ml/kg) Suspensiju iekšķīgai lietošanai jālieto kopā ar ēdienu	Šķīdums 3 mg/kg
	<25 kg	Nav ieteikumu par devām	
<6 gadi		Nav ieteicams	

Vecāki cilvēki (virs 65 gadu vecuma)

Fosamprenavīra farmakokinētika šai pacientu populācijai nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu), tāpēc nav iespējams sniegt ieteikumus par devām šiem pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušajiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh*: 5 – 6) ieteicamā deva ir 700 mg fosamprenavīra divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavīra **reizi** dienā.

Pieaugušajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh*: 7 – 9) ieteicamā deva ir 450 mg fosamprenavīra (proti, 9 ml Telzir suspensijas iekšķīgai lietošanai) divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavīra **reizi** dienā. Šī pielāgotā deva nav novērtēta klīniskā pētījumā un ir noteikta ekstrapolācijas ceļā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pieaugušajiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh*: 10 – 15): fosamprenavīrs jālieto uzmanīgi un samazinātā devā – 300 mg fosamprenavīra divreiz dienā ar 100 mg ritonavīra **reizi** dienā.

Kopumā, pat šādi pielāgojot devu pieaugušajiem ar aknu darbības traucējumiem, dažiem no šiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla aknu darbība, var būt lielāka vai mazāka amprenavīra un/vai ritonavīra sagaidāmā koncentrācija plazmā, jo pacienti vairāk savstarpēji atšķiras (skatīt 5.2. apakšpunktu), tādēļ nepieciešama stingra drošuma un viroloģiskās atbildes reakcijas uzraudzība.

Šai pacientu grupai suspensiju iekšķīgai lietošanai **nedrīkst lietot kopā** ar pārtiku un tā jālieto tukšā dūšā.

Bērniem un pusaudžiem ar traucētu aknu darbību nevar sniegt ieteikumus par devām, jo šīm vecuma grupām pētījumi nav veikti.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret fosamprenavīru, amprenavīru vai ritonavīru, un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Telzir un ritonavīra kombināciju nedrīkst nozīmēt vienlaicīgi ar zālēm ar šauru terapeitisko indeksu, kuras ir citohroma P450 3A4 (CYP3A4) substrāti, piemēram, alfuzosīnu, amiodaronu, astemizolu, bepridilu, cisaprīdu, dihidroergotamīnu, ergotamīnu, pimoziņu, kvetiapīnu, hinidīnu, terfenadīnu, perorālo midazolāmu (par piesardzību, lietojot kopā ar parenterāli ievadāmu midazolāmu, skatīt 4.5. apakšpunktu), perorālo triazolāmu, sildenafilu, ko lieto pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai (informāciju par sildenafilu lietošanu pacientiem ar erektilo disfunkciju skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktā).

Paritaprevīra un fosamprenavīra/ritonavīra (FPV/RTV) lietošana vienlaikus ir kontrindicēta, jo paredzama paritaprevīra kopējās iedarbības palielināšanās un nav klīnisku datu par šī palielinājuma apjomu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Telzir vienlaicīga lietošana ar simvastatīnu vai lovastatīnu ir kontrindicēta, jo paaugstinās simvastatīna un lovastatīna koncentrācija plazmā, un tas var palielināt miopātijas, ieskaitot rābdomiolīzi, risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Telzir un ritonavīra kombināciju nedrīkst nozīmēt vienlaicīgi ar zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskais indekss un kuras ir ļoti atkarīgas no CYP2D6 metabolisma, piemēram, flekainīds un propafenons (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Rifampicīna vienlaicīga lietošana kopā ar Telzir un mazām ritonavīra devām ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīgi ar Telzir nedrīkst lietot asinszāli saturošus augu valsts preparātus, jo tas var samazināt amprenavīra plazmas koncentrāciju un samazināt amprenavīra klīnisko efektu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Pacientiem ir jāpasaka, ka terapija ar Telzir vai kādu citu patlaban pieejamu antiretrovīrusu terapiju neārstē HIV, un ka tiem joprojām var attīstīties ar HIV infekciju saistītas oportunistiskas infekcijas un citas komplikācijas.

Fosamprenavīrs satur sulfonamīda daļu. Iespējamā krusteniskā jutība starp sulfonamīdu klases zālēm un fosamprenavīru nav zināma. Galvenajos Telzir pētījumos pacientiem, kuri saņēma Telzir un

ritonavīru, nenovēroja paaugstinātu izsitumu rašanās risku pacientiem, kuriem anamnēzē bijusi alerģija uz sulfonamīdiem salīdzinot ar tiem, kuriem nebija alerģijas pret sulfonamīdiem. Tomēr pacientiem ar zināmu alerģiju pret sulfonamīdiem Telzir jālieto piesardzīgi.

Telzir suspensija iekšķīgai lietošanai satur propil un metilparahidroksibenzoātu. Dažiem indivīdiem tie var izraisīt alerģiskas reakcijas. Šīs reakcijas var būt novēlotas.

Telzir 700 mg divas reizes dienā vienlaicīga lietošana ar ritonavīru devās, kas pārsniedz 100 mg divas reizes dienā, nav klīniski izvērtēta. Augstāku ritonavīra devu lietošana var bojāt kombinācijas drošuma profilu un tāpēc nav rekomendējama.

Aknu darbības traucējumi

Telzir kopā ar ritonavīru jālieto piesardzīgi un mazākā devā pieaugušajiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu un tiem, kuri saņem kombinētu antiretrovīrusu terapiju, ir paaugstināts nopietnu un iespējami fatālu blakusparādību no aknu puses risks. Gadījumos, kad pacients vienlaicīgi saņem pretvīrusu terapiju B vai C hepatītam, lūdzu skatīt arī attiecīgo zāļu aprakstus.

Pacientiem ar iepriekš esošiem aknu darbības traucējumiem, tajā skaitā hronisku aktīvu hepatītu, ir paaugstināts aknu darbības traucējumu risks kombinētas antiretrovīrusu terapijas laikā un tie ir jāuzrauga saskaņā ar vispārpieņemto praksi. Ja šādiem pacientiem ir aknu darbības traucējumu pasliktināšanās pierādījumi, jāapsver terapijas pārtraukšana vai atcelšana.

Zāles- mijiedarbība

Neiesaka lietot Telzir vienlaicīgi ar halofantrīnu un lidokaīnu (sistēmiski).

FDE5 inhibitori, ko lieto erektilās disfunkcijas ārstēšanai: neiesaka lietot Telzir vienlaicīgi ar FDE5 inhibitoriem (piemēram, sildenafilu, tadalafilu, vardenafilu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Paredzams, ka Telzir lietošana vienlaikus ar mazu ritonavīra devu un šīm zālēm nozīmīgi palielinās to koncentrāciju un var izraisīt ar FDE5 inhibitoriem saistītas blakusparādības, piemēram, hipotensiju, redzes pārmaiņas un priapismu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Jāņem vērā, ka Telzir lietošana vienlaikus ar mazu ritonavīra devu un sildenafilu, ko izmanto pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Iesaka par vismaz 75 % samazināt rifabufīna devu, lietojot to vienlaikus ar Telzir ar ritonavīru. Var būt nepieciešama turpmāka devas samazināšana. (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Fosamprenavīra, ritonavīra un iekšķīgi lietojamo pretapaugļošanās līdzekļu vienlaicīga lietošana var palielināt aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās risku un izmainīt hormonu līmeni, tāpēc sievietēm reproduktīvā vecumā iesaka izmantot alternatīvas nehormonālas kontracepcijas metodes (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav pieejami dati par fosamprenavīra un ritonavīra vienlaicīgu lietošanu ar estrogēniem un/ vai progesteragēniem hormonaizstājterapijā. Šīs terapijas efektivitāte un drošums kopā ar fosamprenavīru un ritonavīru nav noteikts.

Antikonvulsanti (karbamazepīns, fenobarbitāls) jālieto piesardzīgi. Telzir efektivitāte var būt samazināta pacientiem, kuri vienlaikus lieto šos medikamentus, jo tie pazemina amprenavīra plazmas koncentrāciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Rekomendē uzraudzīt imūnsupresantu (ciklosporīna, takrolīma, rapamicīna) terapeitisko koncentrāciju, lietojot tos vienlaicīgi ar Telzir (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Rekomendē uzraudzīt triciklisko antidepresantu (piemēram, dezipramīna un nortriptilīna) terapeitisko koncentrāciju, lietojot tos vienlaicīgi ar Telzir (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojojot varfarīnu vai citus iekšķīgi lietojamus antikoagulantus vienlaicīgi ar Telzir, rekomendē pastiprināti uzraudzīt INR (International Normalised Ratio) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav ieteicams vienlaikus lietot Telzir ar ritonavīru un flutikazonu vai citus glikokortikoīdus, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais guvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku, ieskaitot Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi pret C hepatīta vīrusu (HCV): ja vienlaikus ar fosamprenavīru/ritonavīru lieto tādas tiešas darbības pretvīrusu (TDP) līdzekļus pret C hepatīta vīrusu, ko metabolizē CYP3A4 vai kas ir CYP3A4 induktori/inhibitori, CYP3A4 enzīma aktivitātes inhibīcijas vai indukcijas dēļ paredzamas zāļu koncentrācijas izmaiņas plazmā (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Izsitumi/ādas reakcijas

Lielākā daļa pacientu ar viegliem vai vidēji smagiem izsitumiem var turpināt Telzir lietošanu. Atbilstoši antihistamīna līdzekļi (piemēram, cetirizīna dihidrohlorīds) var samazināt niezi un pātrināt izsitumu izzušanu. Par nopietnām un dzīvību apdraudošām ādas reakcijām, tajā skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu, ir ziņots mazāk kā 1% pacientu, kuri tika iekļauti klīniskās izpētes programmā. Telzir lietošana ir jāpārtrauc pavisam smagu izsitumu gadījumos vai, ja ir vidējas intensitātes izsitumi ar sistēmiskiem simptomiem vai simptomiem no gļotādu puses (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar hemofiliju

Ir ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu, tajā skaitā spontāniem asinsizplūdumiem ādā un hemartrozēm pacientiem ar A un B tipa hemofiliju, kuri tiek ārstēti ar proteāžu inhibitoriem. Dažiem pacientiem var būt nepieciešams nozīmēt VIII faktoru. Vairāk kā pusē ziņoto gadījumu ārstēšana ar proteāžu inhibitoriem tika turpināta vai atsākta, ja tikusi pārtraukta. Cēloniskā saistība ir noteikta, tomēr darbības mehānisms nav noskaidrots. Tādēļ hemofilijas pacienti ir jāinformē par paaugstinātu asiņošanas risku.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsaucē uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis carinii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši *CART*, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietojot fosamprenavīru vienlaicīgi ar ritonavīru, ritonavīra metabolās zāļu mijiedarbības profils var dominēt, jo ritonavīrs ir spēcīgāks CYP3A4 inhibitors. Tādēļ pirms *Telzir* un ritonavīra terapijas uzsākšanas ir jāiepazīstas ar pilnīgu ritonavīra lietošanas informāciju. Ritonavīrs inhibē arī CYP2D6, bet mazākā mērā kā CYP3A4. Ritonavīrs inducē CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 un glikuroniltransferāzi.

Turklāt, gan amprenavīrs, fosamprenavīra aktīvais metabolīts, gan ritonavīrs primāri metabolizējas aknās ar CYP3A4 palīdzību. Tādēļ jebkuras zāles, kuras piedalās šajā metabolisma ceļā vai ietekmē CYP3A4 aktivitāti, var ietekmēt amprenavīra un ritonavīra farmakokinētiku. Līdzīgi fosamprenavīra un ritonavīra lietošana var ietekmēt citu zāļu, kuras piedalās šajā metabolisma ceļā, farmakokinētiku.

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Ja vien nav norādīts citādi, tālāk aprakstītie pētījumi veikti ar ieteikto fosamprenavīra/ritonavīra devu (t. i., 700/100 mg divreiz dienā), un mijiedarbība vērtēta līdzsvara stāvoklī, kad zāles bija lietotas 10 – 21 dienu.

Zāles pa terapeitiskajām jomām	Mijiedarbība Ģeometriskā vidējā pārmaiņa (%) (Iespējamais mehānisms)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
PRETRETROVĪRUSU LĪDZEKĻI <i>Nenukleozīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitori</i>		
Efavirens 600 mg vienreiz dienā	Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav novērota.	Deva nav jāpielāgo.
Nevirapīns 200 mg divreiz dienā	Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav novērota.	Deva nav jāpielāgo.

<p>Etravirīns</p> <p>(pētījums veikts 8 pacientiem)</p>	<p>Amprenavīrs AUC 69%</p> <p>Amprenavīrs C_{min} 77%</p> <p>Amprenavīrs C_{max} 62%</p> <p>Etravirīns AUC ↔^a</p> <p>Etravirīns C_{min} ↔^a</p> <p>Etravirīns C_{max} ↔^a</p> <p>^a salīdzinot ar vēsturiskajiem kontroles datiem</p>	<p>Var būt nepieciešama Telzir devas samazināšana (lietojot perorālo suspensiju).</p>
<p><i>Nukleozīdu / Nukleoīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitori</i></p>		
<p>Abakavīrs</p> <p>Lamivudīns</p> <p>Zidovudīns</p> <p>Pētījums veikts ar amprenavīru.</p> <p>Nav FPV/RTV zāļu mijiedarbības pētījumu.</p>	<p>Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav paredzama.</p>	<p>Deva nav jāpielāgo.</p>
<p>Didanozīna košļājamās tabletes</p> <p>Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.</p>	<p>Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav paredzama.</p>	<p>Zāles nav jālieto ar starplaiku, un deva nav jāpielāgo (skatīt “Antacīdie līdzekļi”).</p>
<p>Didanozīna zarnās šķīstošās kapsulas</p> <p>Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.</p>	<p>Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav paredzama.</p>	<p>Deva nav jāpielāgo.</p>
<p>Tenofovīrs</p> <p>300 mg vienreiz dienā</p>	<p>Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav novērota.</p>	<p>Deva nav jāpielāgo.</p>

<i>Proteāzes inhibitori</i>		
Saskaņā ar esošajām terapijas vadlīnijām duālā terapija ar proteāzes inhibitoriem parasti nav ieteicama.		
Lopinavīrs / ritonavīrs 400 mg/100 mg divreiz dienā	Lopinavīrs: C _{max} 30% Lopinavīrs: AUC 37% Lopinavīrs: C _{min} 52% Amprenavīrs: C _{max} ↓ 58% Amprenavīrs: AUC ↓ 63% Amprenavīrs: C _{min} ↓ 65% Lopinavīrs: C _{max} ↔* Lopinavīrs: AUC ↔* Lopinavīrs: C _{min} ↔* * salīdzinot ar lopinavīru / ritonavīru 400 mg/100 mg divreiz dienā	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Lopinavīrs / ritonavīrs 533 mg/133 mg divreiz dienā (Telzir 1400 mg divreiz dienā)	Amprenavīrs: C _{max} ↓ 13%* Amprenavīrs: AUC ↓ 26%* Amprenavīrs: C _{min} ↓ 42%* * salīdzinot ar fosamprenavīru / ritonavīru 700 mg/100 mg divreiz dienā (Jaukta CYP3A4 indukcija/inhibīcija, Pgp indukcija)	
Indinavīrs Sakvinavīrs Nelfinavīrs Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.		Nav iespējams sniegt norādījumus par devām.
Atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā	Atazanavīrs: C _{max} ↓ 24%* Atazanavīrs: AUC ↓ 22%* Atazanavīrs: C _{min} ↔* *salīdzinot ar atazanavīru/ ritonavīru 300 mg/ 100 mg vienreiz dienā Amprenavīrs: C _{max} ↔ Amprenavīrs: AUC ↔ Amprenavīrs: C _{min} ↔	Deva nav jāpielāgo.

<i>Integrāzes inhibitori</i>		
<p>Raltegravīrs</p> <p>400 mg divreiz dienā</p>	<p><u>Tukšā dūšā</u></p> <p>Amprenavīrs: C_{max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{min} ↓ 19% (-42%; +13%)</p> <p>Raltegravīrs: C_{max} ↓ 51% (-75%; -3%) AUC ↓ 55% (-76%; -16%) C_{min} ↓ 36% (-57%; -3%)</p> <p><u>Pēc ēšanas</u></p> <p>Amprenavīrs: C_{max} ↓ 25% (-41%; -4%) AUC ↓ 25% (-42%; -3%) C_{min} ↓ 33% (-50%; -10%)</p> <p>Raltegravīrs: C_{max} ↓ 56% (-70%; -34%) AUC ↓ 54% (-66%; -37%) C_{min} ↓ 54% (-74%; -18%)</p>	<p>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Būtiskā iedarbības un C_{min} samazināšanās, ko novēroja gan amprenavīram, gan raltegravīram (īpaši lietojot pēc ēšanas), pacientiem var izraisīt viroloģisku neveiksmi.</p>
<p>Dolutegravīrs</p> <p>50 mg vienreiz dienā</p>	<p><u>Dolutegravīrs</u></p> <p>C_{max} ↓ 24% AUC ↓ 35% C_t ↓ 49%</p> <p>Amprenavīrs: C_{max} ↔ Amprenavīrs: AUC ↔ Amprenavīrs: C_{min} ↔</p>	<p>Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datus novērotajām sakarībām starp iedarbību un atbildes reakciju, fosamprenavīra vai dolutegravīra devas pielāgošana netiek ieteikta. Jāievēro piesardzība un ieteicama rūpīga novērošana, lietojot šo kombināciju pacientiem ar rezistenci pret integrāzes inhibitoru grupas līdzekļiem.</p>
<i>CCR5 receptoru antagonisti</i>		
<p>Maraviroks</p> <p>300 mg divreiz dienā</p>	<p>Maraviroks: AUC₁₂ 2,49 Maraviroks: C_{max} 1,52 Maraviroks: C₁₂ 4,74</p> <p>Amprenavīrs: AUC₁₂ ↓ 0,65 Amprenavīrs: C_{max} ↓ 0,66 Amprenavīrs: C₁₂ ↓ 0,64</p> <p>Ritonavīrs AUC₁₂ ↓ 0,66 Ritonavīrs C_{max} ↓ 0,61 Ritonavīrs C₁₂ ↔ 0,86</p>	<p>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Novērotā būtiskā amprenavīra C_{min} samazināšanās pacientiem var izraisīt viroloģisku neveiksmi.</p>

<i>Zāles pret C hepatīta vīrusu</i>		
<p>Telaprevīrs</p> <p><i>(FK dati no telaprevīra zāļu apraksta)</i></p>	<p>Amprenavīrs ↓ AUC 0,53 (0,49-0,58) C_{max} 0,65 (0,59-0,70) C_{min} 0,44 (0,40-0,50)</p> <p>Telaprevīrs ↓ AUC 0,68 (0,63-0,72) C_{max} 0,67 (0,63-0,71) C_{min} 0,70 (0,64-0,77)</p> <p>Mehānisms nav zināms.</p>	Nav ieteicams.
Boceprevīrs	<p>Nav pētīts.</p> <p>Ar citiem HIV proteāzes inhibitoriem un boceprevīru veikto pētījumu rezultāti liecina, ka, lietojot fosamprenavīru/ritonavīru vienlaikus ar boceprevīru, iespējams subterapeitisks fosamprenavīra un boceprevīra līmenis.</p>	Nav ieteicams.
Simeprevīrs Daklatasvīrs	<p>Nav pētīts.</p> <p>Rezultāti, kas iegūti pētījumos par citiem HIV proteāzes inhibitoriem un simeprevīru vai daklatasvīru, liecina, ka lietošana vienlaikus ar fosamprenavīru/ritonavīru, CYP3A4 enzīma inhibīcijas dēļ, visticamāk, palielinās simeprevīra vai daklatasvīra kopējo iedarbību plazmā.</p>	Nav ieteicams.
Paritaprevīrs (vienā zāļu formā ar ritonavīru un ombitasvīru un lietojot vienlaikus ar dasabuvīru)	<p>Nav pētīts.</p> <p>Rezultāti, kas iegūti pētījumos par citiem HIV proteāzes inhibitoriem un paritaprevīru/ritonavīru/ombitasvīru +/- dasabuvīru, liecina, ka fosamprenavīra/ritonavīra lietošana vienlaikus ar paritaprevīru/ritonavīru/ombitasvīru +/- dasabuvīru, CYP3A4 enzīma inhibīcijas un lielākas ritonavīra devas dēļ, visticamāk, palielinās paritaprevīra kopējo iedarbību plazmā.</p>	Kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Amiodarons Bepridils Hinidīns	Amiodarons: paredzama Bepridils: paredzama Hinidīns: paredzama	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Iespējamās smagas un/vai dzīvību apdraudošas reakcijas, piemēram, sirds aritmijas.
Flekainīds Propafenons	(FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija) Flekainīds: paredzama Propafenons: paredzama (RTV izraisīta CYP2D6 inhibīcija)	
MELNĀ RUDZU GRAUDA ALKALOĪDI		
Dihidroergotamīns Ergotamīns Ergonovīns Metilergonovīns	Dihidroergotamīns: paredzama Ergonovīns: paredzama Ergotamīns: paredzama Metilergonovīns: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Iespējamās smagas un/vai dzīvību apdraudošas reakcijas, piemēram, akūta saindēšanās ar melnā rudzu grauda alkaloīdiem, kas izpaužas ar perifēro asinsvadu spazmām un ekstremitāšu un citu audu išēmiju.
GASTROINTESTINĀLĀS MOTILITĀTES LĪDZEKĻI		
Cisaprīds	Cisaprīds: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Iespējamās smagas un/vai dzīvību apdraudošas reakcijas, piemēram, sirds aritmijas.
PRETHISTAMĪNA LĪDZEKĻI (HISTAMĪNA H1 RECEPTORU ANTAGONISTI)		
Astemizols Terfenadīns	Astemizols: paredzama Terfenadīns: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Iespējamās smagas un/vai dzīvību apdraudošas reakcijas, piemēram, sirds aritmijas.
NEIROLEPTISKIE LĪDZEKĻI		
Pimozīds	Pimozīds: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)	Kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Iespējamās smagas un/vai dzīvību apdraudošas reakcijas, piemēram, sirds aritmijas.

ANTIPSIHOTISKIE LĪDZEKĻI		
Kvetiapīns	Tā kā Telzir inhibē CYP3A, paredzama kvetiapīna koncentrācijas paaugstināšanās.	Telzir un kvetiapīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo tās rezultātā var pastiprināties ar kvetiapīnu saistītā toksicitāte. Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija plazmā var izraisīt komu.
INFEKCIJAS		
<i>Antibakteriālie līdzekļi</i>		
Klaritromicīns Pētījums veikts ar amprenavīru. Nav FPV/RTV zāļu mijiedarbības pētījumu.	Klaritromicīns: paredzama mērena (CYP3A4 inhibīcija)	Lietot uzmanīgi.
Eritromicīns Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.	Eritromicīns: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)	Lietot uzmanīgi.
<i>Pretmikobaktēriju līdzekļi</i>		
Rifabutīns 150 mg katru otro dienu	Rifabutīns: $C_{max} \downarrow 14\%*$ Rifabutīns: $AUC(0-48) \leftrightarrow*$ 25-O-dezacetilrifabutīns: C_{max} 6 reizes* 25-O-dezacetilrifabutīns: AUC(0-48) 11 reizes* *salīdzinot ar rifabutīnu 300 mg vienreiz dienā Amprenavīra koncentrācija nemainīga, salīdzinot ar vēsturiskiem datiem (Jaukta CYP3A4 indukcija/inhibīcija)	25-O-dezacetilrifabutīna (aktīvā metabolīta) līmeņa paaugstināšanās var izraisīt rifabutīna līmeņa paaugstināšanos, kas saistīta ar blakusparādībām, īpaši uveītu. Ieteicama standarta rifabutīna devas samazināšana par 75% (t. i., līdz 150 mg pārdienās). Deva var būt vēl jāsamazina (skatīt 4.4. apakšpunktu).

ANTACĪDIE LĪDZEKĻI, HISTAMĪNA H₂ RECEPTORU ANTAGONISTI UN PROTONSŪKŅA INHIBITORI		
<p>Viena 30 ml antacīdā līdzekļa suspensijas deva (atbilst 3,6 gramiem alumīnija hidroksīda un 1,8 gramiem magnija hidroksīda)</p> <p>(Telzir 1400 mg viena deva)</p> <p>Ranitidīns 300 mg viena deva (Telzir 1400 mg viena deva)</p> <p>Esomeprazols 20 mg vienreiz dienā</p>	<p>Amprenavīrs: C_{max} ↓ 35% Amprenavīrs: AUC ↓ 18% Amprenavīrs: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavīrs: C_{max} ↓ 51% Amprenavīrs: AUC ↓ 30% Amprenavīrs: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavīra C_{max} ↔ Amprenavīra AUC ↔ Amprenavīra C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>(Kuņģa pH paaugstinās)</p>	<p>Devā nav jāpielāgo, lietojot ar antacīdiem līdzekļiem, protonu sūkņa inhibitoriem vai histamīna H₂ receptoru antagonistiem.</p>
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
<p>Fenitoīns 300 mg vienreiz dienā</p>	<p>Fenitoīns: C_{max} ↓ 20% Fenitoīns: AUC ↓ 22% Fenitoīns: C_{min} ↓ 29%</p> <p>(FPV/RTV izraisīta mērena CYP3A4 indukcija)</p> <p>Amprenavīrs: C_{max} ↔ Amprenavīrs: AUC 20% Amprenavīrs: C_{min} 19%</p>	<p>Ieteicams kontrolēt fenitoīna koncentrāciju plazmā un pēc nepieciešamības palielināt fenitoīna devu.</p>
<p>Fenobarbitāls Karbamazepīns</p> <p>Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.</p>	<p>Amprenavīrs: paredzama ↓ (Mērena CYP3A4 indukcija)</p>	<p>Lietot uzmanīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>
<p>Lidokaīns (ievadot sistēmiski)</p> <p>Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.</p>	<p>Lidokaīns: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)</p>	<p>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Tā var izraisīt nopietnas blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>

<p>Halofantrīns</p> <p>Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.</p>	<p>Halofantrīns: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)</p>	<p>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Tā var izraisīt nopietnas blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>
<p>FDE5 INHIBITORI</p>		
<p>Sildenafilis Vardenafilis Tadalafilis</p> <p>Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.</p>	<p>FDE5 inhibitori: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)</p>	<p>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Tā var izraisīt FDE5 inhibitora līmeņa paaugstināšanos, kas saistīta ar blakusparādībām, arī hipotensiju, redzes pārmaiņām un priapismu (skat. FDE5 inhibitora zāļu aprakstu). Pacienti jābrīdina par šīm iespējamām blakusparādībām, ja FDE5 inhibitori tiek lietoti kopā ar Telzir/ritonavīru (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāņem vērā, ka Telzir lietošana vienlaikus ar mazu ritonavīra devu un sildenafilu, ko izmanto pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>
<p>INHALĒJAMIE/INTRANAZĀLIE AZĀLIE STEROĪDI</p>		
<p>Flutikazona propionāts 50 µg intranazāli 4 reizes dienā 7 dienas (Ritonavīra 100 mg kapsulas divreiz dienā 7 dienas)</p>	<p>Flutikazona propionāts: Patiesais kortizola līmenis: ↓ 86%. Lielas flutikazona sistēmiskās ekspozīcijas ietekme uz ritonavīra līmeni plazmā nav zināma. Var būt paredzama lielāka iedarbība, ja flutikazona propionāts tiek inhalēts. (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)</p>	<p>Vienlaicīga lietošana nav ieteicama, ja vien iespējams ieguvums no ārstēšanas neatsver sistēmiskās kortikosteroīda iedarbības risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Apsverama glikokortikoīda devas samazināšana ar stingru vietējās un sistēmiskās iedarbības uzraudzību vai pāreja uz glikokortikoīdu, kas nav CYP3A4 substrāts (piemēram, beklometazons). Glikokortikoīdu lietošanas pārtraukšanas gadījumā var būt jāveic progresējoša devas samazināšana ilgākā laika periodā (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>

ALFA 1-ADRENORECEPTORU ANTAGONISTI		
Alfuzosīns	Iespējama alfuzosīna koncentrācijas paaugstināšanās, kas var izraisīt hipotensiju. Mijiedarbības mehānisms ir fosamprenavīra/ritonavīra izraisīta CYP3A4 inhibīcija.	TELZIR/ritonavīra vienlaicīga lietošana ar alfuzosīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

ĀRSTNIECĪBAS AUGU PREPARĀTI		
Asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Paredzama amprenavīra ↓ (Asinszāles izraisīta CYP3A4 indukcija)	Ārstniecības augu preparātus, kas satur asinszāli, nedrīkst kombinēt ar Telzir (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacients jau lieto asinszāles preparātu, pārbaudiet amprenavīru, ritonavīru un HIV RNS un pārtrauciet asinszāles lietošanu. Amprenavīra un ritonavīra līmenis var paaugstināties, pārtraucot asinszāles lietošanu. Inducējošā iedarbība var ilgt vismaz 2 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar asinszāles preparātu.
HMG-COA REDUKTĀZES INHIBITORI		
Lovastatīns Simvastatīns Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.	Lovastatīns: paredzama Simvastatīns: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)	Kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Paaugstinātā HMG-CoA reductāzes inhibitoru koncentrācija var izraisīt miopātiju, arī rabdomiolīzi. Ieteicams pravastatīns vai fluvastatīns, jo to metabolisms nav atkarīgs no CYP 3A4, un mijiedarbība ar proteāzes inhibitoriem nav paredzama.

Atorvastatīns 10 mg vienreiz dienā 4 dienas	Atorvastatīns: C_{max} 184% Atorvastatīns: AUC ↑ 153% Atorvastatīns: C_{min} 73% Amprenavīrs: C_{max} ↔ Amprenavīrs: AUC ↔ Amprenavīrs: C_{min} ↔ (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)	Lietojot atorvastatīna devas, kas lielākas par 20 mg dienā, uzmanīgi jākontrolē, vai nerodas atorvastatīna toksicitāte.
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns Rapamicīns Takrolīms Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.	Ciklosporīns: paredzama Rapamicīns: paredzama Takrolīms: paredzama (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)	Ieteicams bieži kontrolēt terapeitisko imūnsupresanta koncentrāciju, līdz līmenis ir stabilizējies (skatīt 4.4. apakšpunktu).

BENZODIAZEPĪNI		
Midazolāms Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.	Midazolāms: paredzama (parenterāli ievadīts midazolāms: 3 – 4 reizes) Ņemot vērā datus par citiem proteāzes inhibitoriem, paredzams, ka midazolāma koncentrācija plazmā būs nozīmīgi augstāka, ja midazolāmu lieto perorāli. (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 inhibīcija)	Telzir/ritonavīru nedrīkst lietot vienlaikus ar perorālo midazolāmu (skatīt 4.3. apakšpunktu), bet Telzir/ritonavīru lietojot vienlaikus ar parenterāli ievadītu midazolāmu, jāievēro piesardzība. Ja Telzir/ritonavīru lieto vienlaikus ar parenterālo midazolāmu, tas jādara intensīvās terapijas nodaļā (ITN) vai līdzīgos apstākļos, kas nodrošina stingru klīnisku uzraudzību un atbilstošu medicīnisku ārstēšanu elpošanas nomākuma un/vai ilgstošas sedācijas gadījumā. Jāapsver midazolāma devas pielāgošana, īpaši ja tiek ievadīts vairāk par vienu midazolāma devu.
TRICIKLISKIE ANTIDEPRESANTI		
Dezipramīns Nortriptilīns Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.	Tricikliskie antidepresanti: paredzama (Viegla RTV izraisīta CYP2D6 inhibīcija)	Ieteicama rūpīga triciklisko antidepresantu terapeitiskās iedarbības un blakusparādību uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

OPIOĪDI		
Metadons ≤ 200 mg vienreiz dienā	(R-) metadons: C_{max} ↓ 21% (R-) metadons: AUC ↓ 18% (FPV/RTV izraisīta CYP indukcija)	Nav paredzams, ka (R-) metadona (aktīvā enantiomēra) līmeņa pazemināšanās būs klīniski nozīmīga. Piesardzības dēļ jāraugās, vai pacientam nesākas atcelšanas sindroms.

PERORĀLIE ANTIKOAGULANTI		
Varfarīns Citi perorālie antikoagulanti Nav zāļu mijiedarbības pētījumu.	Iespējama antitrombotiskās iedarbības ↓ vai . RTV izraisīta CYP2C9 indukcija un/vai inhibīcija)	Ieteicama pastiprināta starptautiskās normalizētās attiecības kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).
PERORĀLIE PRETAPAUGĻOŠANĀS LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols 0,035 mg/noretisterons 0,5 mg vienreiz dienā	Etinilestradiols: C_{max} ↓28% Etinilestradiols: AUC ↓37% Noretisterons: C_{max} ↓38% Noretisterons: AUC ↓34% Noretisterons: C_{min} ↓ 26 (FPV/RTV izraisīta CYP3A4 indukcija) Amprenavīrs: C_{max} ↔* Amprenavīrs: AUC ↔* Amprenavīrs: C_{min} ↔* * salīdzinot ar vēsturiskajiem datiem Ritonavīrs: C_{max} 63%* Ritonavīrs: AUC 45%* * salīdzinot ar vēsturiskajiem datiem Dažiem indivīdiem bijusi klīniski nozīmīga aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās.	Sievietēm reproduktīvajā vecumā ieteicamas alternatīvas nehormonālas kontracepcijas metodes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

SELEKTĪVIE SEROTONĪNA ATPAKAĻSAISTES INHIBITORI (SSAI)		
Paroksetīns 20 mg vienreiz dienā	Paroksetīns: C_{max} ↓ 51% Paroksetīns: AUC ↓ 55% Amprenavīrs: C_{max} ↔* Amprenavīrs: AUC ↔* Amprenavīrs: C_{min} ↔* * salīdzinot ar vēsturiskajiem datiem Mehānisms nav zināms.	Ieteicama paroksetīna devas titrēšana, pamatojoties uz klīniskās atbildes reakcijas novērtēšanu pret antidepresantu. Pacientiem, kuri lieto stabilu paroksetīna devu un sāk ārstēšanu ar Telzir un ritonavīru, jākontrolē atbildes reakcija pret antidepresantu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Parasti lemjot par pretvīrusu līdzekļu lietošanu, lai ārstētu HIV infekciju grūtniecēm un līdz ar to samazinātu HIV vertikālās pārneses jaundzimušajiem risku, jāņem vērā dati par dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu), kā arī klīniskā pieredze, ārstējot grūtnieces.

Dati par fosamprenavīra lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti (mazāk kā 300 grūtniecības iznākumu). Ir novērots, ka cilvēkiem amprenavīrs šķērso placentu.

Pētījumos ar dzīvniekiem pie sistēmiskās ietekmes, kas ir zemāka par terapeitisko ietekmi uz pacientiem, kas tiek ārstēti ar Telzir, ir novērota reproduktīva toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ņemot vērā zemo ietekmi reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos, iespējamā Telzir attīstības toksicitāte nav pilnībā noteikta.

Telzir grūtniecības laikā lieto tikai tad, ja iespējamais ieguvums mātei pārsniedz risku bērnam.

Barošana ar krūti

Ar amprenavīru saistītas vielas ir atrastas žurku pienā, bet nav zināms, vai amprenavīrs izdalās cilvēku pienā. Žurkulēniem, kuri pre- un postnatāli bija pakļauti amprenavīra un fosamprenavīra ietekmei, novēroja attīstības toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Sievietēm, kas inficētas ar HIV, tiek ieteikts nekādā gadījumā nebarot bērnus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

Fertilitāte

Dati par fosamprenavīra ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami. Žurkām būtiska ietekme uz fertilitāti un reproduktīvo funkciju, lietojot fosamprenavīru, netika novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu Telzir kombinācijas ar ritonavīru ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Apsverot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, jāņem vērā Telzir blakusparādību profils.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Jāatzīmē, ka Telzir suspensija iekšķīgai lietošanai pieaugušiem nav klīniski pētīta un šajā apakšpunktā dotais tās nevēlamo blakusparādību profils pamatojas uz pieredzi ar Telzir apvalkoto tablešu lietošanu pieaugušiem.

Drošuma raksturojuma kopsavilkums

Blakusparādību profils bija līdzīgs visos attiecīgajos pētījumos, kuros piedalījās pieaugušie: gan pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši antiretrovīrusu terapiju (APV30002, ESS100732), gan pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar proteāžu inhibitoriem (divas reizes dienā, APV30003). Tas ir balstīts uz iegūtajiem drošuma datiem par kopumā 864 pacientiem, kas šajos trīs pētījumos saņēma fosamprenavīru/ ritonavīru.

Lietojot fosamprenavīru kombinācijā ar ritonavīru, visbiežāk (> 5% no ārstētajiem pieaugušajiem) novērotās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta traucējumi (slikta dūša, caureja, sāpes vēderā un vemšana) un galvassāpes. Vairums blakusparādību, kas saistītas ar fosamprenavīra/ ritonavīra kombinēto terapiju, bija vieglas vai mēreni smagas, radās agrīni un tikai retos gadījumos ierobežoja tālāko ārstēšanu. Ir ziņots arī par smagākām blakusparādībām, piemēram, nopietniem ādas izsitumiem un aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos (skatīt sadaļu Atsevišķu blakusparādību apraksts).

Blakusparādību kopsavilkuma tabula

Blakusparādības ir uzskaitītas pa MedDRA sistēmām, orgānu klasēm un pēc absolūtā biežuma. Biežums ir noteikts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) vai ļoti reti ($< 1/10\ 000$), vai nav zināms.

Tālāk norādītais blakusparādību biežums ir balstīts uz klīniskajiem pētījumiem un datiem pēc zāļu laišanas tirgū.

Vairums no tālāk minētajām blakusparādībām tika reģistrētas trijos lielos klīniskajos pētījumos pieaugušajiem, ietverot tās blakusparādības, kuras bija vismaz mēreni smagas (2. pakāpe vai vairāk), kuras radās vismaz 1 % pacientu un par kurām pētnieki ziņoja kā par saistītām ar pētījumos lietotajām zālēm.

Organisma sistēma	Blakusparādība	Biežums
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Galvassāpes, reibonis, orāla parestēzija	Bieži
<i>Kuņģa- zarnu trakta traucējumi</i>	Caureja	Ļoti bieži
	Šķidra vēdera izeja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā	Bieži
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Stīvensa-Džonsona sindroms	Reti
	Angioneirotiskā tūska	Retāk
	Izsitumi (skat. tālāk esošo tekstu „Izsitumi/ ādas reakcijas”)	Bieži
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Nogurums	Bieži

<i>Izmeklējumi</i>	Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs	Ļoti bieži
	Paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs	Bieži
	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	Bieži
	Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis	Bieži
	Paaugstināts lipāzes līmenis	Bieži

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Izsitumi/ādas reakcijas: terapijas laikā var parādīties eritematozi vai makulopapulāri izsitumi uz ādas, ar vai bez niezes. Izsitumi parasti pāriet spontāni bez nepieciešamības pārtraukt fosamprenavīra ar ritonavīru terapiju.

Nopietnu vai dzīvībai bīstamu izsitumu gadījumi, tajā skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms ir reti. Fosamprenavīra ar ritonavīru terapija noteikti jāpārtrauc nopietnu izsitumu gadījumā vai ja vieglas vai vidējas intensitātes izsitumi kombinējas ar sistēmiskiem simptomiem vai simptomiem no gļotādu puses. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izmaiņas klīniskās bioķīmijas rādītājos: par izmaiņām klīniskās bioķīmijas rādītājos (3. vai 4. pakāpes) saistībā ar fosamprenavīra ar ritonavīru terapiju ir ziņots mazāk kā 1 % pieaugušo pacientu, tajā skaitā: paaugstināts ALAT (*bieži*), AsAT (*bieži*), seruma lipāze (*bieži*) un triglicerīdi (*bieži*).

Vielmaiņas raksturlielumi: pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rabdomiolīze: KFK līmeņa pieaugums, mialģijas, miozīts, un reti rabdomiolīze ir ziņoti saistībā ar proteāžu inhibitoriem, vairāk saistībā ar nukleozīdu analogiem.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms: HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, par Greivsa slimību), taču ziņotais traucējumu parādīšanās laiks ir dažāds, un tie var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze: ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai CART ietekmei. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā/ cita populācija

Bērni un pusaudži: blakusparādību profils bērniem un pusaudžiem iegūts no apvienotiem drošuma datiem divos pētījumos (APV29005 24. nedēļas dati un APV20003 168. nedēļas dati [galīgie dati]), kuros 158 ar HIV-1 inficēti pētījumu dalībnieki vecumā no 2 līdz 18 gadiem lietoja fosamprenavīru kombinācijā ar ritonavīru uz nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru terapijas fona (informāciju par lietotām devām visās vecuma grupās skatīt 5.1. apakšpunktā). 79 % dalībnieku terapiju saņēma ilgāk nekā 48 nedēļas.

Kopējais drošuma profils šiem 158 bērniem un pusaudžiem līdzinājās tam, kas novērots pieaugušo populācijā. Pediatrikajiem pacientiem biežāk radās vemšana. Ar zālēm saistītas blakusparādības APV20003 pētījumā (57 %), kura dalībnieki fosamprenavīru / ritonavīru lietoja vienu reizi dienā, radās biežāk nekā APV29005 pētījumā (33 %), kura dalībnieki fosamprenavīru / ritonavīru lietoja divas reizes dienā.

Analizējot 48. nedēļas datus no pētījuma APV29005 vai pētījuma APV20002, kurā 54 dalībnieki, kuru vecums bija no 4 nedēļām līdz 2 gadiem, divas reizes dienā lietoja fosamprenavīru/ ritonavīru uz nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitora terapijas bāzes, bet 5 dalībnieki lietoja tikai vienreizējas fosamprenavīra devas kombinācijā ar ritonavīru vai bez tā, nekonstatēja jaunu drošuma apdraudējumu.

Pacienti ar hemofiliju: ir ziņojumi par paaugstinātu spontānu asiņošanu hemofilijas pacientiem, kuri saņem antiretrovīrusu proteāžu inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav zināms Telzir antidots. Nav zināms, vai amprenavīru var atdalīt ar peritoneālās dialīzes vai hemodialīzes palīdzību. Ja ir notikusi pārdozēšana, jānovēro, vai pacientam, nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu), un vajadzības gadījumā jāveic uzturoša standarta terapija.

5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa – pretvīrusu līdzeklis sistēmiskai lietošanai, ATĶ kods: J05AE07

Darbības mehānisms

Ar fosamprenavīru novērotā pretvīrusu aktivitāte *in vitro* skaidrojama ar nelielu amprenavīra klātbūtni. Amprenavīrs ir konkurējošs HIV-1 proteāzes inhibitors. Amprenavīrs saistās pie HIV-1 proteāzes aktīvās vietas un tādējādi novērš vīrusu *gag* un *gag-pol* poliproteīna prekursoru veidošanos, kā rezultātā veidojas nenobriedušas neinfekciozas vīrusu daļiņas.

700 mg fosamprenavīra lietošana divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā rada amprenavīra koncentrāciju plazmā (pētījuma APV30003 dati par pacientiem, kam veikta pretretrovīrusu terapija), kas atbilst proteīnam pielāgotiem vidējiem raksturlielumiem C_{min}/IC_{50} un C_{min}/IC_{95} attiecīgi 21,7 (1,19 – 240 robežās) un 3,21 (0,26 – 30,0 robežās).

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Amprenavīra *in vitro* pretvīrusu aktivitāte tika izvērtēta pret HIV-1 III B gan akūti, gan hroniski inficētās limfoblastisko šūnu līnijās (MT-4, CEM-CCRF, H9) un perifēro asiņu limfocītos. Amprenavīra 50% inhibīcijas koncentrācija (IC_{50}) svārstās no 0,012 līdz 0,08 μM akūti inficētās šūnās un bija 0,41 μM hroniski inficētās šūnās (1 $\mu M=0,50 \mu g/ml$). Saistība starp amprenavīra *in vitro* anti-HIV-1 aktivitāti un HIV-1 replikācijas inhibīciju cilvēkos nav noteikta.

Rezistence

In vivo

α) Ar ART vai PI neārstēti pacienti

Amprenavīra/fosamprenavīra izstrādes programmu gaitā ir novērtētas dažādas ārstēšanas shēmas gan ar ritonavīra vienlaicīgu lietošanu, gan bez tās. Veicot viroloģiski nesekmīgu paraugu analīzes šo shēmu ietvaros, tika noteikti četri galvenie rezistences mehānismi: V32I+I47V, I50V, I54L/M un I84V. Citas novērotās mutācijas, kas varētu būt saistītas ar rezistenci, bija L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V un I93L.

Ar ART neārstētus pieaugušus pacientus ārstējot ar pašreiz apstiprinātajām fosamprenavīra/ritonavīra devām, tāpat kā citu ar ritonavīru papildinātu PI shēmu gadījumā, minētās mutācijas nebija bieži sastopamas. Pētījumā ESS100732 sešpadsmit no 434 pacientiem, kas iepriekš nebija ārstēti ar ART un saņēma 700 mg fosamprenavīra un 100 mg ritonavīra divreiz dienā, 48. nedēļā tika konstatēts, ka ārstēšana ir viroloģiski nesekmīga, un 14 izolātiem tika veikta genotipa pārbaude. Trijos no 14 izolātiem bija proteāžu rezistences mutācijas. Katrā no šiem trim izolātiem tika konstatēta viena rezistences mutācija: attiecīgi K20K/R, I54I/L un I93I/L.

No 81 pediatriiskā pacienta, kuri iepriekš nebija ārstēti ar PI un saņēma fosamprenavīru/ritonavīru, 15 pacientiem radās protokolā noteiktā viroloģiskā neveiksme 48 nedēļu laikā pētījumā APV29005 un līdz 108 nedēļu termiņam pētījumā APV20003. No 2 pacientiem izolētiem vīrusiem konstatēja būtiskas ārstēšanas izraisītas vai ar APV saistītas proteāzes mutācijas. Rezistences modelis bija līdzīgs kā pieaugušajiem.

b) PI lietojuši pacienti

Amprenavīrs

Pētījumos ar PI lietojušiem pieaugušiem pacientiem PRO30017 (600 mg amprenavīra/100 mg ritonavīra divas reizes dienā A un B apakšpētījumā ar attiecīgi 80 un 37 pacientiem), pacientiem ar viroloģisku neveiksmi radās šādas mutācijas: 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 un I93L/M.

Fosamprenavīrs

Pētījumos ar PI lietojušiem pieaugušiem pacientiem APV30003 un tā pagarinājumā, APV30005 (700 mg fosamprenavīra/100 mg ritonavīra divas reizes dienā: n=107, pacientiem ar viroloģisku neveiksmi 96 nedēļu laikā radās šādas mutācijas: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73/S, V82A, I84V un L90M.

Pētījumos APV20003 un APV29005, kuros piedalījās bērni, 77 PI lietojušus pacientus ārstēja ar shēmām uz fosamprenavīra / ritonavīra bāzes, un 43 pacienti atbilda pētījumam definētajiem viroloģiskas neveiksmes kritērijiem 48 nedēļu laikā pētījumā APV29005 un līdz 108 nedēļu termiņam pētījumā APV20003. Ārstēšanas izraisītas būtiskas proteāzes mutācijas vai ar APV saistītas mutācijas novēroja vīrusiem, kas bija izolēti no 1 pacienta pētījumā APV29005 un no 6 pacientiem pētījumā APV20003. Mutācijas profili bija līdzīgi tiem, kādi aprakstīti PI lietojušiem pieaugušajiem, kas ārstēti ar fosamprenavīru / ritonavīru.

Pretvīrusu aktivitāte atkarībā no genotipiskās/fenotipiskās rezistences

Genotipiskās rezistences pārbaudes

Genotipa interpretēšanas sistēmas var tikt lietotas, lai novērtētu amprenavīra/ritonavīra vai fosamprenavīra/ritonavīra aktivitāti pacientiem ar PI rezistentiem izolātiem. Pašlaik lietojamais (2006.

gada jūlijs) ANRS AC-11 algoritms fosamprenavīram/ritonavīram definē rezistenci ar mutāciju V32I+I47A/V vai I50V klātbūtni, vai vismaz četras no šīm mutācijām: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V un L90M, un saistīts ar palielinātu fenotipisku rezistenci pret fosamprenavīru kopā ar ritonavīru, kā arī samazinātu viroloģiskas atbildreakcijas (rezistences) iespējamību. Secinājumi par īpašu mutāciju vai mutāciju modeļa saistību ir jautājums, kas var mainīties pēc papildus datu iegūšanas, un ieteicams vienmēr izmantot esošās interpretācijas sistēmas, lai analizētu rezistences testa rezultātus.

Fenotipiskās rezistences pārbaudes

Amprenavīra / ritonavīra vai fosamprenavīra / ritonavīra aktivitātes vērtēšanai pacientiem, no kuriem izolēti pret PI rezistenti vīrusi, kopā ar datiem par genotipu var izmantot klīniski aprobētas fenotipa interpretācijas sistēmas. Rezistenci noteicošo diagnostikas līdzekļu firmas FPV/RTV gadījumā izstrādājušas klīniski fenotipiskās robežvērtības, ko var izmantot rezistences pārbažu rezultātu interpretēšanai.

Klīniskā pieredze

Klīniskā pieredze par fosamprenavīra lietošanu kopā ar ritonavīru galvenokārt balstās uz diviem atklātiem pētījumiem. Viens pētījums veikts pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši antiretrovīrusu terapiju (pētījums ESS100732), bet otrs pētījums veikts pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši antiretrovīrusu terapiju (pētījums APV30003). Abos šajos pētījumos fosamprenavīrs/ritonavīrs salīdzināti ar lopinavīru/ritonavīru.

Antiretrovīrusu terapiju iepriekš nesaņēmuši pieaugušie pacienti

Randomizētā, atklātā pētījumā (ESS100732 - KLEAN) pacientiem, kas iepriekš nebija lietojuši antiretrovīrusu līdzekļus, lietojot fosamprenavīru (700 mg) kopā ar mazu ritonavīra devu (100 mg) divas reizes dienā shēmā, kas ietvēra abakavīra/ lamivudīna (600 mg/ 300 mg) fiksētas devas kombinētu tableti reizi dienā, 48 nedēļu laikā novēroja līdzīgu efektivitāti kā lopinavīram/ ritonavīram (400 mg/ 100 mg), ko lietoja divreiz dienā kombinācijā ar abakavīru/ lamivudīnu (600 mg / 300 mg reizi dienā).

Pierādīts, ka fosamprenavīra vienlaikus lietošana ar ritonavīru nebija mazāk efektīva, salīdzinot ar lopinavīru/ ritonavīru, pamatojoties uz pacientu daļām, kam 48 nedēļu laikā tika sasniegts HIV-1 RNS līmenis plazmā < 400 kopijas/ml (primārais iznākums). Laika līdz viroloģiskas atbildreakcijas zudumam (LVARZ, TLOVR) analizē par ITT (E) populāciju, pacientu daļa, kam tika sasniegtas <400 kopijas/ml fosamprenavīra ar ritonavīru grupā, bija 73% (315 / 434), salīdzinot ar 71% (317/ 444) pacientu, kas saņēma lopinavīru/ ritonavīru, ar 95% ticamības intervālu atšķirībai [-4,84%; 7,05%].

Efektivitātes rādītāji pa apakšgrupām minēti tālāk redzamajā tabulā.

1. tabula. Efektivitātes rādītāji pēc 48 nedēļām pētījumā ESS100732 (ART nesaņēmušie pacienti)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg divreiz dienā (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg divreiz dienā (n=444)
ITT-E populācija TLOVR analīze	Tādu pacientu procentuālais daudzums, kam HIV-1 RNS daudzums bija <400 kopijām/ml	
Visi pacienti	72,5 %	71,4 %
Sākumā HIV-1 RNS <100 000 kopijām/ml	69,5 % (n=197)	69,4 % (n=209)

Sākmā HIV-1 RNS ≥100 000 kopijām/ml	75,1 % (n=237)	73,2 % (n=235)
	Tādu pacientu procentuālais daudzums, kam HIV-1 RNS daudzums bija <50 kopijām/ml	
Visi pacienti	66 %	65 %
Sākmā HIV-1 RNS <100 000 kopijām/ml	67 % (n=197)	64 % (n=209)
Sākmā HIV-1 RNS ≥100 000 kopijām/ml	65 % (n=237)	66 % (n=235)
	Vidējās CD4 šūnu skaita izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (šūnas/μl)	
ITT-E novērošanas analīze	176 (n=323)	191 (n=336)

Pēc 48 nedēļu ārstēšanas perioda beigām pacienti Eiropas un Kanādas centros varēja piedalīties pētījuma pagarinājumā līdz 144. nedēļai, saglabājot to ārstēšanas shēmu, kāda bija noteikta sākotnējā nejaušināšanā. Pētījuma pagarinājumā tika iesaistīti tikai 22 % no KLEAN pētījuma sākotnējās populācijas.

Efektivitātes rādītāji ir minēti tālāk redzamajā tabulā.

2. tabula. Efektivitātes rādītāji pēc 96 un 144 nedēļām ESS100732 pētījuma pagarinājumā (ART nesaņēmušie pacienti)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg divreiz dienā (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg divreiz dienā (n=91)
ITT (pag.) populācija TLOVR analīze	Tādu pacientu procentuālais daudzums, kam HIV-1 RNS daudzums bija <400 kopijām/ml	
96. nedēļa	93 %	87 %
144. nedēļa	83 %	70 %
	Tādu pacientu procentuālais daudzums, kam HIV-1 RNS daudzums bija <50 kopijām/ml	
96. nedēļa	85 %	75 %
144. nedēļa	73 %	60 %
ITT (pag.) Novērošanas analīze	Vidējās CD4 šūnu skaita izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (šūnas/μl)	
96. nedēļa	292 (n=100)	286 (n=84)
144. nedēļa	300 (n=87)	335 (n=66)

Pieaugušie pacienti, kuri iepriekš saņēmuši antiretrovīrusu terapiju

Nejaušinātā, atklātā pētījumā (APV30003) ar proteāžu inhibitoriem iepriekš ārstēti pacienti, kuriem bija virusoloģiskās atbildes iztrūkums (mazāks kā vai vienāds ar diviem proteāžu inhibitoriem) fosamprenavīra ar ritonavīru kombinācija (700/100 mg divas reizes dienā vai 1400/200 mg vienu reizi dienā) nebija mazāk efektīvs kā lopinavīrs/ritonavīrs attiecībā uz vīrusa supresiju mērot kā vidējo laukumu zem līknes mīnuss izejas datus (AAUCMB) plazmas HIV-1 RNS 48 nedēļu laikā (primārais beigu punkts). Rezultāti bija par labu lopinavīram/ritonavīram.

Visi pacienti šajā pētījumā bija iepriekš neveiksmīgi ārstēti ar proteāžu inhibitoriem (plazmas HIV-1 RNS līmenis nekad nenokritās zem 1000 kopijām/ml pēc vismaz 12 sekojošām terapijas nedēļām vai ar sākotnējo vīrusa supresiju, kas pēc tam atkal pavairojās līdz vairāk kā 1000 kopijām/ml). Tomēr, tikai 65 % pacientu saņēma PI saturošas zāļu kombinācijas pētījuma sākumā.

Iekļauto populāciju pārsvarā veidoja iepriekš vidēji daudz antiretrovīrusu terapiju saņēmuši pacienti. Vidējais iepriekšējās NRTI terapijas ilgums bija 257 nedēļas pacientiem, kuri saņēma fosamprenavīru ar ritonavīru divas reizes dienā (79 % iepriekš saņēmuši 3 vai vairāk NRTI) un 210 nedēļas pacientiem, kuri saņēma lopinavīru/ritonavīru (63 % iepriekš saņēmuši 3 un vairāk NRTI). Vidējais iepriekšējās proteāžu inhibitoru terapijas ilgums bija 149 nedēļas pacientiem, kuri saņēma fosamprenavīru ar ritonavīru divas reizes dienā (49 % iepriekš saņēmuši 2 vai vairāk proteāžu inhibitorus) un 130 nedēļas pacientiem, kuri saņēma lopinavīru/ritonavīru (40 % iepriekš saņēmuši 2 un vairāk proteāžu inhibitorus).

Vidējais AAUCMB (\log_{10} c/ml) ITT (E) populācijā (novērotas analīzes) pēc 48 nedēļām (primārais vērtētais raksturlielums) un citi efektivitātes rādītāji pa apakšgrupām ir doti tabulās zemāk.

3. tabula. Efektivitātes rādītāji pēc 48 nedēļām APV30003 ITT(E) populācijā (ART saņēmušie pacienti)

	FPV/RTV divreiz dienā (N=107)	LPV/RTV divreiz dienā (N=103)
AAUCMB novērošanas analīze	Vidēji (n)	Vidēji (n)
Visi pacienti	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000–10 000 kopijas/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10 000–100 000 kopijas/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100 000 kopijas/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV divreiz dienā pret LPV/RTV divreiz dienā	AAUCMB vidējā atšķirība (97,5 % TI)	
Visi pacienti	0,244 (-0,047, 0,536)	
1000–10 000 kopijas/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
>10 000–100 000 kopijas/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
>100 000 kopijas/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
AAUCMB novērošanas analīze	Vidēji (n)	Vidēji (n)

	FPV/RTV divreiz dienā (N=107)	LPV/RTV divreiz dienā (N=103)
Visi pacienti	-1,53 (105)	-1,76 (103)
CD4 skaits <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 pret OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Visi pacienti, RD=F analīze²	n (%)	n(%)
Pacienti (%), kuriem HIV-1 RNS daudzums plazmā bija <50 kopijām/ml	49 (46 %)	52 (50 %)
Pacienti (%), kuriem HIV-1 RNS daudzums plazmā bija <400 kopijām/ml	62 (58 %)	63 (61 %)
Pacienti, kuriem HIV-1 RNS daudzums plazmā bija mainījies par >1 log₁₀, salīdzinot ar sākotnējo daudzumu	62 (58 %)	71 (69 %)
CD4 šūnu skaita izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem (šūnas/μl)	Mediāna (n)	Mediāna (n)
Visi pacienti	81 (79)	91 (85)

Skaidrojums: ¹GSS pret OBT: genotipiskās jutības rādītāji pret optimizēto shēmu (*Genotypic Sensitivity Score to Optimised Background*). GSS noteica pēc ANRS 2007 vadlīnijām. ²RD=F: rikošetam vai pārtraukšanai līdzvērtīgu neveiksmju analīze, kas ir ekvivalenta TLOVR. FPV/RTV divreiz dienā — fosamprenavīrs ar ritonavīru divreiz dienā, LPV/RTV divreiz dienā — lopinavīrs/ritonavīrs divreiz dienā.

4. tabula. AAUCMB pēc 48 nedēļām pēc genotipiskās jutības rādītājiem OBT gadījumā un sākotnējā rezistence pret FPV/RTV

	48. nedēļas AAUCMB (n)		
Genotipiskās jutības rādītāji OBT gadījumā	Visi pacienti	Jutīgi pret FPV/RTV <4 mutācijas no rādītāja noteikšanas	Rezistenti pret FPV/RTV ≥4 mutācijas no

			rādītāja noteikšanas
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)
Visi pacienti	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Kā redzams iepriekš dotajā tabulā, tikai 16 pacienti jau sākotnēji bija inficēti ar vīrusu, kuram bija rezistence pret FPV/RTV, vērtējot pēc ANRS. Ņemot vērā šo nelielo skaitu, tālākā datu analīze pēc GSS apakšgrupām interpretējama piesardzīgi.

Nav pietiekamu datu, lai ieteiktu fosamprenavīru ar ritonavīru iepriekš ļoti intensīvi ārstētiem pacientiem.

Bērni un pusaudži, kas vecāki par 6 gadiem

Fosamprenavīra tabletes un suspensija iekšķīgai lietošanai ar ritonavīru kombinācijā ar NRTI tikusi vērtēta gan proteāžu inhibitorus lietojušiem, gan tos nelietojušiem bērniem un pusaudžiem. Ieguvums no terapijas šajā vecuma grupā galvenokārt balstīts uz 48 nedēļas ilgu atklātu pētījumu APV29005, kurā tiek vērtētas fosamprenavīra un ritonavīra kombinācijas farmakokinētiskās īpašības, drošums un pretvīrusu aktivitāte proteāžu inhibitorus lietojušiem un tos nelietojušiem pacientiem no 2 līdz 18 gadu vecumam, to lietojot divas reizes dienā. Pētījuma rezultāti 48 terapijas nedēļās norādīti zemāk.

APV29005 piedalījās 30 pacienti no 6 līdz 11 gadu vecumam (vairums tika ārstēti ar fosamprenavīru / ritonavīru pa 18/3 mg/kg divas reizes dienā vai pēc pieaugušo tablešu shēmas) un 40 pacienti no 12 līdz 18 gadu vecumam (vairums tika ārstēti pēc pieaugušo tablešu shēmas).

5. tabula. Sākotnējie rādītāji un efektivitātes rezultāti 48. nedēļā pētījuma APV29005 ITT(E) populācijā

	6 līdz 11 gadus veci pacienti N=30	12 līdz 18 gadus veci pacienti N=40
Sākotnējie rādītāji		
ART/PI statuss, n (%)		
ART nelietojuši pacienti	2 (7)	14 (35)
ART lietojuši, PI nelietojuši pacienti	8 (27)	12 (30)
PI lietojuši pacienti	20 (67)	14 (35)
Iepriekšējās ART ekspozīcijas ilguma mediāna, nedēļas		
NRTI	386	409
PI	253	209
HIV-1 RNS log ₁₀ kopijas/ml plazmas, mediāna	4,6 (n=29)	4,7
>100 000 kopijas/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
CD4 šūnas/μl, mediāna	470	250
CD4 skaits < 350 šūnas/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Efektivitātes rezultāti		
Pacienti, kuriem HIV-1 RNS kopiju skaits ml plazmas ir <400, <i>Snapshot</i> analīze	16 (53%)	25 (63%)
CD4 šūnu izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju, mediāna (šūnas/μl), novērotā analīze	210 (n=21)	140 (n=35)

Šos datus tālāk apstiprināja papildus pētījums APV20003, taču tajā tika lietots cits dozēšanas režīms nekā pētījumā APV29005.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc iekšķīgas lietošanas fosamprenavīrs ātri un gandrīz pilnībā hidrolizējas par amprenavīru un neorganisko fosfātu, pirms tas sasniedz sistēmisko cirkulāciju. Fosamprenavīra pārveidošanās amprenavīrā primāri notiek zarnu epitēlijā.

Tika izvērtētas amprenavīra farmakokinētiskās īpašības pēc Telzir vienlaicīgas lietošanas ar ritonavīru veselīgiem, pieaugušiem indivīdiem un HIV inficētiem pacientiem un šajās grupās netika novērotas būtiskas atšķirības.

Telzir tabletes un suspensija iekšķīgai lietošanai, lietojot tukšā dūšā, nodrošināja līdzvērtīgu plazmas amprenavīra AUC_{0-∞} vērtības un Telzir suspensija iekšķīgai lietošanai nodrošināja par 14 % augstāku plazmas amprenavīra C_{max}, salīdzinot ar tablešu formu. Tomēr, bioekvivalence netika uzrādīta, lietojot Telzir suspensiju iekšķīgai lietošanai kopā ar ēdienu. Tādēļ pieaugušiem pacientiem Telzir suspensija iekšķīgai lietošanai jālieto **atsevišķi** no pārtikas un tukšā dūšā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas fosamprenavīra devas ieņemšanas, amprenavīra plazmas pīķa koncentrācija tika novērota aptuveni 2 stundas pēc ieņemšanas. Fosamprenavīra AUC parasti ir mazāk kā 1 % no amprenavīra AUC. Fosamprenavīra absolūtā biopieejamība cilvēkiem nav noteikta.

Pēc vienādu, atkārtotu fosamprenavīra un amprenavīra devu iekšķīgas lietošanas, novēroja līdzīgas amprenavīra AUC vērtības, tomēr C_{max} vērtības bija aptuveni 30% zemākas un C_{min} vērtības aptuveni 28% augstākas fosamprenavīram.

Vienlaikus lietojot ritonavīru un fosamprenavīru, amprenavīra plazmas AUC palielinās aptuveni 2 reizes, bet plazmas C_{τ,ss} – 4 – 6 reizes, salīdzinot ar fosamprenavīra atsevišķas lietošanas gadījumā noteiktajām vērtībām.

Pēc atkārtotu 700 mg fosamprenavīra un 100 mg ritonavīra devu lietošanas divas reizes dienā, amprenavīrs ātri uzsūcās ar ģeometriski nozīmīgu (95%) stabilu amprenavīra plazmas pīķa koncentrāciju (C_{max}) 6,08 (5,38-6,86) µg/ml aptuveni pusotru 1,5 (0,75-5,0) stundas pēc ieņemšanas (t_{max}). Vidējā stabilā plazmas amprenavīra koncentrācija (C_{min}) bija 2.12 (1,77-2,54) µg/ml un AUC_{24,ss} bija 39,6 (34,5-45,3) h*µg/ml.

Fosamprenavīra iekšķīgi lietojamās suspensijas lietošana ar treknu maltīti (967 kcal, 67 gramu tauku, 33 gramu olbaltumvielu, 58 gramu ogļhidrātu) mazināja amprenavīra AUC(0-∞) plazmā par 28 %, C_{max} – par 46 %, bet aizkavēto T_{max} – par 0,72 stundām. Pieaugušiem pacientiem fosamprenavīra iekšķīgi lietojamo suspensiju **nedrīkst lietot kopā** ar maltīti, un tā jālieto tukšā dūšā. Bērniem un pusaudžiem fosamprenavīra suspensija iekšķīgai lietošanai jālieto **kopā ar pārtiku**. Tādēļ ieteicamās devas šai pacientu grupai noteiktas, ievērojot novēroto pārtikas ietekmi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Amprenavīra lietošana vienlaicīgi ar greipfrūtu sulu nav saistīta ar klīniski nozīmīgām izmaiņām plazmas amprenavīra farmakokinētikā.

Izkliede

Vidējais šķietamais amprenavīra sadalījuma tilpums pēc Telzir lietošanas ir aptuveni 430 L (6 l/kg, pieņemot, ka ķermeņa masa ir 70 kg), kas norāda uz lielu izplatīšanās tilpumu ar brīvu amprenavīra penetrāciju audos ārpus sistēmiskās cirkulācijas. Šis līmenis samazinās par aptuveni 40 %, ja Telzir lieto vienlaicīgi ar ritonavīru, visdrīzāk amprenavīra paaugstinātās biopieejamības dēļ.

In vitro pētījumos aptuveni 90 % amprenavīra saistās ar plazmas olbaltumvielām. Tas saistās ar alfa-1-skābo glikoproteīnu (AAG) un albumīnu, bet augstāka afinitāte ir pret AAG. AAG koncentrācija

antiretrovīrusu terapijas kursa laikā samazinās. Šīs izmaiņas samazina kopējo aktīvās vielas koncentrāciju plazmā, tomēr nesaisītā amprenavīra daudzums, kas ir aktīvā daļa, paliek nemainīga.

Amprenavīra penetrācija likvorā cilvēkiem ir nenozīmīga. Amprenavīrs penetrē arī spermā, jo spermas koncentrācija ir zemāka kā plazmas koncentrācija.

Biotransformācija

Fosamprenavīrs ātri un gandrīz pilnīgi hidrolizējas par amprenavīru un neorganisko fosfātu, jo tas pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas caur zarnu epitēliju. Amprenavīrs primāri metabolizējas aknās un mazāk kā 1 % izdalās neizmainītā veidā ar urīnu. Primārais metabolisma ceļš ir ar citohroma P450 3A4 enzīmu. Amprenavīra metabolismu inhibē ritonavīrs inhibējot CYP3A4, kā rezultātā pieaug amprenavīra plazmas koncentrācija. Amprenavīrs arī ir CYP3A4 enzīma inhibitors, tikai mazākā mērā kā ritonavīrs. Tādēļ zāles, kas ir CYP3A4 induktori, inhibitori vai substrāti jālieto piesardzīgi, ja tos lieto kopā ar Telzir un ritonavīru (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Eliminācija

Amprenavīra eliminācijas pusperiods pēc Telzir ieņemšanas ir 7,7 stundas. Lietojot Telzir kopā ar ritonavīru, amprenavīra eliminācijas pusperiods pieaug līdz 15-23 stundām. Primārais amprenavīra eliminācijas ceļš ir caur aknu metabolismu un mazāk kā 1 % izdalās neizmainītā veidā ar urīnu un amprenavīrs nav nosakāms fēcēs. Apmēram 14 % amprenavīra nozīmētās devas metabolītu atrod urīnā un 75 % fēcēs.

Īpašas pacientu populācijas

Pediatriskā populācija

Klīniskā pētījumā par fosamprenavīra farmakokinētiku bērniem, astoņi pētījuma dalībnieki no 12 līdz 18 gadu vecumam lietoja pieaugušiem paredzēto parasto fosamprenavīra tablešu devu pa 700 mg divas reizes dienā (ar ritonavīru pa 100 mg divas reizes dienā). Salīdzinot ar vēsturisko pieaugušo grupu, kuri lietoja fosamprenavīru / ritonavīru pa 700 / 100 mg divas reizes dienā, pētījuma dalībniekiem no 12 līdz 18 gadu vecumam bija par 20 % zemāka APV AUC(0-24), par 23 % zemāka C_{max} un par 20 % zemāka C_{min} vērtība plazmā. Bērniem no 6 līdz 11 gadu vecumam, kas lietoja fosamprenavīru / ritonavīru pa 18 / 3 mg/kg divas reizes dienā, bija par 26 % augstāka AUC(0-24) un līdzīga C_{max} un C_{min} vērtība, salīdzinot ar vēsturisko pieaugušo populāciju, kuri fosamprenavīru / ritonavīru lietoja pa 700 / 100 mg divas reizes dienā.

AP20002 ir 48 nedēļas ilgs II fāzes atklāts pētījums, lai vērtētu fosamprenavīra farmakokinētiku, drošumu, panesamību un pretvīrusu darbību ar un bez ritonavīra bērniem no 4 nedēļu līdz < 2 gadu vecumam. Salīdzinot ar vēsturisko pieaugušo populāciju, kas lietoja fosamprenavīru ar ritonavīru pa 700 / 100 mg divas reizes dienā, apakšgrupā no pieciem bērniem vecumā no 6 līdz < 24 mēnešiem, kas lietoja fosamprenavīru / ritonavīru pa 45/7 mg/kg divas reizes dienā, tika pierādīts, ka pat tad, ja fosamprenavīra un ritonavīra deva, rēķinot pēc mg/kg, palielinājās aptuveni 5 reizes, bērniem amprenavīra AUC(0- τ) plazmā bija aptuveni par 48 % zemāka, C_{max} bija par 26% zemāka, bet C_{τ} – par 29% zemāka. Ieteicamo devu maziem bērniem (bērniem < 2 gadu vecuma) nav iespējams noteikt, un Telzir lietošana kombinācijā ar ritonavīru šai pacientu populācijā nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Nav pētīti fosamprenavīra kombinācijas ar ritonavīru farmakokinētikas dati pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nav veikti īpaši pētījumi ar pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi. Mazāk kā 1% amprenavīra terapeitiskās devas izdalās neizmainītā veidā ar urīnu. Ritonavīra renālais klīrenss arī ir nenozīmīgs, tādēļ nieru darbības traucējumu ietekmei uz amprenavīra un ritonavīra elimināciju vajadzētu būt minimālai.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Fosamprenavīrs organismā pārveidojas par amprenavīru. Galvenais amprenavīra un ritonavīra eliminācijas ceļš ir caur aknu metabolismu.

Amprenavīra farmakokinētika plazmā tika novērtēta 14 dienu ilgā atkārtotu devu pētījumā ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, kas saņēma fosamprenavīru kopā ar ritonavīru, salīdzinot ar atbilstošiem kontroles pacientiem ar normālu aknu darbību.

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh: 5 – 6*) 700 mg fosamprenavīra devas lietošana divas reizes dienā, samazinot ritonavīra lietošanas biežumu līdz 100 mg vienu reizi dienā, deva nedaudz lielāku amprenavīra C_{max} (17 %) plazmā, nedaudz augstāku amprenavīra AUC (0 – 12) (22 %) plazmā, tādu pašu kopējo amprenavīra C12 daudzumu plazmā un apmēram par 117 % lielāku nesaistītā amprenavīra C12 daudzumu plazmā, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību, kas lietoja fosamprenavīra/ritonavīra standarta devu 700 mg/100 mg divas reizes dienā.

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh: 7 - 9*) pēc fosamprenavīra devas samazināšanas līdz 450 mg divas reizes dienā, samazinot ritonavīra lietošanas biežumu līdz 100 mg vienu reizi dienā, bija sagaidāma līdzīga amprenavīra C_{max} un AUC (0 – 12) plazmā, bet apmēram par 35 % zemāks kopējā amprenavīra C12 līmenis plazmā un par apmēram 88 % augstāks nesaistītā amprenavīra C12 līmenis plazmā nekā cilvēkiem ar normālu aknu darbību, kas lietoja fosamprenavīra/ritonavīra standarta devu 700 mg/100 mg divas reizes dienā. Sagaidāmā iedarbība balstās uz ekstrapolāciju no datiem, kas iegūti pēc fosamprenavīra lietošanas pa 300 mg divas reizes dienā kopā ar ritonavīru 100 mg vienu reizi dienā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Indivīdiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh: 10 – 13*) samazināta fosamprenavīra deva – 300 mg divreiz dienā – kopā ar samazinātu ritonavīra lietošanas biežumu – 100 mg reizi dienā – izraisīja par 19% zemāku amprenavīra plazmas C_{max} , par 23% mazāku AUC(0-12) un par 38% mazākus C12 raksturlielumus, bet līdzīgus nesaistītā plazmas amprenavīra C12 raksturlielumus, salīdzinot ar indivīdiem, kuriem bija normāla aknu darbība un kuri saņēma standarta fosamprenavīra un ritonavīra shēmu pa 700 mg / 100 mg divreiz dienā. Neskatoties uz samazināto ritonavīra lietošanas biežumu, indivīdiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem bija par 64% augstāka ritonavīra C_{max} , par 40% lielāks ritonavīra AUC(0-24) un par 38% lielāks ritonavīra C12 nekā indivīdiem ar normālu aknu darbību, kuri saņēma standarta fosamprenavīra un ritonavīra shēmu pa 700 mg / 100 mg divreiz dienā.

Fosamprenavīru kopā ar ritonavīru parasti labi panesa pacienti ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, un šo devu lietošanas shēmu gadījumā bija līdzīgas blakusparādības un klīniski laboratoriskās pazīmes kā iepriekšējos pētījumos ar HIV-1 inficētiem pacientiem ar normālu aknu darbību.

Grūtniecība

Amprenavīra (APV) farmakokinētika tika pētīta grūtniecēm, kuras saņēma FPV/RTV 700/100 mg divas reizes dienā otrajā trimestrī (n=6) vai trešajā trimestrī (n=9) un pēc dzemdībām. APV līmenis plazmā grūtniecības laikā bija par 25-35% zemāks. APV vidējā ģeometriskā (95% TI) un C_{tau} vērtība bija 1,31 (0,97; 1,77), 1,34 (0,95; 1,89) un 2,03 (1,46; 2,83) µg/ml attiecīgi otrajā trimestrī, trešajā

trimestrī un pēc dzemdībām, un rezultāti atbilda pacientēm, kurām nebija grūtniecības un kuras lietoja tās pašas FPV/RTV shēmas, raksturīgo vērtību diapazonam.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksicitāte ir līdzīga kā amprenavīram un parādījās pie tāda amprenavīra līmeņa plazmā, kas ir zem līmeņa, kam tiek pakļauts pacients fosamprenavīra terapijas laikā kopā ar ritonavīru ieteiktajās devās.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pieaugušām žurkām un suņiem fosamprenavīrs radīja kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumus (siekalošanos, vemšanu un mīkstu līdz šķidru vēdera izeju), aknu izmaiņas (palielināts aknu svars, paaugstinātu aknu enzīmu aktivitāti serumā un mikroskopiskas izmaiņas, tajā skaitā hepatocītu nekrozi). Jaunos dzīvniekus ārstējot tāpat kā pieaugušos dzīvniekus, toksicitāte nepastiprinājās, taču dati liecināja par stāvāku devas-reakcijas līkni.

Fosamprenavīra reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos ar žurkām tēviņu auglība netika ietekmēta. Mātītēm, kuras saņēma lielas devas, bija samazināts gravīdas dzemdes svars (par 0 līdz 16%), kas, iespējams, radās, jo bija mazāk olnīcu *corporea lutea* un implantāciju.. Grūsnām žurkām un trušiem nenovēroja nozīmīgus embriofetālās attīstības traucējumus. Tomēr bija palielināts abortu skaits. Nosakot sistēmisko ietekmi uz trušiem, augstā deva bija tikai 0,3 reizes no maksimālās klīniskās devas, kam pakļauts cilvēks, un tādēļ fosamprenavīra attīstības toksikoloģija nav līdz galam noteikta. Žurkulēni, kuri bija dzimuši pre- un postnatāli fosamprenavīru saņemušām žurkām, bija ar traucētu fizikālo un funkcionālo attīstību un samazinātu augšanu. Žurkulēnu izdzīvošana bija samazināta. Turklāt, kad žurkulēni pēc dzimumbrieduma sasniegšanas tika sapāroti, novēroja samazinātu implantācijas vietu skaitu metienā un pagarinātu grūtniecības laiku.

Fosamprenavīrs neuzrādīja mutagenitāti un genotoksicitāti parastajās *in vitro* un *in vivo* pārbaudēs. Ilgtermiņa karcinogenitātes pētījumos ar fosamprenavīru pelēm un žurkām, tās pakļaujot zāļu līmenim, kas 0,1 līdz 0,3 reizes pārsniedza līmeni cilvēkam, saņemot 700 mg fosamprenavīra un 100 mg ritonavīra divreiz dienā, tika biežāk novērotas hepatocelulāras adenomas un hepatocelulāras karcinomas, kā arī žurkām, tās pakļaujot zāļu līmenim, kas 0,3 līdz 0,6 reizes pārsniedza līmeni cilvēkam, saņemot 700 mg fosamprenavīra un 100 mg ritonavīra divreiz dienā, tika biežāk novērotas hepatocelulāras adenomas un vairogdziedzera folikulāro šūnu adenomas. Pētījumos ar grauzējiem iegūto hepatocelulāro datu saistība ar lietošanu cilvēkiem ir neskaidra, taču klīniskajos pētījumos vai pēcreģistrācijas lietošanā nav iegūti pierādījumi, ka šīm atradēm būtu kāda klīniska nozīme. Žurkām atkārtotu devu pētījumos ar fosamprenavīru novēroja aknu enzīmu indukcijai atbilstošus efektus, kas žurkām izraisa noslieci uz vairogdziedzera audzējiem. Tumorogēnais potenciāls attiecībā uz vairogdziedzeri tiek uzskatīts par sugai specifisku. Šīs atrades klīniskā nozīme nav zināma. Žurku tēviņiem, tos pakļaujot zāļu līmenim, kas 0,5 reizes pārsniedza līmeni cilvēkam, biežāk novēroja intersticiālo šūnu hiperplāziju, bet mātītēm, tās pakļaujot zāļu līmenim, kas 1,1 reizi pārsniedza līmeni cilvēkam, biežāk novēroja dzemdes endometrija adenokarcinomas. Endometrija atrades biežums bija nedaudz augstāks, salīdzinot ar kontrolgrupu, bet iekļāvās žurku mātītēm paredzamā fona līmenī. Iegūto datu par dzemdes endometrija adenokarcinomu saistība ar lietošanu cilvēkiem ir neskaidra, taču klīniskajos pētījumos vai pēcreģistrācijas lietošanā nav iegūti pierādījumi, ka šīm atradēm būtu kāda klīniska nozīme.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Hipromeloze
Sukraloze
Propilēnglikols
Metilparahidroksibenzoāts (E218)
Propilparahidroksibenzoāts (E216)
Polisorbāts 80
Kalcija hlorīda dihidrāts

Mākslīgā vīnogu košļājamās gumijas aromātviela
Dabīgā piparmētru aromātviela
Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem produktiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Nelietot ilgāk kā 28 dienas pēc pudelītes pirmās atvēršanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (HDPE) pudelītēs ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, kas satur 225 ml iekšķīgi lietojamas suspensijas.

Iepakojumam pievienots arī polietilēna šļirces adapters un 10 ml perorālās dozēšanas šļirce, kas sastāv no polipropilēna korpusa (graduēts ml) un polietilēna virzuļa.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nīderlande

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/282/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 12. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 15. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Apvalkotās tabletes

Glaxo Wellcome Operations, Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 ODJ,
Lielbritānija

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

Suspensija iekšķīgai lietošanai

Aspen Bad Oldesloe GmbH, Industriestrasse 32-36, D-23843, Bad Oldesloe, Vācija

vai

Glaxo Operations UK Ltd (trading as GlaxoWellcome Operations), Harmire Road,
Barnard Castle, Co. Durham DL12 8DT, Lielbritānija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abi minētie dokumenti jāiesniedz vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS TABLETĒM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Telzir 700 mg apvalkotās tabletes
Fosamprenavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 700 mg fosamprenavīra fosamprenavīra kalcija sāls veidā (kas atbilst aptuveni 600 mg amprenavīra)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/282/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

telzir 700 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELES ETIĶETE TABLETĒM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Telzir 700 mg apvalkotās tabletes
Fosamprenavīrs

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 700 mg fosamprenavīra fosamprenavīra kalcija sāls veidā (kas atbilst aptuveni 600 mg amprenavīra)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/282/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Piemērojama tikai ārējam iepakojumam

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS IEKŠĶĪGI LIETOJAMAI SUSPENSIJAI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Telzir 50 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai
Fosamprenavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml suspensijas satur 50 mg fosamprenavīra fosamprenavīra kalcija sāls veidā (kas atbilst aptuveni 43 mg amprenavīra)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šis produkts satur arī konservantus: metilparahidroksibenzoātu (E218) un propilparahidroksibenzoātu (E216). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pudele ar 225 ml iekšķīgi lietojamas suspensijas.
Kastītē ir pievienota 10 ml graduēta mēršļirce un adapters.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Pirms lietošanas kārtīgi sakratiet pudeli.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

Nelietot ilgāk kā 28 dienas pēc pudelītes pirmās atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nesasadēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/282/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

telzir 50 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PUDELES ETIĶETE IEKŠĶĪGI LIETOJAMAI SUSPENSIJAI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Telzir 50 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai
Fosamprenavir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml suspensijas satur 50 mg fosamprenavīra fosamprenavīra kalcija sāls veidā (kas atbilst aptuveni 43 mg amprenavīra)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šis produkts satur arī konservantus:
metilparahidroksibenzoātu (E218) un propilparahidroksibenzoātu (E216). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

225 ml iekšķīgi lietojamas suspensijas.
Kastītē ir pievienota 10 ml graduēta mēršļirce un adapters.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Pirms lietošanas kārtīgi sakratiet pudeli.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

Nelietot ilgāk kā 28 dienas pēc pudelītes pirmās atvēršanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/04/282/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Piemērojama tikai ārējam iepakojumam

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Telzir 700 mg apvalkotās tabletes Fosamprenavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- **Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.**

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Telzir un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Telzir lietošanas
3. Kā lietot Telzir
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Telzir
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Telzir un kādam nolūkam to lieto

Telzir lieto HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai.

Telzir ir viens no tā dēvētajiem pretretrovīrusu līdzekļiem. To lieto nelielās devās kopā ar citām zālēm, proti, ritonavīru, kas paaugstina Telzir koncentrāciju asinīs. Telzir pieder pretretrovīrusu zāļu grupai, ko dēvē par *proteāzes inhibitoriem*. Proteāze ir HIV izstrādāts enzīms, kas ļauj vīrusam vairoties leukocītos (*CD4 šūnās*) Jūsu asinīs. Neļaujot proteāzei darboties, Telzir aptur HIV vairošanos un citu CD4 šūnu inficēšanu.

Telzir kopā ar nelielām ritonavīra devām izmanto kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem ("kombinētā terapija"), ārstējot pieaugušos, pusaudžus un bērnus pēc 6 gadu vecuma, kuri inficējušies ar HIV.

HIV var kļūt rezistents pret anti-HIV līdzekļiem. Lai to nepieļautu un Jūsu slimība nekļūtu smagāka, ir svarīgi lietot visas zāles tieši tā, kā noteicis ārsts.

Telzir lietošana nenovērš risku, ka Jūs joprojām varat izplatīt HIV. HIV infekcija izplatās seksuālu kontaktu ceļā, stājoties attiecībās ar inficējušos personu, vai pārnesot inficētas asinis (piemēram, lietojot vienu injekciju adatu).

2. Kas Jums jāzina pirms Telzir lietošanas

Telzir lieto kopā ar nelielām ritonavīra devām un citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Tādēļ ir svarīgi, lai Jūs rūpīgi izlasītu šo zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir kādi papildu jautājumi par ritonavīru vai citām parakstītajām zālēm, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet Telzir šādos gadījumos

- **Ja Jums ir alerģija** pret fosamprenavīru, amprenavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai pret ritonavīru.
- **Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:**
 - alfuosīns (lieto, lai ārstētu **prostatas slimības**);

- astemizols vai terfenadīns (šos līdzekļus parasti lieto **alerģijas** simptomu ārstēšanai — tie var būt pieejami bez receptes);
- pimoziīds (izmanto **šizofrēnijas** ārstēšanai);
- kvetiapiīns (lieto, lai ārstētu **šizofrēniju, bipolāros traucējumus un depresiju**);
- cisapriīds (izmanto **gremošanas traucējumu** mazināšanai);
- ergotamīna atvasinājumi (izmanto **galvassāpju** ārstēšanai);
- rifampicīns (izmanto **tuberkulozes** ārstēšanai);
- amiodarons, hinidīns, flekainīds un propafenons (**sirds līdzekļi**);
- bepridīls (izmanto **augsta asinsspiediena** ārstēšanai);
- iekšķīgi lietojams midazolāms un triazolāms (izmanto **trauksmes** ārstēšanai);
- asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturoši līdzekļi;
- lovastatīns, simvastatīns (izmanto **holesterīna** līmeņa pazemināšanai);
- sildenafilīns, lietojot **pulmonālas arteriālas hipertensijas** (slimība, kas skar plaušu asinsvadus) ārstēšanai;
- paritaprevīrs (lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai).

→**Informējiet ārstu, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums.**

Īpaša piesardzība, lietojot Telzir, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms Telzir lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu,

- **Ja Jums ir zināma alerģija pret sulfonamīdu saturošām zālēm.** Jums var būt alerģija arī pret Telzir.
- **Ja Jums ir aknu slimība.** Jūsu ārsts var samazināt Telzir un ritonavīra devu atkarībā no aknu bojājuma pakāpes. Telzir lietošanas laikā Jūsu veselības stāvoklis tiks kontrolēts. Ja aknu slimība pastiprināsies, Jums var nākties uz laiku vai pavisam pārtraukt lietot Telzir. Cilvēkiem ar B vai C hepatītu, kuri lieto kombinēto terapiju, ir palielināts smagu aknu darbības traucējumu risks.
- **Ja Jums ir hemofilija.** Proteāzes inhibitoru (piemēram, Telzir) lietošanas laikā iespējama pastiprināta asiņošana. Šīs parādības iemesls nav zināms. Jums var būt vajadzīgs papildu VIII faktors, lai kontrolētu asiņošanu.
- **Ja Jums ir cukura diabēts.** Ir saņemti ziņojumi, ka dažiem pacientiem, kuri lietojuši pretretrovīrusu līdzekļus, arī proteāzes inhibitorus, bijis paaugstināts cukura līmenis asinīs un cukura diabēts kļuvis smagāks. Dažiem cilvēkiem šo zāļu lietošanas laikā radies cukura diabēts.
- Ja Jūs lietojat jebkādas citas zāles. Izlasiet sadaļu „Citas zāles un Telzir”.

→**Informējiet ārstu, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums.** Jums zāļu lietošanas laikā būs jāveic papildu pārbaudes, arī asins analīzes.

Ārsts Jums pārbaudīs glikozes līmeni asinīs pirms Telzir lietošanas uzsākšanas un ārstēšanās laikā.

Uzmanieties no nopietniem simptomiem!

Dažiem cilvēkiem, kas lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citi traucējumi, kuri var būt nopietni.

Tie var būt:

- senu infekciju uzliesmojumi,
- ķermeņa formas izmaiņas,
- kaulu problēmas.

Jums jāzina par svarīgām pazīmēm un simptomiem, no kā jāuzmanās, lietojot Telzir.

Lūdzam izlasīt informāciju „Citas blakusparādības, izmantojot kombinēto terapiju HIV ārstēšanai” šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo informāciju vai dotajiem ieteikumiem,

→**konsultējieties ar ārstu.**

Jums var rasties izsitumi uz ādas. Tomēr Jūs varat turpināt lietot Telzir. Izsitumus var ārstēt ar antihistamīna līdzekļiem. Retos gadījumos izsitumi var būt smagi un nopietni (*Stīvensa-Džonsona sindroms*). Ja tā notiek, Telzir lietošana nekavējoties jāpārtrauc un Jūs to nekādā gadījumā nedrīkstat atsākt lietot.

Sargājiet citus cilvēkus

HIV infekcija izplatās seksuālu kontaktu ceļā, stājoties dzimumattiecībās ar inficējušos personu, vai pārnesot inficētas asinis (piemēram, lietojot vienu injekciju adatu). Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā. Pārrunājiet ar savu ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

Citas zāles un Telzir

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot augu valsts līdzekļus vai citas zāles, ko var iegādāties bez receptes. Jūsu ārsts izlems, vai šīs zāles ir piemērotas un vai Jūs varat lietot tās kopā ar Telzir un ritonavīru. Tas ir **ļoti svarīgi**, jo Telzir vai ritonavīrs var pastiprināt vai pavājināt citu zāļu iedarbību. Dažkārt tas var radīt nopietnus medicīniskus stāvokļus.

Ir dažas zāles, kuras Jūs nedrīkstat lietot vienlaikus ar Telzir. Pārbaudiet zāļu sarakstu sadaļā „Nelietojiet Telzir šādos gadījumos” šīs lietošanas instrukcijas 2. punkta sākumā.

Telzir/ ritonavīru neiesaka lietot kopā ar šādām zālēm:

- ketokonazols un itrakonazols devās virs 200 mg dienā (šos līdzekļus izmanto **sēnišu infekciju** ārstēšanai);
- rifabutīns (**antibiotika**) devās virs 150 mg katru otro dienu;
- lidokaīns injekciju veidā;
- halofantrīns (izmanto **malārijas** ārstēšanai);
- sildenafilis, vardenafilis vai tadalafilis (izmanto **erektilās disfunkcijas** ārstēšanai);
- atorvastatīns devās virs 20 mg dienā (izmanto **holesterīna** līmeņa pazemināšanai);
- flutikazona propionāts un līdzīgi līdzekļi, ko izmanto **astmas** ārstēšanai - ja vien tas nav būtiski nepieciešams. Šādos gadījumos nepieciešama rūpīga uzraudzība.
- lopinavīra/ritonavīra kombinācija (izmanto **HIV infekcijas** ārstēšanai);
- raltegravīrs (izmanto **HIV infekcijas** ārstēšanai);
- telaprevīrs, boceprevīrs, simeprevīrs, daklatasvīrs (izmanto **C hepatīta vīrusa infekcijas** ārstēšanai);
- maraviroks (izmanto **HIV infekcijas** ārstēšanai).

Ja kopā ar Telzir/ ritonavīru lietojat šādus līdzekļus, Jūs rūpīgi novēros:

- atorvastatīns devās līdz 20 mg dienā (izmanto **holesterīna** līmeņa pazemināšanai);
- karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns (izmanto **epilepsijas** ārstēšanai);
- ciklosporīns, rapamicīns, takrolīms (izmanto **imūnsistēmas** nomākšanai);
- dolutegravīrs (izmanto **HIV infekcijas** ārstēšanai);
- dezipramīns, nortriptilīns, paroksetīns un radniecīgi līdzekļi (izmanto **depresijas** ārstēšanai);
- varfarīns un citi līdzekļi, kas **kavē asins recēšanu**;
- midazolāms injekcijās (izmanto **trauksmes** ārstēšanai);
- klaritromicīns, eritromicīns (**antibiotika**);
- metadons (**heroīna aizvietošana**).

Jūsu Telzir devu var būt nepieciešams mainīt, ja Jūs lietojat

- etravirīnu (izmanto **HIV infekcijas** ārstēšanai).

Hormonālie kontraceptīvie līdzekļi

Telzir un ritonavīra lietošana kopā ar kontracepcijas tabletēm var nodarīt kaitējumu Jūsu aknām un neļaut kontracepcijas līdzekļiem darboties, kā paredzēts.

→**Izmantojiet citu, nehormonālu kontracepcijas līdzekli, piemēram, prezervatīvu.**

Nav veikti pētījumi par Telzir/ritonavīra lietošanu kopā ar citu hormonālu terapiju, piemēram, hormonaizstājterapiju (HAT).

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību,
→ pirms šo zāļu lietošanas **konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.**

Barošana ar krūti

HIV pozitīvas sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo HIV infekcija ar mātes piena starpniecību var nonākt bērna organismā. Nav zināms, vai Telzir sastāvdaļas arī var nonākt mātes pienā. Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat to darīt,

→ **nekavējoties konsultējieties ar ārstu.**

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Telzir var izraisīt reiboni un citas blakusparādības, kas mazina modrību.

→ **Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus**, ja vien Jūs nejūtaties labi.

Regulāri uzturiet kontaktu ar ārstu

Telzir palīdz kontrolēt veselības stāvokli, taču neizārstē no HIV infekcijas. Lai nepieļautu slimības saasinājumu, Jums tas jālieto katru dienu. Jums jāproņām var rasties citas infekcijas un slimības, kas saistītas ar HIV infekciju.

→ **Uzturiet kontaktu ar ārstu un nepārtrauciet lietot Telzir bez ārsta ziņas.**

3. Kā lietot Telzir

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Ir ļoti svarīgi lietot Telzir un ritonavīra dienas devu **pilnā apmērā** saskaņā ar ārsta norādījumiem. **Nelietojiet vairāk** kā ieteikto devu. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Norijiet tabletes nesasmalcinātā veidā, uzdzert nedaudz ūdens vai cita dzēriena. Telzir tabletes var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās. Telzir ir pieejams arī šķidrums (iekšķīgi lietojamas suspensijas) veidā cilvēkiem, kuri nespēj norīt tabletes. (Lai uzzinātu, vai Telzir suspensiju iekšķīgai lietošanai lietot ēšanas laikā vai ārpus ēdienreīžu laika, izlasiet Telzir suspensijas iekšķīgai lietošanai lietošanas instrukciju.)

Pieaugušie

Ieteicamā deva ir **viena 700 mg Telzir tablete divas reizes dienā** kopā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā.

Bērni no 6 gadu vecuma, kuri sver vismaz 39 kg

Bērni var lietot pieaugušajiem paredzēto tablešu devu, proti, **vienu 700 mg Telzir tableti divas reizes dienā** kopā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā, ja viņi var norīt tabletes veselas.

Bērni no 6 gadu vecuma, kuri sver mazāk par 39 kg

Lieto Telzir suspensiju iekšķīgai lietošanai.

Pieaugušie, kas slimo ar aknu slimību

Ja Jums ir aknu slimība vieglā formā, deva ir **viena Telzir tablete (700 mg) divas reizes dienā** kopā ar 100 mg ritonavīra **tikai vienu reizi dienā**. Ja Jums ir aknu slimība mēreni smagā vai smagā formā, Telzir deva ir jāsamazina. Šo devas pielāgošanu nevar veikt ar Telzir tabletēm. Jums jālieto Telzir suspensija iekšķīgai lietošanai.

Ja esat lietojis Telzir vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Telzir vairāk nekā noteikts,

→ **nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu ieteikumus.**

Ja esat aizmirsis lietot Telzir

Ja esat aizmirsis lietot vienu Telzir devu, iedzeriet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet ārstēšanu tāpat kā iepriekš. **Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.**

Nepārtrauciet lietot Telzir, iepriekš nekonsultējoties

Lietojiet Telzir tik ilgi, cik iesaka ārsts. Nepārtrauciet lietot zāles, ja vien to neiesaka darīt ārsts.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārstējot HIV, var būt grūti noteikt, vai blakusparādību cēlonis ir Telzir, citas vienlaikus lietotas zāles vai pati HIV slimība. Šī iemesla dēļ ir ļoti svarīgi **pārrunāt ar savu ārstu visas izmaiņas Jūsu veselības stāvoklī.**

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties **vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:**

- caureja;
- *holesterīna* (asins tauku veids) līmeņa paaugstināšanās.

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10 cilvēkiem:**

- paaugstināts *triglicerīdu* (asins tauku veids) līmenis;
- Slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā, šķidra vēdera izeja;
- izsitumi (sarkani, pacelti virs ādas virsmas vai niezošī) — ja izsitumi ir smagi, Jums var būt jāpārtrauc lietot šīs zāles;
- galvassāpes, reibonis;
- noguruma sajūta;
- paaugstināts aknās veidojošos enzīmu *transamināžu* līmenis, paaugstināts aizkuņģa dziedzera sintezēta enzīma *lipāzes* līmenis;
- tirpšana vai nejutīgums lūpu un mutes apvidū.

Retākas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 100 cilvēkiem:**

- sejas, lūpu un mēles pietūkums (*angioneirotiskā tūska*).

Retas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 1000 cilvēkiem:**

- smaga vai dzīvībai bīstama ādas reakcija (*Stīvensa-Džonsona sindroms*).

Jums var būt problēmas ar muskuļiem

Ir saņemti ziņojumi par muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu, it īpaši lietojot pretretrovīrusu terapiju ar proteāzes inhibitoriem un nukleozīdu analogiem. Retos gadījumos šie muskuļu darbības traucējumi ir bijuši nopietni (*rabdomiolīze*). Ja Jūs konstatējat jebkāda veida problēmas saistībā ar muskuļiem, **→ziņojiet par to savam ārstam.**

Hemofilijas slimniekiem iespējama pastiprināta asiņošana

Ir saņemti ziņojumi, ka pacientiem ar **A un B tipa hemofiliju** proteāzes inhibitoru lietošanas laikā ir bijusi pastiprināta asiņošana.

Ja tā notiek ar Jums:

→nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības

→Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Citas blakusparādības, izmantojot kombinēto terapiju HIV ārstēšanai

Iespējams senu infekciju uzliesmojums

Cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) ir novājināta imūnsistēma, un viņiem ir lielāka nopietnu (oportūnistisku) infekciju rašanās iespējamība. Uzsākot šādu cilvēku ārstēšanu, viņiem var uzliesmot senas, slēptas infekcijas, izraisot iekaisuma pazīmes un simptomus. Iespējams, ka šādu simptomu rašanās cēlonis ir organisma imūnsistēmas nostiprināšanās tiktāl, ka organisms sāk cīņu ar šīm infekcijām.

Pēc tam, kad sākat lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai, līdztekus oportūnistiskām infekcijām var rasties arī autoimūni traucējumi (traucējumi, kas rodas, kad imūnsistēma uzbrūk veseliem organisma audiem). Autoimūni traucējumi var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas. Ja Jūs pamanāt kādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājumu, vājumu, kas sākas plaukstās un pēdās un izplatās uz augšu ķermeņa virzienā, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu, lai uzsāktu nepieciešamo ārstēšanu.

Ja Telzir lietošanas laikā Jums rodas jebkādi infekcijas simptomi vai iekaisuma pazīmes, →nekavējoties informējiet par to ārstu. Nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai bez ārsta ziņas.

Jums var rasties problēmas ar kauliem

Dažiem cilvēkiem, kas lieto kombinētu terapiju HIV ārstēšanai, rodas stāvoklis, ko dēvē par *osteonekrozi*. Tā gadījumā atmirst kaulaudu daļas nepietiekamas asinsapgādes dēļ.

Lielāka šī stāvokļa rašanās iespējamība ir cilvēkiem:

- kas kombinēto terapiju lietojuši ilgstoši;
- kas vienlaikus lieto kortikosteroīdu grupas pretiekaisuma līdzekļus;
- kas lieto alkoholu;
- kam ir ļoti novājināta imūnsistēma;
- kam ir liekais svars.

Pazīmes, kurām jāpievērš uzmanība, ir šādas:

- **stīvums locītavās;**
- **smeldze un sāpes** (īpaši gurnos, ceļgalos vai plecos);
- **apgrūtinātas kustības.**

Ja konstatējat kādu no šiem simptomiem,

→ziņojiet par to savam ārstam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Telzir

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes un kastītes.

Telzir nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Telzir satur

- **Aktīvā viela ir fosamprenavīrs.** Katra tablete satur 700 mg fosamprenavīra fosamprenavīra kalcija sāls veidā (atbilst aptuveni 600 mg amprenavīra).
- Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, povidons K30, magnija stearāts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), glicerīna triacetāts, sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Telzir ārējais izskats un iepakojums

Telzir ir pieejams plastmasas pudelītēs, kurās ir 60 apvalkotās tabletes. Tabletes ir kapsulas formā, abpusēji izliektas, rozā un ar marķējumu „GXLL7” vienā pusē.

Pacienti, kas nespēj norīt tabletes, Telzir pieejams arī iekšķīgi lietojamas suspensijas veidā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Ražotājs

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Lielbritānija

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

<p>België/Belgique/Belgien ViiV Healthcare sprl/bvba 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 sprl/bvba 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 vii.med.info@viihealthcare.com</p>	<p>Nederland ViiV Healthcare BV Tel: + 31 (0)30 6986060 contact-nl@viihealthcare.com</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 A.E.B.E. 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: + 34 902 051 260 es-ci@viihealthcare.com</p>	<p>Polska GSK Services Sp. z o.o. Tel.: + 48 (0)22 576 9000</p>
<p>Hrvatska GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 385 1 6051 999</p>	<p>Portugal ViiVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA. Tel: + 351 21 094 08 01 vii.vi.pt@viihealthcare.com</p>
<p>France ViiV Healthcare SAS Tél: + 33 (0)1 39 17 6969 Infomed@viihealthcare.com</p>	<p>România GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L. Tel: + 4021 3028 208</p>

Ireland GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Tel: + 353 (0)1 4955000	Slovenija GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 386 (0)1 280 25 00 Medical.x.si@gsk.com
Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000	Slovenská republika GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o. Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11 repcia.sk@gsk.com
Italia ViiV Healthcare S.r.l.Tel: + 39 (0)45 9212611	Suomi/Finland GlaxoSmithKline Oy Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30 Finland.tuoteinfo@gsk.com
Κύπρος GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd Τηλ: + 357 22 39 70 00 gskcyprus@gsk.com	Sverige GlaxoSmithKline AB Tel: + 46 (0)8 638 93 00 info.produkt@gsk.com
Latvija GlaxoSmithKline Latvia SIA Tel: + 371 67312687 lv-epasts@gsk.com	United Kingdom ViiV Healthcare UK Limited Tel: + 44 (0)800 221441 customercontactuk@gsk.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Telzir 50 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai Fosamprenavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- **Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.**

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. **Kas ir Telzir un kādam nolūkam to lieto**
2. **Kas Jums jāzina pirms Telzir lietošanas**
3. **Kā lietot Telzir**
4. **Iespējamās blakusparādības**
5. **Kā uzglabāt Telzir**
6. **Iepakojuma saturs un cita informācija**

1. **Kas ir Telzir un kādam nolūkam to lieto**

Telzir lieto HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai.

Telzir ir viens no tā dēvētajiem pretretrovīrusu līdzekļiem. To lieto nelielās devās kopā ar citām zālēm, proti, ritonavīru, kas paaugstina Telzir koncentrāciju asinīs. Telzir pieder pretretrovīrusu zāļu grupai, ko dēvē par *proteāzes inhibitoriem*. Proteāze ir HIV izstrādāts enzīms, kas ļauj vīrusam vairoties leukocītos (*CD4 šūnās*) Jūsu asinīs. Neļaujot proteāzei darboties, Telzir aptur HIV vairošanos un citu CD4 šūnu inficēšanu.

Telzir kopā ar nelielām ritonavīra devām izmanto kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem (“kombinētā terapija”), ārstējot pieaugušos, pusaudžus un bērnus pēc 6 gadu vecuma, kuri inficējušies ar HIV.

HIV var kļūt rezistents pret anti-HIV līdzekļiem. Lai to nepieļautu un Jūsu slimība nekļūtu smagāka, ir svarīgi lietot visas zāles tieši tā, kā noteicis ārsts.

Telzir lietošana nenovērš risku, ka Jūs joprojām varat izplatīt HIV. HIV infekcija izplatās seksuālu kontaktu ceļā, stājoties attiecībās ar inficējušos personu, vai pārnesot inficētas asinis (piemēram, lietojot vienu injekciju adatu).

2. **Kas Jums jāzina pirms Telzir lietošanas**

Telzir lieto kopā ar nelielām ritonavīra devām un citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Tādēļ ir svarīgi, lai Jūs rūpīgi izlasītu šo zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir kādi papildu jautājumi par ritonavīru vai citām parakstītajām zālēm, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet Telzir šādos gadījumos

- **Ja Jums ir alerģija** pret fosamprenavīru, amprenavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai pret ritonavīru.

- **Ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:**

- alfuzosīns (lieto, lai ārstētu **prostatas slimības**);
- astemizols vai terfenadīns (šos līdzekļus parasti lieto **alerģijas** simptomu ārstēšanai — tie var būt pieejami bez receptes);
- pimozīds (izmanto **šizofrēnijas** ārstēšanai);
- kvetiapiņš (lieto, lai ārstētu **šizofrēniju, bipolāros traucējumus un depresiju**);
- cisaprīds (izmanto **gremošanas traucējumu** mazināšanai);
- ergotamīna atvasinājumi (izmanto **galvassāpju** ārstēšanai);
- rifampicīns (izmanto **tuberkulozes** ārstēšanai);
- amiodarons, hinidīns, flekainīds un propafenons (**sirds līdzekļi**);
- bepridils (izmanto **augsta asinsspiediena** ārstēšanai);
- iekšķīgi lietojams midazolāms un triazolāms (izmanto **trauksmes** ārstēšanai);
- asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturoši līdzekļi;
- lovastatīns, simvastatīns (izmanto **holesterīna** līmeņa pazemināšanai);
- sildenafilis, lietojot **pulmonālas arteriālas hipertensijas** (slimība, kas skar plaušu asinsvadus) ārstēšanai;
- paritaprevīrs (lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai).

→ **Informējiet ārstu, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums.**

Īpaša piesardzība, lietojot Telzir, nepieciešama šādos gadījumos

Pirms Telzir lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu,

- **Ja Jums ir zināma alerģija pret sulfonamīdu saturošām zālēm.** Jums var būt alerģija arī pret Telzir.
- **Ja Jums ir aknu slimība.** Jūsu ārsts var samazināt Telzir un ritonavīra devu atkarībā no aknu bojājumu apmēra. Telzir lietošanas laikā Jūsu veselības stāvoklis tiks kontrolēts. Ja aknu slimība pastiprināsies, Jums var nākties uz laiku vai pavisam pārtraukt lietot Telzir. Cilvēkiem ar B vai C hepatītu, kuri lieto kombinēto terapiju, ir palielināts smagu aknu problēmu rašanās risks.
- **Ja Jums ir hemofilija.** Proteāzes inhibitoru (piemēram, Telzir) lietošanas laikā iespējama pastiprināta asiņošana. Šīs parādības iemesls nav zināms. Jums var būt vajadzīgs papildu VIII faktors, lai kontrolētu asiņošanu.
- **Ja Jums ir cukura diabēts.** Ir saņemti ziņojumi, ka dažiem pacientiem, kuri lietojuši pretretrovīrusu līdzekļus, arī proteāzes inhibitorus, bijis paaugstināts cukura līmenis asinīs un cukura diabēts kļuvis smagāks. Dažiem cilvēkiem šo zāļu lietošanas laikā radies cukura diabēts.
- Ja Jūs lietojat jebkādas citas zāles. Izlasiet sadaļu „Citas zāles un Telzir”.

→ **Informējiet ārstu, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums.** Jums zāļu lietošanas laikā būs jāveic papildu pārbaudes, arī asins analīzes.

Ārsts Jums pārbaudīs glikozes līmeni asinīs pirms Telzir lietošanas uzsākšanas un ārstēšanās laikā.

Uzmanieties no nopietniem simptomiem

Dažiem cilvēkiem, kas lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citi traucējumi, kuri var būt nopietni.

Tie var būt:

- senu infekciju uzliesmojumi,
- ķermeņa formas izmaiņas,
- kaulu problēmas.

Jums jāzina par svarīgām pazīmēm un simptomiem, no kā jāuzmanās, lietojot Telzir.

Lūdzam izlasīt informāciju „Citas blakusparādības, izmantojot kombinēto terapiju HIV ārstēšanai” šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo informāciju vai dotajiem ieteikumiem,

→ **konsultējieties ar ārstu.**

Jums var rasties izsitumi uz ādas. Tomēr Jūs varat turpināt lietot Telzir. Izsitumus var ārstēt ar antihistamīna līdzekļiem. Retos gadījumos izsitumi var būt smagi un nopietni (*Stīvensa-Džonsona*

sindroms). Ja tā notiek, Telzir lietošana nekavējoties jāpārtrauc un Jūs to nekādā gadījumā nedrīkstat atsākt lietot.

Sargājiet citus cilvēkus

HIV infekcija izplatās seksuālu kontaktu ceļā, stājoties dzimumattiecībās ar inficējušos personu, vai pārnesot inficētas asinis (piemēram, lietojot vienu injekciju adatu). Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā.

Pārrunājiet ar savu ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

Citas zāles un Telzir

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot augu valsts līdzekļus vai citas zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Jūsu ārsts izlems, vai šīs zāles ir piemērotas un vai Jūs varat lietot tās kopā ar Telzir un ritonavīru. Tas ir **ļoti svarīgi**, jo Telzir vai ritonavīrs var pastiprināt vai pavājināt citu zāļu iedarbību. Dažkārt tas var radīt nopietnus medicīniskus stāvokļus.

Ir dažas zāles, kuras Jūs nedrīkstat lietot vienlaikus ar Telzir. Pārbaudiet zāļu sarakstu sadaļā „Nelietojiet Telzir šādos gadījumos” šīs lietošanas instrukcijas 2. punkta sākumā.

Telzir/ ritonavīru neiesaka lietot kopā ar šādām zālēm:

- ketokonazolu un itrakonazolu devās virs 200 mg dienā (šos līdzekļus izmanto **sēnīšu infekciju** ārstēšanai);
- rifabutīns (**antibiotika**) devās virs 150 mg katru otro dienu;
- lidokaīns injekciju veidā;
- halofantrīns (izmanto **malārijas** ārstēšanai);
- sildenafilis, vardenafilis vai tadalafilis (izmanto **erektilās disfunkcijas** ārstēšanai);
- atorvastatīns devās virs 20 mg dienā (izmanto **holesterīna** līmeņa pazemināšanai);
- flutikazona propionāts un līdzīgi līdzekļi, ko izmanto **astmas** ārstēšanai - ja vien tas nav būtiski nepieciešams. Šādos gadījumos nepieciešama rūpīga uzraudzība.
- lopinavīra/ritonavīra kombinācija (izmanto **HIV infekcijas** ārstēšanai);
- raltegravīrs (izmanto **HIV infekcijas** ārstēšanai);
- telaprevīrs, boceprevīrs, simeprevīrs, daklatasvīrs (izmanto **C hepatīta vīrusa infekcijas** ārstēšanai);
- maraviroks (izmanto **HIV infekcijas** ārstēšanai).

Ja kopā ar Telzir/ ritonavīru lietojat šādus līdzekļus, Jūs rūpīgi novēros:

- atorvastatīns devās līdz 20 mg dienā (izmanto **holesterīna** līmeņa pazemināšanai);
- karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns (izmanto **epilepsijas** ārstēšanai);
- ciklosporīns, rapamicīns, takrolīms (izmanto **imūnsistēmas** nomākšanai);
- dolutegravīrs (izmanto **HIV infekcijas** ārstēšanai);
- dezipramīns, nortriptilīns, paroksetīns un radniecīgi līdzekļi (izmanto **depresijas** ārstēšanai);
- varfarīns un citi līdzekļi, kas **kavē asins recēšanu**;
- midazolāms injekcijās (izmanto **trauksmes** ārstēšanai);
- klaritromicīns, eritromicīns (**antibiotika**);
- metadons (**heroīna aizvietoja**).

Jūsu Telzir devu var būt nepieciešams mainīt, ja Jūs lietojat

- etravirīnu (izmanto **HIV infekcijas** ārstēšanai).

Hormonālie kontraceptīvie līdzekļi

Telzir un ritonavīra lietošana kopā ar kontracepcijas tabletēm var nodarīt kaitējumu Jūsu aknām un neļaut kontracepcijas līdzekļiem darboties, kā paredzēts.

→**Izmantojiet citu, nehormonālu kontracepcijas līdzekli, piemēram, prezervatīvu.**

Nav veikti pētījumi par Telzir/ritonavīra lietošanu kopā ar citu hormonālu terapiju, piemēram, hormonaizstājterapiju (HAT).

Telzir kopā ar uzturu

Pieaugušajiem Telzir suspensija iekšķīgai lietošanai jālieto **ārpus ēdienreizēm** un tukšā dūšā.

Bērniem un pusaudžiem Telzir suspensija iekšķīgai lietošanai jālieto **ēdienreīžu laikā**.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību,

→ pirms šo zāļu lietošanas **konsultējieties ar ārstu** vai farmaceitu.

Barošana ar krūti

HIV pozitīvas sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo HIV infekcija ar mātes piena starpniecību var nonākt bērna organismā. Nav zināms, vai Telzir sastāvdaļas arī var nonākt mātes pienā. Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat to darīt,

→ **nekavējoties konsultējieties ar ārstu**.

Svarīga informācija par Telzir suspensijas iekšķīgai lietošanai sastāvdaļām

Telzir suspensija iekšķīgai lietošanai satur propil- un metilparahidroksibenzoātu.

Šīs sastāvdaļas var izraisīt alerģiskas reakcijas (kas dažkārt izpaužas novēloti).

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Telzir var izraisīt reiboni un citas blakusparādības, kas mazina modrību.

→ **Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus**, ja vien Jūs nejūtaties labi.

Regulāri uzturiet kontaktu ar ārstu

Telzir palīdz kontrolēt veselības stāvokli, taču neizārstē no HIV infekcijas. Lai nepieļautu slimības saasinājumu, Jums tas jālieto katru dienu. Jums jāprojām var rasties citas infekcijas un slimības, kas saistītas ar HIV infekciju.

→ **Uzturiet kontaktu ar ārstu un nepārtrauciet lietot Telzir bez ārsta ziņas.**

3. Kā lietot Telzir

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Ir ļoti svarīgi lietot Telzir un ritonavīra dienas devu **pilnā apmērā** saskaņā ar ārsta norādījumiem. **Nelietojiet vairāk** kā ieteikto devu. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Pirms pirmās lietošanas kratiet pudelīti 20 sekundes. Pirms katras nākamās lietošanas reizes kratiet pudelīti 5 sekundes.

Iepakojumam ir pievienota dozēšanas šļirce ar 10 ml iedaļām, lai Jūs varētu precīzi nomērīt devu.

Pieaugušie

Pieaugušajiem Telzir suspensija iekšķīgai lietošanai jālieto **ārpus ēdienreizēm** un tukšā dūšā.

Ieteicamā deva ir **14 ml Telzir suspensijas iekšķīgai lietošanai** (700 mg fosamprenavīra) **divas reizes dienā** kopā ar 100 mg ritonavīra (kapsulu vai iekšķīgi lietojamā šķīduma veidā) divas reizes dienā.

Bērni no 6 gadu vecuma, kuri sver vismaz 25 kg

Bērniem Telzir suspensija iekšķīgai lietošanai jālieto **ēdienreīžu laikā**.

Precīzu devu noteiks Jūsu ārsts, vadoties pēc Jūsu **ķermeņa masas**.

Telzir suspensijas iekšķīgai lietošanai ieteicamā deva ir **0,36 ml/kg** (18 mg fosamprenavīra uz kg) **divas reizes dienā** kopā ar 3 mg/kg ritonavīra šķīduma iekšķīgai lietošanai divas reizes dienā.

Bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg, nevar noteikt ieteicamās devas.

Bērni var lietot pieaugušajiem paredzēto ritonavīra kapsulu devu (100 mg divas reizes dienā), ja vien viņu ķermeņa masa ir vismaz 33 kg un viņi var norīt kapsulas veselā veidā.

Alternatīva Telzir suspensijai iekšķīgai lietošanai:

Bērni var lietot pieaugušo devu – **vienu 700 mg Telzir tableti divas reizes dienā** (kopā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā), ja viņu ķermeņa masa ir vismaz 39 kg un viņi var norīt tabletes nesasmalcinātā veidā.

Bērni līdz 6 gadu vecumam

Telzir nav ieteicams lietot bērniem līdz 6 gadu vecumam.

Pieaugušie, kas slimo ar aknu slimību

Ja Jums ir aknu slimība vieglā formā, deva ir **14 ml Telzir suspensijas iekšķīgai lietošanai** (700 mg fosamprenavīra) **divas reizes dienā** kopā ar 100 mg ritonavīra tikai vienu reizi dienā. Ja Jums ir aknu slimība mēreni smagā formā, deva ir **9 ml Telzir suspensijas iekšķīgai lietošanai** (450 mg fosamprenavīra) divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavīra **tikai vienu reizi dienā**. Ja Jums ir smaga aknu slimība, deva ir 6 ml Telzir suspensijas iekšķīgai lietošanai (300 mg fosamprenavīra) divreiz dienā kopā ar 100 mg ritonavīra **tikai reizi dienā**.

Norādījumi par lietošanu soli pa solim

Nesajauciet Telzir ar jebkāda veida citām zālēm vienā pudelītē vai šļircē.

1. Pirms lietošanas kārtīgi **sakratiet pudelīti**.
2. **Noņemiet pudelītes vāciņu** un nolieciet to drošā vietā.
3. **Iespiediet plastmasas adapteri pudelītes kakliņā**, vienlaikus stingri turot pudelīti.
4. Cieši **ievietojiet šļirci** adapterī.
5. **Apgrieziet pudelīti** otrādi.
6. **Velciet uz āru šļircēs virzuli**, līdz ir ievilkta visa deva pilnā apmērā.
7. **Apgrieziet pudelīti pareizi** un izņemiet šļirci no adaptera.
8. **Ievietojiet šļirci mutē**, šļircēs galu spiežot pret vaiga iekšpusi. **Lēni spiediet virzuli uz iekšu**, lai būtu laiks norīt zāles. **Nespiediet** pārāk stipri, jo spēcīga strūkļa pret rīkles mugurējo sienu var izraisīt aizrīšanos.
9. **Atkārtojiet 4.–8. punktu** tikmēr, **kamēr ir iedzerta visa deva**.
10. **Neatstājiet šļirci pudelītē**. Noņemiet šļirci un adapteri un rūpīgi nomazgājiet tos ar aukstu ūdeni. Pirms atkārtotas lietošanas ļaujiet tiem pilnībā nožūt.
11. Cieši **aizveriet pudelīti** ar vāciņu.

Ja esat lietojis Telzir vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Telzir vairāk nekā noteikts,

→**nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu ieteikumus.**

Ja esat aizmirsis lietot Telzir

Ja esat aizmirsis lietot vienu Telzir devu, iedzeriet to, tiklīdz atceraties, un pēc tam turpiniet ārstēšanu tāpat kā iepriekš. **Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.**

Nepārtrauciet lietot Telzir, iepriekš nekonsultējoties

Lietojiet Telzir tik ilgi, cik iesaka ārsts. Nepārtrauciet lietot zāles, ja vien to neiesaka darīt ārsts.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ārstējot HIV, var būt grūti noteikt, vai blakusparādību cēlonis ir Telzir, citas vienlaikus lietotas zāles vai pati HIV slimība. Šī iemesla dēļ ir ļoti svarīgi **pārrunāt ar savu ārstu visas izmaiņas Jūsu veselības stāvoklī.**

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var rasties **vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:**

- caureja;
- *holesterīna* (asins tauku veids) līmeņa paaugstināšanās.

Biežas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 10 cilvēkiem:**

- paaugstināts *triglicerīdu* (asins tauku veids) līmenis;
- slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā, šķidra vēdera izeja;
- izsitumi (sarkani, pacelti virs ādas virsmas vai niezoši) — ja izsitumi ir smagi, Jums var būt jāpārtrauc lietot šīs zāles;
- galvassāpes, reibonis;
- noguruma sajūta;
- paaugstināts aknās veidojošos enzīmu *transamināžu* līmenis, paaugstināts aizkuņģa dziedzera sintezēta enzīma *lipāzes* līmenis;
- tirpšana vai nejutīgums lūpu un mutes apvidū.

Retākas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 100 cilvēkiem:**

- sejas, lūpu un mēles pietūkums (*angioneirotiskā tūska*).

Retas blakusparādības

Tās var rasties **līdz 1 no 1000 cilvēkiem:**

- smaga vai dzīvībai bīstama ādas reakcija (*Stīvensa-Džonsona sindroms*).

Jums var būt problēmas ar muskuļiem

Ir saņemti ziņojumi par muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu, it īpaši lietojot pretretrovīrusu terapiju ar proteāzes inhibitoriem un nukleozīdu analogiem. Retos gadījumos šie muskuļu darbības traucējumi ir bijuši nopietni (*rabdomiolīze*). Ja Jūs konstatējat jebkāda veida problēmas saistībā ar muskuļiem, **→ziņojiet par to savam ārstam.**

Hemofilijas slimniekiem iespējama pastiprināta asiņošana

Ir saņemti ziņojumi, ka pacientiem ar A un B tipa hemofiliju proteāzes inhibitoru lietošanas laikā ir bijusi pastiprināta asiņošana. Ja tā notiek ar Jums:

→nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības,

→ Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Citas blakusparādības, izmantojot kombinēto terapiju HIV ārstēšanai

Iespējams senu infekciju uzliesmojums

Cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) ir novājināta imūnsistēma, un viņiem ir lielāka nopietnu (oportūnistisku) infekciju rašanās iespējamība. Uzsākot šādu cilvēku ārstēšanu, viņiem var uzliesmot senas, slēptas infekcijas, izraisot iekaisuma pazīmes un simptomus. Iespējams, ka šādu simptomu rašanās cēlonis ir organisma imūnsistēmas nostiprināšanās tiktāl, ka organisms sāk cīņu ar šīm infekcijām.

Pēc tam, kad sākat lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai, līdztekus oportūnistiskām infekcijām var rasties arī autoimūni traucējumi (traucējumi, kas rodas, kad imūnsistēma uzbrūk veselīem organisma

audiem). Autoimūni traucējumi var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas. Ja Jūs pamanāt kādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājumu, vājumu, kas sākas plaukstās un pēdās un izplatās uz augšu ķermeņa virzienā, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu, lai uzsāktu nepieciešamo ārstēšanu.

Ja Telzir lietošanas laikā Jums rodas jebkādi infekcijas simptomi vai iekaisuma pazīmes, →nekavējoties informējiet par to savu ārstu. Nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai bez ārsta ziņas.

Jums var rasties problēmas ar kauliem

Dažiem cilvēkiem, kas lieto kombinētu terapiju HIV ārstēšanai, rodas stāvoklis, ko dēvē par *osteonekrozi*. Tā gadījumā atmirst kaulaudu daļas nepietiekamas asinsapgādes dēļ.

Lielāka šī stāvokļa rašanās iespējamība ir cilvēkiem:

- kas kombinēto terapiju lietojuši ilgstoši;
- kas vienlaikus lieto kortikosteroīdu grupas pretiekaisuma līdzekļus;
- kas lieto alkoholu;
- kam ir ļoti novājināta imūnsistēma;
- kam ir liekais svars.

Pazīmes, kurām jāpievērš uzmanība, ir šādas:

- stīvums locītavās;
- **smeldze un sāpes** (īpaši gurnos, ceļgalos vai plecos);
- apgrūtinātas kustības.

Ja konstatējat kādu no šiem simptomiem,

→ziņojiet par to savam ārstam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Telzir

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nesasaldēt. Telzir nav nepieciešami citi īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes un kastītes.

Izmetiet pudelīti 28 dienas pēc pirmreizējas atvēršanas, taču neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Telzir satur

- **Aktīvā viela ir fosamprenavīrs.** Katrs ml suspensijas satur 50 mg fosamprenavīra fosamprenavīra kalcija sāls veidā (atbilst aptuveni 43 mg amprenavīra).

- Citas sastāvdaļas ir: hipromeloze, sukraloze, polisorbāts 80, kalcija hlorīda dihidrāts, sintētiska vīnogu košļājamās gumijas aromātviena, dabiska piparmētru aromātviena, attīrīts ūdens, propilēnglikols, metilparahidroksibenzoāts (E218), propilparahidroksibenzoāts (E216).

Telzir ārējais izskats un iepakojums

Telzir ir pieejams plastmasas pudelītēs, kurās ir 225 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai. Iepakojumam pievienota arī 10 ml šļirce ar iedaļām un adapteris. Suspensija ir balta vai dzeltenbalta.

Telzir ir pieejams arī apvalkoto tablešu formā pa 700 mg.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Ražotājs

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
D-23843 Bad Oldesloe
Vācija

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nīderlande

vai

Glaxo Operations UK Ltd
(trading as GlaxoWellcome
Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Lielbritānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

<p>België/Belgique/Belgien ViiV Healthcare sprl/bvba 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 ГлаксоСмитКлайн ЕООД Тел.: + 359 2 953 10 34</p>	<p>Luxembourg/Luxemburg ViiV Healthcare sprl/bvba 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 vii.med.info@viihealthcare.com</p>	<p>Nederland ViiV Healthcare BV Tel: + 31 (0)30 6986060 contact-nl@viihealthcare.com</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 A.E.B.E. 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: + 34 902 051 260 es-ci@viihealthcare.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@viihealthcare.com</p>	<p>Portugal ViiVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA. Tel: + 351 21 094 08 01 vii.vi.pt@viihealthcare.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>

Ireland GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Tel: + 353 (0)1 4955000	Slovenija GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 386 (0)1 280 25 00 Medical.x.si@gsk.com
Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000	Slovenská republika GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o. Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11 repcia.sk@gsk.com
Italia ViiV Healthcare S.r.l. Tel: + 39 (0)45 9212611	Suomi/Finland GlaxoSmithKline Oy Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30 Finland.tuoteinfo@gsk.com
Κύπρος GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd Τηλ: + 357 22 39 70 00 gskcyprus@gsk.com	Sverige GlaxoSmithKline AB Tel: + 46 (0)8 638 93 00 info.produkt@gsk.com
Latvija GlaxoSmithKline Latvia SIA Tel: + 371 67312687 lv-epasts@gsk.com	United Kingdom ViiV Healthcare UK Limited Tel: + 44 (0)800 221441 customercontactuk@gsk.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>