

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Telzir 700 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 700 mg fosamprenaviiri fosamprenaviirkaltsiumina (vastab ligikaudu 600 mg amprenaviirile).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Roosad kapslikujulised kaksikkumerad kaetud tabletid, mille ühele küljele on märgitud GXLL7.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Telzir kombinatsioonis väikeses annuses ritonaviiriga on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse 1. tüübi viiruse (HIV-1) poolt põhjustatud infektsiooni raviks täiskasvanutel, noorukitel ja 6-aastastel ning vanematel lastel kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega.

Mõõdukat retroviirusevastast ravi saanud täiskasvanutel ei ole tõestatud, et Telzir kombinatsioonis väikeses annuses ritonaviiriga oleks sama efektiivne kui lopinaviir/ritonaviir. Lastel ja noorukitel ei ole võrdlevaid uuringuid läbi viidud.

Varem intensiivset ravi saanud patsientidel ei ole Telzir'i ja väikeses annuses ritonaviiri kombinatsiooni kasutamist piisavalt uuritud.

Proteaasi inhibiitoriga (PI) ravi saanud patsientidel peab Telzir'i valik baseeruma individuaalsetel viiruse resistentsuse määramise tulemustel ja kasutatud ravil (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Telzir'i tohib manustada ainult koos väikeses annuses ritonaviiriga, mis soodustab amprenaviiri farmakokineetikat, ning kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega. Enne Telzir-ravi alustamist tuleb tutvuda ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Fosamprenaviir on amprenaviiri eelravim ja seda ei tohi manustada koos teiste amprenaviiri sisaldavate ravimpreparaatidega.

Kõigile patsientidele tuleb rõhutada annustamisjuhiste täpse järgimise tähtsust.

Telzir'i ja ritonaviiri soovitatust suuremate annuste kasutamisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Telzir'i tablett manustatakse suu kaudu.

Telzir'i tableti võib võtta söögi ajal või söögiaegadest sõltumatult.

Telzir on saadaval ka suukaudse suspensioonina kasutamiseks täiskasvanutel, kes ei saa tablette neelata, ning lastel kehakaaluga alla 39 kg (palun vt Telzir'i suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõtet).

Täiskasvanud

Soovitav annus on 700 mg fosamprenaviiri kaks korda ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas.

Lapsed alates 6. eluaastast

Lastel kehakaaluga vähemalt 39 kg, kes on võimelised tablette neelama, võib kasutada täiskasvanu annust – Telzir'i 700 mg tablett kaks korda ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas. Lastel kehakaaluga alla 39 kg soovitatakse kasutada Telzir'i suukaudset suspensiooni, mis võimaldab kõige täpsemat annustamist kehakaalu alusel (palun vt Telzir'i suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõtet).

Alla 6-aastased lapsed

Ebapiisavate farmakokineetiliste-, ohutus- ja retroviirusevastasele ravile reageerimise andmete puudumise tõttu ei ole Telzir koos ritonaviiriga soovitatav alla 6-aastaste laste raviks (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid (üle 65 eluaasta)

Selle vanusegrupi patsientidel ei ole fosamprenaviiri farmakokineetikat uuritud (vt lõik 5.2). Seetõttu ei saa anda soovitusi nendele patsientidele.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega täiskasvanutele (Child-Pugh skoor: 5...6) soovitatav annus on 700 mg fosamprenaviiri kaks korda ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga **üks kord** ööpäevas.

Mõõduka maksakahjustusega täiskasvanutele (Child-Pugh skoor: 7...9) soovitatav annus on 450 mg fosamprenaviiri kaks korda ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga **üks kord** ööpäevas. Seda kohandatud annust ei ole hinnatud kliinilises uuringus ning see on saadud ekstrapolatsiooni teel (vt lõik 5.2). Kuna seda fosamprenaviiri annust ei ole võimalik manustada tablettidena, tuleb neid patsiente ravida fosamprenaviiri suukaudse suspensiooniga.

Raske maksakahjustusega patsiendid (Child-Pugh skoor: 10...15): fosamprenaviiri tuleb kasutada ettevaatlikult ning vähendatud annuses 300 mg fosamprenaviiri kaks korda ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga **üks kord** ööpäevas. Kuna tablettide kujul ei ole võimalik seda fosamprenaviiri annust manustada, peab nende patsientide raviks kasutama fosamprenaviiri suukaudset suspensiooni.

Üldiselt isegi pärast kirjeldatud annuse kohandamisi maksakahjustusega täiskasvanutel võib mõnel patsiendil suuremate individuaalsete erinevuste tõttu olla oodatust suurem või väiksem amprenaviiri ja/või ritonaviiri plasmakontsentratsioon võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (vt lõik 5.2), mistõttu on vajalik ravimi ohutuse ja viroloogilise ravivastuse hoolikas jälgimine.

Puuduvad annustamissoovitused maksakahjustusega lastele ja noorukitele, sest nendes vanuserühmades ei ole uuringuid läbi viidud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus fosamprenaviiri, amprenaviiri või ritonaviiri või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Telzir'i ei tohi manustada koos kitsa terapeutilise lausega ravimitega, mis on tsütokroom P450 3A4 (CYP 3A4) substraadid, nt alfososiin, amiodaroon, astemisool, bepridiil, tsisapriid, dihidroergotamiin, ergotamiin, pimosiid, kvetiapiin, kinidiin, terfenadiin, suukaudne midasolaam (ettevaatus parenteraalselt manustatava midasolaami puhul vt lõik 4.5), suukaudne triasolaam, pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks kasutatav sildenafil (sildenafil kasutamine erektsioonihäiretega patsientidel, vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Paritapreviiri ja fosamprenaviiri/ritonaviiri (FPV/RTV) koosmanustamine on vastunäidustatud paritapreviiri ekspositsiooni oodatava suurenemise ja selle ulatust hindavate kliiniliste andmete puudumise tõttu (vt lõik 4.5).

Telzir'i kasutamine koos simvastatiini või lovastatiiniga on vastunäidustatud lovastatiini ja simvastatiini kõrgeenenud plasmakontsentratsiooni tõttu, mis võib tõsta müopaatia, kaasa arvatud rabdomüolüüsi, riski (vt lõik 4.5).

Telzir'i ja ritonaviiri kombinatsiooni ei tohi manustada koos kitsa terapeutilise lausega ravimitega, mis on suurel määral sõltuvad CYP2D6 metabolismist, nt flekainiid ja propafenoon (vt lõik 4.5).

Rifampitsiini kasutamine kombinatsioonis Telzir'i ja väikeses annuses ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Telzir-ravi ajal ei tohi kasutada naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavaid taimseid preparaate, kuna sellega kaasneb amprenaviiri plasmakontsentratsiooni ja kliinilise toime vähenemise oht (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusevastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhiste.

Patsiente tuleb hoiatada, et ravi Telzir'i või ükskõik millise muu retroviirusevastase ravimiga ei ravi HIV-infektsioonist terveks ning neil võivad tekkida oportunistlikud infektsioonid ja muud HIV-infektsiooni tüsistused.

Fosamprenaviir sisaldab sulfoonamiidkomponenti. Sulfoonamiidide ja fosamprenaviiri vahel ei ole ristuvat tundlikkust täheldatud. Telzir'i uuringutes ei kirjeldatud lööbeohu suurenemist fosamprenaviiri koos ritonaviiriga kasutatavatel patsientidel, kellel oli või ei olnud anamneesis allergiat sulfoonamiidide suhtes. Sellele vaatamata tuleb teadaoleva sulfoonamiidallergiaga patsientidel Telzir'i kasutada ettevaatusega.

Telzir'i (700 mg kaks korda ööpäevas) ja ritonaviiri (annustes üle 100 mg kaks korda ööpäevas) koosmanustamist ei ole kliiniliselt uuritud. Suuremate ritonaviiriannuste kasutamine võib muuta selle kombinatsiooni ohutusprofiili, mistõttu seda ei soovitata.

Maksahaigus

Telzir'i koos ritonaviiriga peab ettevaatusega ja vähendatud annustes kasutama kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega täiskasvanutel (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kellel on krooniline B- või C-hepatiit ja kes saavad kombineeritud retroviirusevastast ravi, on suurenenud oht tõsiste ja potentsiaalselt eluohtlike maksakõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse

viirusevastase ravi puhul B- või C-hepatiidi tõttu tutvuge ka nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Olemasoleva maksafunktsiooni häirega (sh krooniline aktiivne hepatiit) patsientidel on kombineeritud retroviirusevastase ravi ajal suurenenud maksafunktsiooni häirete esinemissagedus ning neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui neil patsientidel avastatakse maksahaiguse süvenemine, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Ravimid – koostoimed

Telzir'i kasutamine koos halofantriini või (süsteemse) lidokaiiniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Erektsioonihäirete raviks kasutatavad PDE5 inhibiitorid: Telzir'i kasutamine koos PDE5 inhibiitoritega (nt sildenafil, tadalafil, vardenafiil) ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Telzir'i ja väikeses annuses ritonaviiri manustamisel koos nimetatud ravimitega on oodata nende kontsentratsiooni olulist suurenemist, mis võib viia PDE5 inhibiitoriga seotud kõrvaltoimete tekkeni, nagu hüpotensioon, nägemishäired ja priapism (vt lõik 4.5). Tähtis on teada, et Telzir'i ja väikeses annuses ritonaviiri manustamine koos pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks kasutatava sildenafiliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Koos Telzir'i ja ritonaviiriga manustamisel on soovitatav rifabutiini annust vähendada vähemalt 75%. Vajalikuks võib osutada annuse edasine vähendamine (vt lõik 4.5).

Kuna fosamprenaviiri, ritonaviiri ja suukaudsete kontratseptiivide samaaegsel manustamisel võib suurened risk maksaensüümide aktiivsuse tõusu ja hormoonisisalduse muutuste tekkeks, soovitatakse fertiilses eas naistel kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid (vt lõik 4.5).

Puuduvad andmed fosamprenaviiri ja ritonaviiri samaaegse manustamise kohta koos östrogeenide ja/või progestogeenidega, mida kasutatakse hormoonasendusraviks. Nende ravimite efektiivsus ja ohutus koos fosamprenaviiri ja ritonaviiriga manustamisel ei ole kindlaks tehtud.

Antikonvulsante (karbamasepiin, fenobarbitaal) tuleb kasutada ettevaatusega. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel võib väheneda Telzir'i toime amprenaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemise tõttu (vt lõik 4.5).

Telzir'iga koosmanustamisel on soovitatav immuunsupressantide (tsüklosporiin, takroliimus, rapamütsiin) terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine (vt lõik 4.5).

Telzir'iga koosmanustamisel on soovitatav tritsükliliste antidepressantide (nt desipramiin ja nortriptüliin) terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine (vt lõik 4.5).

Varfariini või teiste suukaudsete antikoagulantide manustamisel koos Telzir'iga on soovitatav INR-i (Rahvusvaheline Normaliseeritud suhe) sagedasem jälgimine (vt lõik 4.5).

Telzir'i koos ritonaviiriga ja flutikasooni või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine (vt lõik 4.5).

C-hepatiidi viiruse (HCV) vastased otsese toimega viirusevastased ravimid: kui koos fosamprenaviiri/ritonaviiriga manustatakse HCV vastaseid otsese toimega viirusevastaseid ravimeid (DAA), mis metaboliseeruvad CYP3A4 vahendusel või on CYP3A4 indutseerijad/inhibiitorid, on ensüümi CYP3A4 aktiivsuse inhibeerimise või indutseerimise tõttu oodata ravimite plasmakontsentratsiooni muutust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Lööve/nahareaktsioonid

Enamik kerge või mõõduka lööbega patsiente võib jätkata Telzir'i kasutamist. Sobivad antihistamiinikumid (nt tsetirisiinid, desloratadiinid) aitavad vähendada sügelust ja kiirendada lööbe taandumist. Kliinilises uuringus osalevatel patsientidel vähem kui 1%-l tekkisid rasked ja eluohtlikud nahareaktsioonid, sealhulgas Stevens-Johnsoni sündroom. Telzir tuleb püsivalt ära jätta juhul, kui tekib raskekujuline lööve või keskmise raskusega lööve koos süsteemsete või limaskestasümptomitega (vt lõik 4.8).

Hemofiiliaga patsiendid

Proteaasi inhibiitoritega (PI) ravi saavatel A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud verejooksuohu suurenemist, kaasa arvatud spontaansed naha ja liigeseõõne verevalumid. Mõnele patsiendile manustati täiendavalt VIII faktorit. Enam kui pooltel kirjeldatud juhtudel jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või ravi katkestamise korral alustati seda uuesti. Põhjuslik seos on kindlaks tehtud, kuigi toimemehhanism ei ole selge. Hemofiiliaga patsiente tuleb seetõttu teavitada suurenenud verejooksuohu võimalusest.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis carinii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamist, rasket immuunsupressiooni ja kõrget kehamassi indeksit), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiseraskused.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Fosamprenaviiri ja ritonaviiri koosmanustamisel võivad ülekaalus olla ritonaviiri metaboolsed koostoimed, sest ritonaviir on tugevam CYP3A4 inhibiitor. Seetõttu tuleb enne Telzir'i ja ritonaviiri kooskasutamise alustamist tutvuda ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega. Ritonaviir inhibeerib ka CYP2D6, kuid vähemal määral kui CYP3A4. Ritonaviir indutseerib CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 ja glükuronosüültransferaasi.

Lisaks metaboliseeruvad nii fosamprenaviiri aktiivne metaboliit amprenaviir kui ritonaviir põhiliselt maksas CYP3A4 vahendusel. Seetõttu võivad kõik ravimid, mis metaboliseeruvad samal teel või muudavad CYP3A4 aktiivsust, muuta amprenaviiri ja ritonaviiri farmakokineetikat. Sarnaselt võib fosamprenaviiri ja ritonaviiri koosmanustamine muuta teiste samal teel metaboliseeruvate toimeainete farmakokineetikat.

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Kui ei ole teisiti täpsustatud, on allpool toodud uuringud läbi viidud fosamprenaviiri/ritonaviiri soovitatud annustega (st 700/100 mg kaks korda päevas) ja koostoimeid on hinnatud psühhokontsentratsiooni tingimustes pärast ravimite manustamist 10...21 päeva vältel.

Ravimrühm	Koostoimed Geomeetriline keskmine muutus (%) (Võimalik mehhanism)	Soovitused seoses koosmanustamisega
RETROVIIRUSEVASTASED RAVIMID		
<i>Mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid:</i>		
Efavirens 600 mg üks kord päevas	Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole täheldatud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Nevirapiin 200 mg kaks korda päevas	Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole täheldatud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Etraviriin (Uuring läbi viidud 8 patsiendil)	Amprenaviir AUC ↑ 69% Amprenaviir C _{min} ↑ 77% Amprenaviir C _{max} ↑ 62% Etraviriin AUC ↔ ^a Etraviriin C _{min} ↔ ^a Etraviriin C _{max} ↔ ^a ^a võrdlus põhineb varasematel kontrollandmetel	Telzir'i annus võib vajada vähendamist (suukaudse suspensiooni kasutamisel).
<i>Nukleosiid-/nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid:</i>		
Abakaviir Lamivudiin Zidovudiin Amprenaviiriga läbi viidud uuring. FPV/RTV koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole oodata.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

Didanosini nÄrimistablett Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole oodata.	Annuste eraldamine või korrigeerimine ei ole vajalik (vt antatsiidid).
Didanosini gastroresistentne kapsel Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole oodata.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Tenofoviir 300 mg üks kord päevas	Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole täheldatud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
<i>Proteaasi inhibiitorid:</i> Vastavalt kehtivatele ravijuhistele ei soovitata üldiselt kahe proteaasi inhibiitori kooskasutamist		
Lopinaviir / ritonaviir 400 mg/100 mg kaks korda päevas	Lopinaviir: C_{max} ↑ 30% Lopinaviir: AUC ↑ 37% Lopinaviir: C_{min} ↑ 52% Amprenaviir: C_{max} ↓ 58% Amprenaviir: AUC ↓ 63% Amprenaviir: C_{min} ↓ 65% Lopinaviir: C_{max} ↔* Lopinaviir: AUC ↔* Lopinaviir: C_{min} ↔* * võrreldes lopinaviiri / ritonaviiriga 400 mg/100 mg kaks korda päevas	Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
Lopinaviir / ritonaviir 533 mg/133 mg kaks korda päevas (Telzir 1400 mg kaks korda päevas)	Amprenaviir: C_{max} ↓ 13%* Amprenaviir: AUC ↓ 26%* Amprenaviir: C_{min} ↓ 42%* * võrreldes fosamprenaviiri / ritonaviiriga 700 mg/100 mg kaks korda päevas (Kombineeritud CYP3A4 indutseerimine/inhibeerimine, Pgp indutseerimine)	

<p>Indinaviir Sakvinaaviir Nelfinaviir</p> <p>Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.</p>		<p>Ei saa anda annustamissoovitusi.</p>
<p>Atazanaviir</p> <p>300 mg üks kord päevas</p>	<p>Atazanaviir: C_{max} ↓ 24%* Atazanaviir: AUC ↓ 22%* Atazanaviir: C_{min} ↔* *võrreldes atazanaviiri/ ritonaviiriga 300 mg/ 100 mg üks kord päevas</p> <p>Amprenaviir: C_{max} ↔ Amprenaviir: AUC ↔ Amprenaviir: C_{min} ↔</p>	<p>Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.</p>
<p>Integraasi inhibiitorid</p>		
<p>Raltegraviir</p> <p>400 mg kaks korda päevas</p>	<p><u>Tühja kõhuga</u></p> <p>Amprenaviir: C_{max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{min} ↓ 19% (-42%; +13%)</p> <p>Raltegraviir: C_{max} ↓ 51% (-75%; -3%) AUC ↓ 55% (-76%; -16%) C_{min} ↓ 36% (-57%; -3%)</p> <p><u>Täis kõhuga</u></p> <p>Amprenaviir: C_{max} ↓ 25% (-41%; -4%) AUC ↓ 25% (-42%; -3%) C_{min} ↓ 33% (-50%; -10%)</p> <p>Raltegraviir: C_{max} ↓ 56% (-70%; -34%) AUC ↓ 54% (-66%; -37%) C_{min} ↓ 54% (-74%; -18%)</p>	<p>Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Nii amprenaviiri kui raltegraviiri puhul täheldatud ekspositsiooni ja C_{min} väärtuste oluline vähenemine (eriti täis kõhuga) võib viia viroloogilise ravivastuse kadumiseni patsientidel.</p>

<p>Dolutegraviir</p> <p>50 mg üks kord päevas</p>	<p><u>Dolutegraviir</u></p> <p>C_{max} ↓ 24% AUC ↓ 35% C_t ↓ 49%</p> <p>Amprenaviir: C_{max} ↔ Amprenaviir: AUC ↔ Amprenaviir: C_{min} ↔</p>	<p>Kliiniliste andmete põhjal täheldatud ekspositsiooni-ravivastuse suhete alusel ei ole fosamprenaviiri ega dolutegraviiri annuse kohandamine soovitatav. Peab olema ettevaatlik ning on soovitatav hoolikas jälgimine juhul, kui seda kombinatsiooni kasutatakse integraasi inhibiitori suhtes resistentsetel patsientidel.</p>
<p><i>CCR5-retseptori antagonistid</i></p>		
<p>Maravirok</p> <p>300 mg kaks korda päevas</p>	<p>Maravirok: AUC_{12} ↑ 2,49 Maravirok: C_{max} ↑ 1,52 Maravirok: C_{12} ↑ 4,74</p> <p>Amprenaviir: AUC_{12} ↓ 0,65 Amprenaviir: C_{max} ↓ 0,66 Amprenaviir: C_{12} ↓ 0,64</p> <p>Ritonaviiri AUC_{12} ↓ 0,66 Ritonaviiri C_{max} ↓ 0,61 Ritonaviiri C_{12} ↔ 0,86</p>	<p>Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Täheldatud on amprenaviiri minimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{min}) märkimisväärset vähenemist, mis võib viia virooloogilise ravivastuse kadumiseni.</p>
<p><i>Hepatiit C viiruse vastased ravimid</i></p>		
<p>Telapreviir</p> <p><i>(Farmakokineetika andmed telapreviiri ravimi omaduste kokkuvõttest)</i></p>	<p>Amprenaviir ↓ 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>Telapreviir ↓ 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>Mehhanism teadmata.</p>	<p>Ei ole soovitatav.</p>
<p>Botsepreviir</p>	<p>Ei ole uuritud. Teiste HIV proteaasi inhibiitorite ja botsepreviiriga läbi viidud uuringute tulemused näitavad, et fosamprenaviiri/ritonaviiri manustamine koos botsepreviiriga viib tõenäoliselt fosamprenaviiri ja botsepreviiri subterapeutiliste kontsentratsioonide saavutamiseni.</p>	<p>Ei ole soovitatav.</p>

Simepreviir Daklatasviir	Ei ole uuritud. Teiste HIV proteaasi inhibiitorite ja simepreviiri või daklatasviiriga läbi viidud uuringute tulemused näitavad, et manustamine koos fosamprenaviiri/ritonaviiriga viib tõenäoliselt simepreviiri või daklatasviiri plasmakontsentratsiooni suurenemiseni ensüümi CYP3A4 inhibeerimise tõttu.	Ei ole soovitatav.
Paritapreviir (ritonaviiri ja ombitasviiriga sama ravimpreparaadi koostises ja manustatakse koos dasabuviiriga)	Ei ole uuritud. Teiste HIV proteaasi inhibiitorite ja paritapreviiri/ritonaviiri/ombitasviiri +/- dasabuviiriga läbi viidud uuringute tulemused näitavad, et fosamprenaviiri/ritonaviiri manustamine koos paritapreviiri/ritonaviiri/ombitasviiri +/- dasabuviiriga viib tõenäoliselt paritapreviiri plasmakontsentratsiooni suurenemiseni ensüümi CYP3A4 inhibeerimise ja ritonaviiri suurema annuse tõttu.	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ANTIARÜTMIKUMID		
Amiodaroon Bepridiil Kinidiin Flekainiid Propafenoon	Amiodaroon: oodatav ↑ Bepridiil: oodatav ↑ Kinidiin: oodatav ↑ (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt) Flekainiid: oodatav ↑ Propafenoon: oodatav ↑ (CYP2D6 inhibeerimine RTV poolt)	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Võimalik tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide (nt südame rütmihäirete) teke.
ERGOTAMIINI DERIVAADID		
Dihüdroergotamiin Ergotamiin Ergonoviin Metüülergonoviin	Dihüdroergotamiin: oodatav ↑ Ergonoviin: oodatav ↑ Ergotamiin: oodatav ↑ Metüülergonoviin: oodatav ↑ (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Võimalik tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide teke (nt äge ergotamiinimürgistus, mida iseloomustab perifeerne vasospasm ning jäsemete ja muude kudede isheemia).

SEEDETRAKTI MOTOORIKAT SOODUSTAVAD AINED		
Tsisapriid	Tsisapriid: oodatav ↑ (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Võimalik tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide (nt südame rütmihäirete) teke.
ANTIHIISTAMIINIKUMID (HISTAMIINI H1 RETSEPTORITE ANTAGONISTID)		
Astemisool Terfenadiin	Astemisool: oodatav ↑ Terfenadiin: oodatav ↑ (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Võimalik tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide (nt südame rütmihäirete) teke.
NEUROLEPTIKUMID		
Pimosiid	Pimosiid: oodatav ↑ (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Võimalik tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide (nt südame rütmihäirete) teke.
ANTIPSÜHHOOTIKUMID		
Kvetiapiin	CYP3A inhibeerimise tõttu Telzir'i poolt on oodata kvetiapiini kontsentratsiooni suurenemist.	Telzir'i ja kvetiapiini samaegne manustamine on vastunäidustatud, sest suureneda võib kvetiapiiniga seotud toksilisus. Kvetiapiini plasmakontsentratsiooni suurenemine võib viia kooma tekkeni.
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
<i>Antibakteriaalsed ravimid:</i>		
Klaritromütsiin Amprenaviiriga läbi viidud uuring. FPV/RTV koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Klaritromütsiin: oodatav mõõdukas ↑ (CYP3A4 inhibeerimine)	Kasutada ettevaatlikult.
Erütromütsiin Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Erütromütsiin: oodatav ↑ (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)	Kasutada ettevaatlikult.

<i>Mükobakterivastased ravimid:</i>		
<p>Rifabutiin 150 mg ülepäeviti</p>	<p>Rifabutiin: C_{max} ↓ 14%* Rifabutiin: AUC(0-48) ↔*</p> <p>25-O-desatsetüülrifabutiin: C_{max} 6-kordne ↑* 25-O-desatsetüülrifabutiin: AUC(0-48) 11-kordne ↑* *võrreldes rifabutiiniga 300 mg üks kord päevas</p> <p>Võrreldes varasemate andmetega amprenaviiri ekspositsioon ei muutu.</p> <p>(kombineeritud CYP3A4 indutseerimine/inhibeerimine)</p>	<p>25-O-desatsetüülrifabutiini (aktiivne metaboliit) sisalduse suurenemine võib viia rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete (eriti uveiidi) esinemissageduse suurenemiseni.</p> <p>Soovitav on rifabutiini tavaannuse 75% vähendamine (st 150 mg-ni ülepäeviti). Vajalikuks võib osutuda annuse täiendav vähendamine (vt lõik 4.4).</p>
<p>Rifampitsiin 600 mg üks kord päevas</p> <p>(Amprenaviir ilma ritonaviirita)</p> <p>FPV/RTV koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud</p>	<p>Amprenaviir: AUC ↓ 82%</p> <p>Oodatav märkimisväärne APV ↓</p> <p>(CYP3A4 indutseerimine rifampitsiini poolt)</p>	<p>Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p> <p>Amprenaviiri AUC langus võib viia viroloogilise ravivastuse kadumiseni ja resistentsuse tekkimiseni. Kui ekspositsiooni langust püüti ületada teiste koos ritonaviiriga manustatavate proteaasi inhibiitorite annuse suurendamise teel, täheldati maksakõrvaltoimete suurt esinemissagedust.</p>
<i>Seentevastased ravimid:</i>		
<p>Ketokonasool 200 mg üks kord päevas nelja päeva jooksul</p> <p>Itrakonasool Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>Ketokonasool: C_{max} ↑ 25% Ketokonasool: AUC ↑ 2,69 korda.</p> <p>Amprenaviir: C_{max} ↔ Amprenaviir: AUC ↔ Amprenaviir: C_{min} ↔</p> <p>Itrakonasool: oodatav ↑</p> <p>(CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)</p>	<p>Ei soovitata kasutada ketokonasooli või itrakonasooli suuri annuseid (>200 mg ööpäevas).</p>

ANTATSIIDID, HISTAMIINI H₂ RETSEPTORITE ANTAGONISTID JA PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
<p>Antatsiidi suspensiooni ühekordne 30 ml annus (vastab 3,6 grammile alumiiniumhüdroksiidile ja 1,8 grammile magneesiumhüdroksiidile) (Telzir'i 1400 mg ühekordne annus)</p> <p>Ranitidiin 300 mg ühekordne annus (Telzir'i 1400 mg ühekordne annus)</p> <p>Esomeprasool 20 mg üks kord päevas</p>	<p>Amprenaviir: C_{max} ↓ 35% Amprenaviir: AUC ↓ 18% Amprenaviir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenaviir: C_{max} ↓ 51% Amprenaviir: AUC ↓ 30% Amprenaviir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenaviiri C_{max} ↔ Amprenaviiri AUC ↔ Amprenaviiri C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>(Mao pH tõus)</p>	<p>Antatsiidide, prootonpumba inhibiitorite või histamiini H₂ retseptori antagonistide annust ei ole vaja muuta.</p>
ANTI-KONVULSANDID		
<p>Fenütoin 300 mg üks kord päevas</p>	<p>Fenütoin: C_{max} ↓ 20% Fenütoin: AUC ↓ 22% Fenütoin: C_{min} ↓ 29%</p> <p>(CYP3A4 mõõdukas indutseerimine FPV/RTV poolt)</p> <p>Amprenaviir: C_{max} ↔ Amprenaviir: AUC ↑ 20% Amprenaviir: C_{min} ↑ 19%</p>	<p>Soovitav on fenütoini plasmakontsentratsiooni jälgimine ja vajadusel fenütoini annuse suurendamine.</p>
<p>Fenobarbitaal Karbamasepiin</p> <p>Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>Amprenaviir: oodatav ↓</p> <p>(mõõdukas CYP3A4 indutseerimine)</p>	<p>Kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.4).</p>
<p>Lidokaiin (süsteemne manustamine)</p> <p>Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>Lidokaiin: oodatav ↑</p> <p>(CYP3A4 inhibeering FPV/RTV poolt)</p>	<p>Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).</p>
<p>Halofantriin</p> <p>Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>Halofantriin: oodatav ↑</p> <p>(CYP3A4 inhibeering FPV/RTV poolt)</p>	<p>Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).</p>

PDE5 INHIBIITORID		
<p>Sildenafil Vardenafiil Tadalafiil</p> <p>Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>PDE5 inhibiitorid: oodatav ↑</p> <p>(CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)</p>	<p>Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Võib põhjustada PDE5 inhibiitoriga seotud kõrvaltoimete, sealhulgas hüpotensiooni, nägemishäirete ja priapismi sagenemist (vt PDE5 inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõte). PDE5 inhibiitorite kasutamisel koos Telzir'i/ritonaviiriga tuleb patsiente hoiatada nende võimalike kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.4). Tähtis on teada, et Telzir'i ja väikeses annuses ritonaviiri manustamine koos pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks kasutatava sildenafiliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
INHALEERITAVAD/NASAALSED STEROIDID		
<p>Flutikasoonpropionaat 50 µg ninasiseselt 4 korda päevas 7 päeva jooksul</p> <p>(Ritonaviiri 100 mg kapslid kaks korda päevas 7 päeva jooksul)</p>	<p>Flutikasoonpropionaat: ↑</p> <p>Organismi kortisooli tase: ↓ 86%.</p> <p>Flutikasooni kõrge süsteemse ekspositsiooni mõju ritonaviiri plasmakontsentratsioonile on teadmata.</p> <p>Tugevamat toimet võib oodata flutikasoonpropionaadi inhaleerimisel.</p> <p>(CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)</p>	<p>Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav võimalik kasu ületab kortikosteroidi süsteemse toimega seotud ohud (vt lõik 4.4). Kaaluda tuleb glükokortikoidide annuse vähendamist, jälgides hoolikalt lokaalseid ja süsteemseid toimeid, või üleminekut glükokortikoidile, mis ei ole CYP3A4 substraat (nt beklometasoon). Glükokortikoidide ärajätmisel võib olla vaja annust pikema perioodi vältel järk-järgult vähendada (vt lõik 4.4).</p>
ALFA1-ADRENOBLOKAATOR		
<p>Alfusosiin</p>	<p>Võimalik on alfusosiini kontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib tekkida hüpotensioon. Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine fosamprenaviiri/ritonaviiri poolt.</p>	<p>TELZIR'i/ritonaviiri manustamine koos alfusosiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>

TAIMSED PREPARAADID		
Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenaviir: oodatav ↓ (CYP3A4 indutseerimine naistepuna poolt)	Naistepuna sisaldavaid taimseid preparaate ei tohi Telzir'iga kombineerida (vt lõik 4.3). Kui patsient juba kasutab naistepuna, kontrollida amprenaviiri, ritonaviiri sisaldust ja HIV RNA taset ning lõpetada naistepuna kasutamine. Pärast naistepuna ärajätmist võib suurenda amprenaviiri ja ritonaviiri sisaldus. Indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädalat pärast naistepunaga ravi lõpetamist.
HMG-COA REDUKTAASI INHIBIITORID		
Lovastatiin Simvastatiin Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Lovastatiin: oodatav ↑ Simvastatiin: oodatav ↑ (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3). HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid võivad suurtes kontsentratsioonides põhjustada müopaatiat, kaasa arvatud rabdomüolüüsi. Soovitatav on pravastatiini või fluvastatiini kasutamine, sest nende metabolism ei sõltu CYP3A4-st ning ei ole oodata koostoimeid proteaasi inhibiitoritega (vt lõik 4.4).
Atorvastatiin 10 mg üks kord päevas 4 päeva jooksul	Atorvastatiin: C _{max} ↑ 184% Atorvastatiin: AUC ↑ 153% Atorvastatiin: C _{min} ↑ 73% Amprenaviir: C _{max} ↔ Amprenaviir: AUC ↔ Amprenaviir: C _{min} ↔ (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)	Atorvastatiini ei tohi kasutada suuremas annuses kui 20 mg ööpäevas ning hoolikalt tuleb jälgida atorvastatiini võimalikku toksilisust.
IMMUNOSUPPRESSANDID		
Tsüklosporiin Rapamütsiin Takroliimus Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Tsüklosporiin: oodatav ↑ Rapamütsiin: oodatav ↑ Takroliimus: oodatav ↑ (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)	Soovitatav on immunosuppressandi terapeutilise kontsentratsiooni sageda jälgimine kuni taseme stabiliseerumiseni (vt lõik 4.4).

BENSODIASEPIINID		
Midasolaam Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Midasolaam: oodatav ↑ (3...4 korda parenteraalse midasolaami puhul) Teiste proteaasi inhibiitorite kasutamisel saadud andmete põhjal on midasolaami oodatav plasmakontsentratsioon oluliselt suurem midasolaami suukaudsel manustamisel. (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)	Telzir'i/ritonaviiri ei tohi kasutada koos suukaudselt manustatava midasolaamiga (vt lõik 4.3) ning Telzir'i/ritonaviiri manustamisel koos parenteraalse midasolaamiga peab olema ettevaatlik. Kui Telzir'i/ritonaviiri manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, peab see aset leidma intensiivravi- või sarnases osakonnas, kus on tagatud hoolikas kliiniline jälgimine ja vajalik ravi hingamisdepressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni tekkimisel. Kaaluda tuleb midasolaami annuse korrigeerimist, eriti kui manustatakse rohkem kui midasolaami ühekordne annus.
TRITSÜKLILISED ANTIDEPRESSANDID		
Desipramiin Nortirptüliin Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Tritsükliline antidepressant: oodatav ↑ (kerge CYP2D6 inhibeerimine RTV poolt)	Soovitatav on tritsükliliste antidepressantide ravi- ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).
OPIOIDID		
Metadoon ≤200 mg üks kord päevas	(R-) metadoon: C_{max} ↓ 21% (R-) metadoon: AUC ↓ 18% (CYP indutseerimine FPV/RTV poolt)	(R-) metadooni (aktiivne enantiomeer) oodatav langus ei ole kliiniliselt oluline. Ettevaatusabinõuna tuleb patsiente jälgida võõrutussündroomi suhtes.
SUUKAUDSED ANTIKOAGULANDID		
Varfariin Teised suukaudsed antikoagulandid Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Antitrombootilise toime võimalik ↓ või ↑. (CYP2C9 indutseerimine ja/või inhibeerimine RTV poolt)	Rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) sagedasem jälgimine (vt lõik 4.4).

SUUKAUDSED KONTRATSEPTIID		
<p>Etinüülöstradiol 0,035 mg/ noretisteroon 0,5 mg üks kord päevas</p>	<p>Etinüülöstradiol: C_{max} ↓28% Etinüülöstradiol: AUC ↓37%</p> <p>Noretisteroon: C_{max} ↓ 38% Noretisteroon: AUC ↓ 34% Noretisteroon: C_{min} ↓ 26</p> <p>(CYP3A4 indutseerimine FPV/RTV poolt)</p> <p>Amprenaviir: C_{max} ↔* Amprenaviir: AUC ↔* Amprenaviir: C_{min} ↔* * võrreldes varasemate andmetega</p> <p>Ritonaviir: C_{max} ↑ 63%* Ritonaviir: AUC ↑ 45%* * võrreldes varasemate andmetega</p> <p>Mõnedel inimestel on tekkinud kliiniliselt oluline maksatsüütide aktiivsuse suurenemine.</p>	<p>Viljastumisvõimelistel naistel soovitatakse kasutada alternatiivseid rasestumisvastaseid meetodeid (vt lõik 4.4).</p>
SELEKTIIVSED SEROTONIINI TAGASIHAARDE INHIBIITORID (SSRI)		
<p>Paroksetiin</p> <p>20 mg üks kord päevas</p>	<p>Paroksetiin: C_{max} ↓ 51% Paroksetiin: AUC ↓ 55%</p> <p>Amprenaviir: C_{max} ↔* Amprenaviir: AUC ↔* Amprenaviir: C_{min} ↔* * võrreldes varasemate andmetega</p> <p>Mehhanism teadmata.</p>	<p>Soovitatav on paroksetiini annuse tiitrimine antidepressiivse toime kliinilise hinnangu alusel. Püsiannuses paroksetiini saavatel patsientidel, kes alustavad Telzir'i ja ritonaviiri kasutamist, tuleb jälgida antidepressiivset toimet.</p>

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kaaludes retroviirusvastaste ravimite kasutamist HIV-infektsiooni raviks rasedatel ja sellest tulenevalt HIV vertikaalse ülekandumise riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta loomkatsete andmeid (vt lõik 5.3) ning samuti kliinilist kogemust rasedatel.

Fosamprenaviiri kliinilise kasutamise kogemus rasedatel on piiratud (andmed vähem kui 300 raseda kohta). On näidatud, et inimestel läbib amprenaviir platsentat.

Loomkatsetes täheldati mõningaid arenguhäireid amprenaviiri süsteemsete plasmakontsentratsioonide (AUC) juures, mis on madalamad terapeutilistest kontsentratsioonidest Telzir-ravi saavatel patsientidel (vt lõik 5.3). Arvestades madalat ekspositsiooni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes, ei ole Telzir'i potentsiaalne arengutoksilisus täielikult kindlaks tehtud.

Telzir'i tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimalikud ohud lootele.

Imetamine

Rottide rinnapiimast leiti amprenaviiriga seotud materjali, kuid ei ole teada, kas amprenaviir eritub inimese rinnapiima. Pre- ja postnataalselt amprenaviiri ja fosamprenaviiriga kokku puutunud rotipoegadel ilmnisid arenguhäired (vt lõik 5.3).

HIV-infektsiooniga naistel soovitatakse mitte mingil tingimusel last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

Fertiilsus

Puuduvad inimestelt saadud andmed fosamprenaviiri toime kohta fertiilsusele. Rottidel ei avaldanud fosamprenaviir olulist mõju fertiilsusele ega reproduktsioonivõimele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Telzir'i ja ritonaviiri kombinatsiooni toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kaaludes patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, tuleb arvesse võtta Telzir'i kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõrvaltoimete profiil oli sarnane kõikides täiskasvanutega läbi viidud uuringutes: varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsientidel (APV30002, ESS100732) ja proteaasi inhibiitoriga ravi saanud (kaks korda päevas manustamine, APV30003) patsientidel. See põhineb nendes kolmes uuringus fosamprenaviiri/ritonaviiriga ravitud kokku 864 patsiendilt saadud ohutusandmetel.

Kõige sagedamini (> 5% ravi saanud täiskasvanutest) kirjeldatud kõrvaltoimed fosamprenaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamisel olid seedetrakti reaktsioonid (iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu ja oksendamine) ning peavalu. Enamus fosamprenaviiri/ritonaviiri kombinatsioonraviga seotud kõrvaltoimeid olid kerge kuni keskmise raskusega, tekkisid ravi alguses ja olid harva ravi limiteerivad. Kirjeldatud on ka tõsisemaid kõrvaltoimeid, nagu raskekujulised nahalööbed ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (vt lõik Valitud kõrvaltoimete kirjeldus).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10000$) või teadmata.

Järgnevalt toodud kõrvaltoimete kategooriad baseeruvad kliinilistel uuringutel ja müügiloa saamise järgsetel andmetel.

Enamikku järgnevalt toodud kõrvaltoimetest kirjeldati kolmes suures täiskasvanutega läbiviidud kliinilises uuringus, kus kõrvaltoimed, mis olid vähemalt keskmise raskusega (2. aste või rohkem) ja mida esines vähemalt 1% patsientidest ning mis olid uurijate hinnangul tingitud uuringutes kasutatud ravimist.

Elundsüsteem	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu, pearinglus, suu paresteesia	Sage
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhulahtisus Vedel iste, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu	Väga sage Sage
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Stevens-Johnsoni sündroom Angioödeem Lööve (vt tekst „lööve/nahareaktsioonid” allpool)	Harv Aeg-ajalt Sage
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väsimus	Sage
<i>Uuringud</i>	Vere kolesteroolisisalduse suurenemine Vere triglütseriidide sisalduse suurenemine Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Lipaasisalduse suurenemine	Väga sage Sage Sage Sage Sage

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lööve / nahareaktsioonid: ravi ajal võivad tekkida eritematoossed või makulopapuloossed nahalööbed koos sügelusega või ilma. Lööve taandub üldjuhul spontaanselt, ilma et oleks vaja katkestada ravi fosamprenaviiri ja ritonaviiriga.

Harva on tekkinud raske või eluohtliku lööbe juhud, sealhulgas Stevens-Johnsoni sündroom. Ravi fosamprenaviiri ja ritonaviiriga tuleb kindlasti lõpetada juhul, kui tekib raskekujuline lööve või kerge või keskmise raskusega lööve koos süsteemsete või limaskesta sümptomitega (vt lõik 4.4).

Kõrvalekalded vere biokeemilistes analüüsides: kõrvalekalded vere biokeemilistes analüüsides (3. või 4. aste), mis olid võimalikult fosamprenaviiri ja ritonaviiriga seotud ja mida kirjeldati 1% või enamal patsientidest, olid järgmised: ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemine (*sage*), seerumi lipaasi (*sage*) ja triglütseriidide (*sage*) sisalduse suurenemine.

Metaboolsed näitajad: retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Rabdomüolüüs: proteaasi inhibiitorite, täpsemalt nukleosiidi analoogide kasutamisel on kirjeldatud kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemist, müalgia, müosiiti ja harva rabdomüolüüsi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom: raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos: Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Lapsed / muud patsiendirühmad

Lapsed ja noorukid: andmed kõrvaltoimete kohta lastel ja noorukitel pärinevad kahe uuringu (APV29005 24. nädala andmed ja APV20003 168. nädala andmed [lõplikud andmed]) integreeritud ohutusandmebaasist, milles 158 HIV-1 infektsiooniga 2...18-aastast last ja noorukit said fosamprenaviiri koos ritonaviiriga ning nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoriga (täpsem teave igas vanusegrupis kasutatud annuste kohta on toodud lõigus 5.1). 79%-l lastest ja noorukitest kestis ravi kauem kui 48 nädalat.

Üldiselt olid nimetatud 158 lapsel ja noorukil täheldatud kõrvaltoimed sarnased täiskasvanute omadega. Oksendamist esines sagedamini laste seas. Ravimiga seotud kõrvaltoimed olid sagedasemad uuringus APV20003 (57%), kus fosamprenaviiri/ritonaviiri manustati üks kord ööpäevas, võrreldes uuringuga APV29005 (33%), kus fosamprenaviiri/ritonaviiri manustati kaks korda ööpäevas. Uuringutes APV29005 või APV20002 said 54 last vanuses 4 nädalat kuni <2 aastat kaks korda ööpäevas fosamprenaviiri / ritonaviiri koos nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoriga ja 5 uuritavat said ainult fosamprenaviiri ühekordseid annuseid koos ritonaviiriga või ilma ning nendest uuringutest saadud 48. nädala andmete analüüsimisel ei tuvastatud uusi ohutuslaseid leide.

Hemofiiliaga patsiendid: retroviirusevastaseid proteaasi inhibiitoreid saavatel hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud spontaansete verejooksude esinemissageduse suurenemist (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Telzir'il teadaolev antidoot puudub. Ei ole teada, kas amprenaviir on organismist eemaldatav peritoneaaldialüüsi või hemodialüüsi teel. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude suhtes (vt lõik 4.8) ja vajadusel rakendada standardset toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusevastased ained süsteemseks kasutamiseks, proteaasi inhibiitor, ATC-kood: J05AE07

Toimemehhanism

Fosamprenaviiri puhul täheldatud *in vitro* viirusevastane aktiivsus on tingitud amprenaviiri minimaalsest sisaldusest. Amprenaviir on HIV-1 proteaasi konkureeriv inhibiitor. Amprenaviir seondub HIV-1 proteaasi aktiivse saidiga ning hoiab seeläbi ära viiruse gag ja gag-pol eellasvalkude protsessimise, mille tulemusena moodustuvad ebaküpsed mitteinfektsioossed viiruspartiklid.

Kombinatsiooni 700 mg fosamprenaviiri kaks korda päevas ja 100 mg ritonaviiri kaks korda päevas kasutamisel saavutatakse amprenaviiri plasmakontsentratsioonid (andmed uuringust APV30003 varem retroviirusevastast ravi saanud patsientidel), mille tulemusena on C_{\min}/IC_{50} ja C_{\min}/IC_{95} proteiin - kohandatud keskmised suhted vastavalt 21,7 (vahemik 1,19...240) ja 3,21 (vahemik 0,26...30,0).

In vitro viirusevastane aktiivsus

Amprenaviiri *in vitro* viirusevastast aktiivsust HIV-1 IIIB vastu hinnati nii akuutselt kui krooniliselt infitseeritud lümfoblastide rakuliinides (MT-4, CEM-CCRF, H9) ja perifeerse vere lümfotsüütides. Amprenaviiri 50% inhibeeriv kontsentratsioon (IC_{50}) oli 0,012...0,08 μ M akuutselt infitseeritud rakkudes ja 0,41 μ M krooniliselt infitseeritud rakkudes (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Seos amprenaviiri *in vitro* HIV-1 vastase toime ja HIV-1 replikatsiooni inhibeerimise vahel inimestel on kindlaks tegemata.

Resistentsus

In vivo

- a) Varem retroviirusevastast ravi või PI-ravi mittesaanud patsiendid

Amprenaviiri/fosamprenaviiri arendusprogrammide käigus on hinnatud mitmesuguseid raviskeeme koos samaaegselt kasutatava ritonaviiriga või ilma. Nende raviskeemide kasutamisel virooloogilise ravivastuse taastamise analüüsimisel on kindlaks tehtud neli põhilist resistentsuse rada: V32I+I47V, I50V, I54L/M ja I84V. Lisaks täheldati järgmisi mutatsioone, mis võivad kaasa aidata resistentsuse tekkimisele: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V ja I93L.

Kui varem retroviirusevastast ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidel kasutati fosamprenaviiri/ritonaviiri heakskiidetud annuseid, siis nagu teistegi ritonaviiriga potentsieritud PI raviskeemide puhul, täheldati kirjeldatud mutatsioone harva. 434-st varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsiendist, kes said uuringus ESS100732 fosamprenaviiri/ritonaviiri 700 mg/100 mg kaks korda päevas, tekkis kuueteistkümnel 48. nädalaks virooloogilise ravivastuse kadumine, genotüüpiseeriti 14 isolaati. Kolmes isolaadis 14-st esinesid proteaasi resistentsusmutatsioonid. Igas isolaadis täheldati ühte resistentsusmutatsiooni: vastavalt K20K/R, I54I/L ja I93I/L.

81 varem PI-ravi mittesaanud lapse seas, keda raviti fosamprenaviiri / ritonaviiriga, vastas 15 patsienti uuringuplaanis määratletud virooloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumidele 48 nädala jooksul uuringus APV29005 ja kuni 108 nädala jooksul uuringus APV20003. Ravist tingitud olulisi või APV-ga seotud proteaasi mutatsioone täheldati 2 patsiendilt isoleeritud viiruses. Resistentsuse mudelid olid sarnased täiskasvanutel täheldatuga.

- b) Varem PI-ravi saanud patsiendid

Amprenaviir

Varem PI-ravi saanud täiskasvanud patsientidel läbi viidud uuringus PRO30017 (amprenaviir 600 mg / ritonaviir 100 mg kaks korda päevas alluuringutes A ja B vastavalt 80 ja 37 patsiendiga) tekkisid virooloogilise ravivastuse mittesaavutanud patsientidel järgmised mutatsioonid: 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 ja I93L/M.

Fosamprenaviir

Varem PI-ravi saanud täiskasvanud patsientidel läbi viidud uuringus APV30003 ja selle jätku-uuringus APV30005 (fosamprenaviir 700 mg / ritonaviir 100 mg kaks korda päevas: n=107), tekkisid 96 nädala jooksul virooloogilise ravivastuse mittesaavutanud patsientidel järgmised mutatsioonid: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V ja L90M.

Laste uuringutes APV20003 ja APV29005 said 77 varem PI-ravi saanud patsienti fosamprenaviiri/ritonaviiri sisaldavaid raviskeeme ja 43 patsienti vastas uuringuplaanis määratletud virooloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumidele 48 nädala jooksul uuringus APV29005 ja kuni 108 nädala jooksul uuringus APV20003. Ravist tingitud olulisi proteaasi või APV-ga seotud mutatsioone täheldati ühelt patsiendilt isoleeritud viiruses uuringus APV29005 ja 6 patsiendilt isoleeritud viiruses uuringus APV20003. Mutatsioonid olid sarnased nendega, mida on kirjeldatud varem PI-ravi saanud täiskasvanutel, keda raviti fosamprenaviiri/ritonaviiriga.

Antiviraalne aktiivsus vastavalt genotüübilise/fenotüübilisele resistentsusele

Genotüübilise resistentsuse testimisel põhinevad analüüsid

Amprenaviiri/ritonaviiri või fosamprenaviiri/ritonaviiri aktiivsuse hindamiseks PI-resistentsete isolaatidega isikutel võib kasutada genotüübilise interpretatsiooni süsteeme. Kehtiv (juuli 2006) ANRS AC-11 algoritm fosamprenaviiri / ritonaviiri kohta defineerib resistentsust kui mutatsioonide V32I+I47A/V või I50V esinemist või vähemalt nelja mutatsiooni järgnevate seast: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V ja L90M ning on seotud suurenenud fenotüübilise resistentsusega fosamprenaviiri + ritonaviiri suhtes ning samuti vähenenud tõenäosusega virooloogilise ravivastuse saavutamiseks (resistentsus). Järeldused vastavate mutatsioonide või nende kombinatsioonide tähtsuse kohta võivad muutuda täiendavate andmete ilmnemisel ning resistentsuse testide tulemuste analüüsimisel soovitatakse alati tutvuda kehtivate interpretatsiooni süsteemidega.

Fenotüübilise resistentsuse testimisel põhinevad analüüsid

Amprenaviiri/ritonaviiri või fosamprenaviiri/ritonaviiri aktiivsuse hindamiseks PI-resistentsete isolaatidega isikutel võib kasutada kliiniliselt valideeritud fenotüübilise interpretatsiooni süsteeme koos genotüübiliste andmetega. Diagnostiliste resistentsustestide firmad on välja töötanud fosamprenaviiri/ritonaviiri kliinilised fenotüübilised *cut-off* punktid, mida saab kasutada resistentsustesti tulemuste tõlgendamiseks.

Kliiniline kogemus

Ritonaviiriga potentseeritud fosamprenaviiri kasutamise kliiniline kogemus on saadud põhiliselt kahest avatud uuringust, üks viidi läbi retroviirusevastast ravi mittesaanud patsientidel (uuring ESS100732) ja üks uuring retroviirusevastast ravi saanud patsientidel võrdluses lopinaviiri/ritonaviiriga (uuring APV30003). Mõlemas nendes uuringutes võrreldi fosamprenaviir/ritonaviiri lopinaviiri/ritonaviiriga.

Retroviirusevastast ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid

Randomiseeritud avatud uuringus (ESS100732-KLEAN) retroviirusevastast ravi mittesaanud patsientidel oli fosamprenaviiri (700 mg) ja väikeses annuses ritonaviiri (100 mg) kaks korda päevas ja abakaviiri/lamivudiini (600 mg/300 mg) fikseeritud annuste kombinatsioonitabelti üks kord päevas manustamisel 48 nädala jooksul võrreldav efektiivsus kaks korda päevas manustatud lopinaviiri/ritonaviiriga (400 mg/100 mg), mida manustati kombinatsioonis abakaviiri/lamivudiiniga (600 mg/300 mg üks kord päevas).

Koos ritonaviiriga manustatud fosamprenaviiri ja lopinaviiri/ritonaviiri samaväärsust demonstreeriti patsientide arvu põhjal, kes saavutasid 48. nädalaks plasma HIV-1 RNA taseme < 400 koopiat/ml (esmane tulemusnäitaja). Viroloogilise ravivastuse kadumiseni kulunud aja analüüsis ITT(E) populatsioonis oli < 400 koopiat/ml saavutanud patsientide osakaal 73% (315/434) fosamprenaviiri/ritonaviiri grupis ja 71% (317/444) lopinaviiri/ritonaviiri grupis; erinevuse 95% usaldusvahemik [-4,84%; 7,05%].

Allolevas tabelis on kirjeldatud efektiivsusnäitajad alagruppide kaupa.

Tabel 1. Efektiivsusnäitajad 48. nädalal uuringus ESS100732 (retroviirusevastast ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n=434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)
ITT-E populatsioon TLOVR analüüs	HIV-1 RNA proportsioon < 400 koopiat/ml	
Kõik isikud	72,5 %	71,4%
HIV-1 RNA algväärtus < 100,000 koopiat/ml	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
HIV-1 RNA algväärtus ≥ 100,000 koopia /ml	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	HIV-1 RNA proportsioon < 50 koopiat/ml	
Kõik isikud	66%	65%
HIV-1 RNA algväärtus < 100,000 koopia /ml	67% (n=197)	64% (n=209)
HIV-1 RNA algväärtus ≥ 100,000 koopia /ml	65% (n=237)	66% (n=235)
	Keskmine muutus algväärtusest CD4 rakkudes (rakku/μl)	
ITT-E vaatlusanalüüs	176 (n=323)	191 (n=336)

48-nädalase raviperioodi lõpetamise järgselt valiti Euroopa ja Kanada uuringukoha patsiendid osalema kuni 144. nädala jätku-uuringusse, kusjuures nad säilitasid oma raviskeemi nagu see oli pärast esimest randomiseerimist. KLEAN uurigust kaasati jätkuuringusse ainult 22% osalenud esialgsest populatsioonist.

Efektiivsusnäitajad on kirjeldatud allolevas tabelis.

Tabel 2 Efektiivsusnäitajad 96. ja 144. nädalal uuringu ESS100732 jätkuuringus (retroviirusevastast ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)
ITT (Ext) populatsioon TLOVR analüüs	HIV-1 RNA proportsioon < 400 koopiat/ml	
96. nädal	93%	87%
144. nädal	83%	70%
	HIV-1 RNA proportsioon < 50 koopiat /ml	
96. nädal	85%	75%
144. nädal	73%	60%
ITT (Ext) Vaatlusanalüüs	Keskmise muutus algväärtusest CD4 rakkudes (rakku/ μ l)	
96. nädal	292 (n=100)	286 (n=84)
144. nädal	300 (n=87)	335 (n=66)

Varem retroviirusevastast ravi saanud täiskasvanud patsiendid

Varem PI-ravi (≤ 2 proteaasi inhibiitorit) saanud viroloogilise ravivastuseta patsientidel läbi viidud randomiseeritud avatud uuring (APV30003) ei demonstreerinud, et fosamprenaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni (700/100 mg kaks korda päevas või 1400/200 mg üks kord päevas) toime ei ole halvem lopinaviiri / ritonaviiri kombinatsioonist viiruse supressiooni osas, mida mõõdeti plasma HIV-1 RNA keskmise kontsentratsioonikõvera alune pindala miinus algväärtus (AAUCMB) järgi 48 nädala jooksul (esmane tulemusnäitaja). Tulemused pooldasid lopinaviiri / ritonaviiri gruppi, nagu on kirjeldatud allpool.

Kõigil selles uuringus osalevatel patsientidel oli eelnev proteaasi inhibiitori raviskeem olnud ebaefektiivne (seda defineeriti kui plasma HIV-1 RNA taset, mis kordagi ei olnud alla 1000 koopiat/ml pärast vähemalt 12 järjestikust ravinädalat, või HIV-1 RNA esialgset supressiooni, mis seejärel saavutas taseme ≥ 1000 koopiat/ml). Kuid uuringusse lülitumisel sai ainult 65% patsientidest PI-d sisaldavat ravi.

Uuringu populatsioon koosnes põhiliselt varem mõõdukat retroviirusevastast ravi saanud patsientidest. Eelneva NRTI-ravi keskmine kestus oli 257 nädalat patsientidel, kes said fosamprenaviiri ja ritonaviiri kaks korda päevas (79% oli eelnevalt saanud 3 või enam NRTI-d), ning 210 nädalat patsientidel, kes said lopinaviiri/ritonaviiri (64% oli eelnevalt saanud 3 või enam NRTI-d). Eelneva PI-ravi keskmine kestus oli 149 nädalat patsientidel, kes said fosamprenaviiri ja ritonaviiri kaks korda päevas (49% oli eelnevalt saanud 2 või enam PI-d), ning 130 nädalat patsientidel, kes said lopinaviiri/ritonaviiri (40% oli eelnevalt saanud 2 või enam PI-d).

Alljärgnevas tabelis on toodud keskmised AAUCMB väärtused (\log_{10} koopiat/ml) ITT (E) populatsioonis (vaatlusanalüüs) 48. nädalal (primaarne tulemusnäitaja) ja teised efektiivsuse näitajad alagruppide kaupa:

Tabel 3 Efektiivsusnäitajad 48. nädala uuringus APV30003 ITT(E) populatsioonis (varem retroviirusevastast ravi saanud täiskasvanud patsiendid)

	FPV/RTV BID (N=107)	LPV/RTV BID (N=103)
AAUCMB vaatlusanalüüs	Keskmine (n)	Keskmine (n)
Kõik patsiendid	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000...10,000 koopiat/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10,000...100,000 koopiat/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100,000 koopiat/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV BID vs LPV/RTV BID	AAUCMB Mean Diff (97,5% CI)	
Kõik patsiendid	0,244 (-0,047, 0,536)	
1000...10,000 koopiat/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
>10,000...100,000 koopiat/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
>100,000 koopiat/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
AAUCMB vaatlusanalüüs	Keskmine (n)	Keskmine (n)
Kõik patsiendid	-1,53 (105)	-1,76 (103)
CD4-arv <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 kuni OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Kõik patsiendid, RD=F analüüs²	n (%)	n(%)
Isikute % plasma HIV-1 RNA <50 koopiat/ml	49 (46%)	52 (50%)
Isikute % plasma HIV-1 RNA <400 koopiat/ml	62 (58%)	63 (61%)
Isikud >1 log₁₀ HIV-1 RNA muutus algväärtusest plasmas	62 (58%)	71 (69%)

Keskmine muutus algväärtusest CD4 rakkudes (rakku/ μ l)	Keskmine (n)	Keskmine (n)
Kõik patsiendid	81 (79)	91 (85)

Selgitus: ¹GSS kuni OBT: Genotüübilise tundlikkuse skoor kuni optimeeritud taustani. GSS tuletati ANRS 2007 juhiseid kasutades. ²RD=F: Tagasilöökk või katkestamine võrdub analüüsi nurjumisega, mis on võrdne TLOVR. FPV/RTV BID – Fosamprenaviir koos ritonaviiriga kaks korda päevas, LPV/RTV BID – Lopinaviir/ritonaviir kaks korda päevas.

Tabel 4. AAUCMB (keskmise kontsentratsioonikõvera alune pindala miinus algväärtus) 48. nädala genotüübilise tundlikkuse skoor OBT ja algväärtuse resistentsus FPV/RTV-le

	48. nädala AAUCMB (n)		
	Kõik isikud	Tundlikkus FPV/RTV-le < 4 mutatsiooni skoorist	Resistentsus FPV/RTV-le ≥ 4 mutatsiooni skoorist
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)
Kõik patsiendid	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Nagu ülaloodud tabel näitab, oli ainult 16 patsienti, kes kandsid algselt vastavalt ANRS skoorile FPV/RTV resistentset viirust. Sellest väikesest alagrupist saadud andmeid, mida analüüsiti edasi GSS alagruppide alusel, tuleb interpreteerida ettevaatusega.

Puuduvad piisavad andmed selleks, et soovitada fosamprenaviiri ja ritonaviiri kasutamist varem intensiivset ravi saanud patsientidel.

Üle 6-aastased lapsed ja noorukid

Fosamprenaviiri tablette ja suukaudset suspensiooni koos ritonaviiri ning NRTI-dega on hinnatud nii varem antiretroviirusravi mittesaanud kui ka varem antiretroviirusravi saanud lastel ja noorukitel. Andmed ravist saadava kasu kohta antud eagrupid pärinevad eelkõige uuringust APV29005, mis on avatud 48-nädalane uuring, milles hinnatakse fosamprenaviiri farmakokineetilist profiili, ohutust ja retroviirusevastast toimet manustamisel koos ritonaviiriga kaks korda ööpäevas varem HIV-1 proteaasi inhibiitoreid saanud ja mittesaanud 2...18-aastastel patsientidel. Alljärgnevalt on esitatud 48-nädalase raviperioodi tulemused.

APV29005 uuringusse kaasati 30 patsienti vanuses 6...11 aastat (enamus sai fosamprenaviiri/ritonaviiri annuses 18/3 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda ööpäevas või täiskasvanute tabletravi skeemi järgi) ja 40 patsienti vanuses 12...18 aastat (enamus sai fosamprenaviiri/ritonaviiri täiskasvanute tabletravi annuses).

Tabel 5. Ravielised tunnused ja efektiivsusnäitajad 48. nädalal uuringu APV29005 ITT(E) populatsioonis

	Patsiendid vanuses 6...11 aastat N=30	Patsiendid vanuses 12...18 aastat N=40
Ravielised tunnused		
ART/PI staatus, n (%)		
Varem ART-ravi mittesaanud	2 (7)	14 (35)
Varem ART-ravi saanud, PI-ravi mittesaanud	8 (27)	12 (30)
Varem PI-ravi saanud	20 (67)	14 (35)
Eelneva ART-ravi keskmine kestus, nädalad		
NRTI	386	409
PI	253	209
Keskmine plasma HIV-1 RNA log ₁₀ koopiat/ml	4,6 (n=29)	4,7
>100 000 koopiat/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Keskmine CD4 rakkude arv/μl	470	250
CD4 arv < 350 rakku/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Efektiivsusnäitajad		
Patsiendid plasma HIV-1 RNA tasemega <400 koopiat/ml, Snapshot analüüs	16 (53%)	25 (63%)
CD4 rakkude arvu keskmine muutus võrreldes ravielsetega (rakkude arv/μl), vaatlusanalüüs	210 (n=21)	140 (n=35)

Esitatud andmeid kinnitas ka täiendav uuring APV20003, milles kasutati aga APV29005 uuringust erinevat annustamisskeemi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast suukaudset manustamist hüdrolüüsitakse fosamprenaviir enne süsteemsesse vereringesse jõudmist kiiresti ja peaaegu täielikult amprenaviiriks ja anorgaaniliseks fosfaadiks. Fosamprenaviiri konversioon amprenaviiriks leiab aset põhiliselt sooleepiteelis.

Pärast Telzir'i ja ritonaviiri koosmanustamist on amprenaviiri farmakokineetilisi omadusi hinnatud tervetel täiskasvanutel ja HIV-infektsiooniga patsientidel ning nende kahe grupi vahel ei ole olulisi erinevusi ilmnunud.

Telzir'i tablettide ja suukaudse suspensiooni tühja kõhuga manustamise järgselt olid amprenaviiri AUC_∞ väärtused ühesugused, suukaudse suspensiooni manustamise järgselt oli amprenaviiri C_{max} 14% kõrgem kui tablettide puhul.

Imendumine

Pärast fosamprenaviiri ühekordse annuse manustamist saabub amprenaviiri maksimaalne kontsentratsioon plasmas umbes 2 tundi pärast manustamist. Fosamprenaviiri AUC väärtused moodustavad üldjuhul alla 1% amprenaviiri vastavatest väärtustest. Fosamprenaviiri absoluutne biosaadavus inimestel ei ole kindlaks tehtud.

Pärast fosamprenaviiri ja amprenaviiri ekvivalentsete annuste korduvat suukaudset manustamist saadi võrreldavad amprenaviiri AUC väärtused; samas olid fosamprenaviiri puhul C_{max} väärtused umbes 30% madalamad ja C_{min} väärtused umbes 28% kõrgemad.

Ritonaviiri manustamisel koos fosamprenaviiriga suureneb amprenaviiri plasma AUC umbes 2 korda ja plasma C_{T,ss} 4...6 korda võrreldes väärtustega, mis saadi fosamprenaviiri kasutamisel monoterapijana.

Pärast 700 mg fosamprenaviiri ja 100 mg ritonaviiri korduvat suukaudset manustamist kaks korda päevas imendus amprenaviir kiiresti, geomeetiline keskmine (95% CI) püsikontsentratsiooni faasi maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 6,08 (5,38...6,86) µg/ml saabub umbes 1,5 (0,75...5,0) tundi pärast manustamist (t_{max}). Amprenaviiri keskmine püsikontsentratsiooni faasi minimaalne plasmakontsentratsioon (C_{min}) oli 2,12 (1,77...2,54) µg/ml ja AUC_{0-tau} 39,6 (34,5...45,3) h*µg/ml.

Fosamprenaviiri tablettide manustamisel pärast sööki (standardiseeritud rasvarikas toit: 967 kcal, 67 g rasvu, 33 g valke, 58 g süsivesikuid) ei muutunud amprenaviiri farmakokineetika (C_{max} , T_{max} või $AUC_{0-\infty}$) võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Telzir'i tablette võib manustada söögiaegadest sõltumatult.

Amprenaviiri manustamist koos greipfruudimahlagaga ei seostatud amprenaviiri farmakokineetika kliiniliselt oluliste muutustega.

Jaotumine

Amprenaviiri jaotusruumala pärast Telzir'i manustamist on ligikaudu 430 liitrit (6 l/kg 70 kg kehakaalu puhul), mis näitab suurt jaotusmahtu ja amprenaviiri vaba tungimist süsteemisest vereringest kudesse. Telzir'i manustamisel koos ritonaviiriga väheneb see väärtus umbes 40% võrra, mis on tõenäoliselt tingitud amprenaviiri biosaadavuse suurenemisest.

In vitro uuringutes oli amprenaviiri seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 90%. Amprenaviir seondub alfa-1-happe glükoproteiini (AAG) ja albumiiniga, kuid tal on suurem afiinsus AAG suhtes. AAG kontsentratsioon väheneb retroviirusevastase ravi käigus. See muutus viib toimeaine kogukontsentratsiooni vähenemiseni plasmas, kuid seondumata amprenaviiri hulk aktiivse metaboliidi kujul tõenäoliselt ei muutu.

Inimestel tungib amprenaviir tserebrospinaalvedelikku ebaolulistes kogustes. Amprenaviir tungib spermasse, kus selle kontsentratsioon on madalam kui plasmas.

Biotransformatsioon

Pärast suukaudset manustamist hüdrolüüsitakse fosamprenaviir läbi sooleepiteeli imendumisel kiiresti ja peaaegu täielikult amprenaviiriks ja anorgaaniliseks fosfaadiks. Amprenaviir metaboliseerub põhiliselt maksas, alla 1% ravimist eritub muutumatul kujul uriiniga. Metabolism toimub peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi 3A4 vahendusel. Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 ja seeläbi amprenaviiri metabolismi, mille tulemuseks on amprenaviiri plasmakontsentratsiooni suurenemine. Ka amprenaviir on CYP3A4 inhibiitor, kuigi vähemal määral kui ritonaviir. Seetõttu peab olema ettevaatlik, kui Telzir'i ja ritonaviiriga samaaegselt manustatakse ravimeid, mis on CYP3A4 indutseerijad, inhibiitorid või substraadid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Eritumine

Pärast Telzir'i manustamist on amprenaviiri poolväärtusaeg 7,7 tundi. Telzir'i manustamisel koos ritonaviiriga pikeneb amprenaviiri poolväärtusaeg 15...22 tunnini. Amprenaviiri eliminatsiooni põhimehhanism hõlmab metabolismi maksas, mille tulemusena eritub alla 1% ravimist muutumatul kujul uriiniga, roojas ei ole amprenaviiri sisaldus määratav. Metaboliidid moodustavad ligikaudu 14% manustatud amprenaviiri annusest uriinis ja umbes 75% roojas.

Patsientide erigrupid

Lapsed

Lastel läbi viidud fosamprenaviiri farmakokineetika uuringus manustati 8 lapsele vanuses 12...18 aastat fosamprenaviiri standardses täiskasvanute tabletravi annuses 700 mg kaks korda ööpäevas (koos ritonaviiriga annuses 100 mg kaks korda ööpäevas). Võrreldes varem uuritud täiskasvanud

patsientide populatsiooniga, kes said fosamprenaviiri/ritonaviiri annuses 700/100 mg kaks korda ööpäevas, täheldati 12...18-aastastel patsientidel 20% võrra väiksemat plasma amprenaviiri AUC(0-24) väärtust, 23% väiksemat C_{max} -i väärtust ja 20% väiksemat C_{min} -i väärtust. 6...11-aastastel lastel (n = 9), kellele manustati fosamprenaviiri/ritonaviiri annuses 18/3 mg kaks korda ööpäevas, täheldati võrreldes varem uuritud täiskasvanud patsientide populatsiooniga, kes said fosamprenaviiri/ritonaviiri annuses 700/100 mg kaks korda ööpäevas, 26% võrra suuremat plasma AUC(0-24) väärtust, C_{max} -i ja C_{min} -i osas erinevust ei täheldatud.

APV20002 on 48 nädalane II faasi avatud uuring milles hinnati fosamprenaviiri farmakokineetikat, ohutust, talutavust ja retroviirusevastast toimet manustamisel koos või ilma ritonaviiriga(ta) 4 nädala kuni <2-aastastel lastel. Võrreldes varem uuritud täiskasvanud patsientide populatsiooniga, kes said fosamprenaviiri/ritonaviiri annuses 700/100 mg kaks korda ööpäevas, täheldati 5 lapsel vanuses 6...<24 kuud, kes said fosamprenaviiri/ritonaviiri annuses 45/7 mg/kg kaks korda ööpäevas, hoolimata ligikaudu 5 korda suuremast fosamprenaviiri ja ritonaviiri annusest (mg/kg põhjal) umbes 48% võrra väiksemat plasma amprenaviiri AUC(0- τ) väärtust, 26% väiksemat C_{max} -i väärtust ja 29% väiksemat C_{τ} väärtust. Väga väikeste laste (<2-aastased) kohta ei saa annustamissoovitusi esitada ning Telzir'i kasutamine koos ritonaviiriga ei ole antud patsientide populatsioonis soovitatav (vt lõik 4.2).

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole fosamprenaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni farmakokineetikat uuritud.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsiente ei ole eraldi uuritud. Alla 1% amprenaviiri terapeutilisest annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Ritonaviiri renaalne kliirens on samuti ebaoluline; seetõttu peaks neerukahjustuse mõju amprenaviiri ja ritonaviiri eliminatsioonile olema minimaalne.

Maksakahjustus

Fosamprenaviir konverteerub inimese organismis amprenaviiriks. Amprenaviiri ja ritonaviiri eliminatsiooni põhimehhanism on metabolism maksas.

Plasma amprenaviiri farmakokineetikat hinnati 14-päevases korduvate annuste uuringus kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel, kes said fosamprenaviiri koos ritonaviiriga ning keda võrreldi normaalse maksafunktsiooniga kontrollisikutega.

Kerge maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh skoor 5...6), kes said fosamprenaviiri 700 mg kaks korda ööpäevas koos vähendatud annustamisagedusega ritonaviiriga 100 mg üks kord ööpäevas, oli veidi kõrgem plasma amprenaviiri C_{max} (17%), veidi suurem plasma amprenaviiri AUC(0-12) (22%), sarnased plasma kogu amprenaviiri C12 väärtused ja ligikaudu 117% suuremad plasma seondumata amprenaviiri C12 väärtused normaalse maksafunktsiooniga isikutega võrreldes, kes said tavaannustes fosamprenaviiri / ritonaviiri 700 mg/100 mg kaks korda ööpäevas.

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor 7...9) olid vähendatud annuses fosamprenaviiri (450 mg kaks korda ööpäevas) koos vähendatud annustamisagedusega ritonaviiriga (100 mg üks kord ööpäevas) manustamisel plasma amprenaviiri C_{max} ja AUC(0-12) sarnased, kuid plasma kogu amprenaviiri C12 väärtused olid ligikaudu 35% madamad ja plasma seondumata amprenaviiri C12 väärtused ligikaudu 88% suuremad kui normaalse maksafunktsiooniga isikutel, kes said tavaannustes fosamprenaviiri / ritonaviiri 700 mg/100 mg kaks korda ööpäevas. Arvutuslikud ekspositsiooni väärtused põhinevad mõõduka maksakahjustusega isikutele 300 mg kaks korda ööpäevas fosamprenaviiri ja 100 mg üks kord ööpäevas ritonaviiri manustamise järgselt täheldatud andmete ekstrapolatsioonil.

Raske maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh skoor 10...13), kes said fosamprenaviiri vähendatud annuses 300 mg kaks korda ööpäevas koos vähendatud annustamisagedusega ritonaviiriga 100 mg üks kord ööpäevas, olid amprenaviiri C_{max} 19% ja AUC(0-12) 23% ning C12 väärtused 38% madalamad (kuid sarnased plasma seondumata amprenaviiri C12 väärtused) kui normaalse maksafunktsiooniga isikutel, kes said fosamprenaviiri ja ritonaviiri tavaannustes 700 mg / 100 mg kaks korda ööpäevas. Hoolimata ritonaviiri annustamisageduse vähendamisest olid raske maksakahjustusega isikutel ritonaviiri C_{max} 64%, AUC(0-24) 40% ja C12 38% kõrgemad kui normaalse maksafunktsiooniga isikutel, kes said fosamprenaviiri ja ritonaviiri tavaannustes 700 mg / 100 mg kaks korda ööpäevas.

Fosamprenaviir koos ritonaviiriga oli kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel üldiselt hästi talutav ning nende raviskeemide kasutamisel oli kõrvaltoimete ja kliinilis-laboratoorsete näitajate profiil sarnane sellega, mida täheldati normaalse maksafunktsiooniga HIV-1 nakkusega isikutel eelnevalt läbi viidud uuringutes.

Rasedus

Amprenaviiri (APV) farmakokineetikat uuriti rasedatel naistel, kes said FPV/RTV-ravi 700/100 mg kaks korda ööpäevas raseduse teisel trimestril (n=6) või kolmandal trimestril (n=9) ja pärast sünnitust. Raseduse ajal oli APV ekspositsioon 25...35% väiksem. APV geomeetriselised keskmised (95% CI) ja Ctau väärtused olid 1,31 (0,97; 1,77), 1,34 (0,95; 1,89) ja 2,03 (1,46; 2,83) µg/ml vastavalt teisel trimestril, kolmandal trimestril ja pärast sünnitust ning jäid samu FPV/RTV-d sisaldavaid raviskeeme saanud mitterasedatel patsientidel täheldatud väärtuste vahemikku.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisus oli sarnane amprenaviirile ja ilmnes amprenaviiri plasmakontsentratsioonide juures, mis olid madalamad kui pärast fosamprenaviiri ja ritonaviiri soovitatud annuste kasutamist inimesel saavutatud plasmakontsentratsioonid.

Kroonilise toksilisuse uuringutes täiskasvanud rottide ja koertega põhjustas fosamprenaviir seedetrakti häireid (suurenenud süljeeritus, oksendamine ja pehme kuni vedel väljaheide) ja maksamuutusi (maksakaalu suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja mikroskoopilised muutused, sh hepatotsüütide nekroos). Manustamisel noorematele loomadele ei täheldatud vanemate loomadega võrreldes suuremat toksilisust, ent annuse ja toime vaheline seos oli järsem.

Rottidega läbi viidud fosamprenaviiri reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnenu mõju isasloomade viljakusele. Emasloomadel vähenes suure annuse kasutamisel tiine emaka kaal (0...16%), arvatavasti munasarja kollaskehade ja emaka implantatsioonikohtade arvu vähenemise tõttu. Tiinetel rottidel ja küülikutel ei täheldatud olulisi toimeid embrüo-loote arengule. Samas suurenes abortide arv. Küülikutel oli suurte annuste kasutamisel süsteemne kontsentratsioon vaid 0,3 korda suurem plasmakontsentratsioonist inimesel pärast maksimaalse soovitatud annuse manustamist ja siiani ei ole fosamprenaviiri arengutoksilisust täielikult kindlaks tehtud. Rotipoegadel, kes puutusid fosamprenaviiriga kokku nii pre- kui postnataalselt, ilmnesisid füüsilise ja funktsionaalse arengu häired ning kasvupeetus. Vähenes rotipoegade elulemus. Lisaks täheldati implantatsioonikohtade arvu vähenemist pesakonna kohta ja gestatsiooniaja pikenemist, kui järglased paaritusid pärast küpsuse saavutamist.

Fosamprenaviir ei olnud *in vivo* ja *in vitro* testides mutageenne ega genotoksiline. Pikaajalistes kartsinogeensuse uuringutes, kus fosamprenaviiri manustati hiirtele ja rottidele, täheldati hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide esinemissageduse suurenemist hiirtele ravimi ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 0,1...0,3 korda suuremad vastavatest väärtustest 700 mg fosamprenaviiri pluss 100 mg ritonaviiri kaks korda päevas saanud inimestel, ning hepatotsellulaarsete adenoomide ja kilpnäärme follikulaarsete adenoomide esinemissageduse suurenemist rottidel ravimi ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 0,3...0,6 korda suuremad vastavatest väärtustest 700 mg fosamprenaviiri pluss 100 mg ritonaviiri kaks korda päevas saanud inimestel. Närilistel täheldatud

hepatotsellulaarsete leidude tähtsus inimestele ei ole selge; samas ei ole kliinilistest uuringutest või ravimi müügiletuleku järgselt saadud andmeid, mis näitaksid nende leidude kliinilist tähtsust. Rottidega läbi viidud fosamprenaviiri kroonilise toksilisuse uuringutes ilmnenud leiud ühtisid maksaensüümide induktsiooniga, mis soodustab kilpnäärme kasvaja teket rottidel. Kilpnäärme kasvaja teket soodustav toime loetakse liigispetsiifiliseks. Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata. Ainult isastel rottidel täheldati interstitsiaalsete rakkude hüperplaasia sagenemist ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 0,5 korda suuremad kui inimestel, ning emastel rottidel endomeetriumi adenokartsinoomi esinemissageduse suurenemist ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 1,1 korda suuremad kui inimestel. Endomeetriumi leidude esinemissagedus oli veidi suurem kui kontrollgrupis, kuid jäi emastel rottidel täheldatava üldise esinemissageduse piiridesse. Endomeetriumi adenokartsinoomide tähtsus inimestele ei ole selge; samas ei ole kliinilistest uuringutest või ravimi müügiletuleku järgselt saadud andmeid, mis näitaksid nende leidude kliinilist tähtsust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos
Kroskarmelloosnaatrium
Povidoon K30
Magneesiumstearaat
Veevaba kolloidne ränidioksiid

Tableti kate:

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Glütserooltriatsetaat
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lastekindla polüpropüleenkorgiga HDPE pudelid, mis sisaldavad 60 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62

3705 LZ Zeist
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/282/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. juuli 2004
Müügiloa uuendamise kuupäev: 15. mai 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Telzir 50 mg/ml suukaudne suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Suukaudse suspensiooni 1 ml sisaldab 50 mg fosamprenaviiri fosamprenaviirkaltsiumina (vastab ligikaudu 43 mg amprenaviirile).

Abiained:

Metüülparahüdroksübensoaat (E218) 1,5 mg/ml

Propüülparahüdroksübensoaat (E216) 0,2 mg/ml

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne suspensioon

Suspensioon on valget või tuhmvalget värvi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Telzir kombinatsioonis väikeses annuses ritonaviiriga on näidustatud inimese immuunpuudulikkuse 1. tüübi viiruse (HIV-1) poolt põhjustatud infektsiooni raviks täiskasvanutel, noorukitel ja 6-aastastel ning vanematel lastel kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste ravimitega.

Mõõdukat retroviiruste vastast ravi saanud patsientidel ei ole tõestatud, et Telzir kombinatsioonis väikeses annuses ritonaviiriga oleks sama efektiivne kui lopinaviir / ritonaviir. Lastel ja noorukitel ei ole võrdlevaid uuringuid läbi viidud.

Varem intensiivset ravi saanud patsientidel ei ole Telzir'i ja väikeses annuses ritonaviiri kombinatsiooni kasutamist piisavalt uuritud.

Proteaasi inhibiitoriga (PI) ravi saanud patsientidel peab Telzir'i valik baseeruma individuaalsetel viiruse resistentsuse määramise tulemustel ja kasutatud ravil (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Telzir'i tohib manustada ainult koos väikeses annuses ritonaviiriga, mis soodustab amprenaviiri farmakokineetikat, ning kombinatsioonis teiste retroviiruste vastaste ravimitega. Enne Telzir-ravi alustamist tuleb tutvuda ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Fosamprenaviir on amprenaviiri eelravim ja seda ei tohi manustada koos teiste amprenaviiri sisaldavate ravimpreparaatidega.

Kõigile patsientidele tuleb rõhutada annustamisjuhiste täpse järgimise tähtsust.

Fosamprenaviiri ja ritonaviiri soovitatust suuremate annuste kasutamisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Telzir'i suspensiooni manustatakse suu kaudu.

Pudelit tuleb korralikult loksutada 20 sekundit enne esimese annuse väljavõtmist ja 5 sekundit enne iga järgnevat annust.

Telzir on saadaval ka 700 mg õhukese polümeerikattega tablettidena.

Täiskasvanud

Täiskasvanud **peavad** suukaudset suspensiooni võtma tühja kõhuga ja **ilma** toiduta.

Annustamissoovitused täiskasvanutele, palun vt allpool toodud tabel.

Lapsed (alates 6. eluaastast)

Lapsed **peavad** suukaudset suspensiooni võtma **koos** toiduga, et maskeerida ravimi maitset ja seeläbi parandada ravisoostumust (vt lõik 5.2).

Telzir'i suukaudne suspensioon on soovitatav ravimvorm lastele kõige täpsemaks annustamiseks kehakaalu alusel.

Annustamissoovitused lastele, palun vt allpool toodud tabel.

Alla 25 kg kaaluvate laste kohta annustamissoovitused puuduvad.

Alla 6-aastased lapsed

Ebapiisavate farmakokineetiliste-, ohutus- ja retroviirusevastasele ravile reageerimise andmete puudumise tõttu ei ole Telzir koos ritonaviiriga soovitatav alla 6-aastaste laste raviks (vt lõik 5.2).

Annustamissoovitused Telzir'i kasutamisel koos ritonaviiriga

Vanus	Kehakaal	Telzir'i annus (KAKS KORDA ÖÖPÄEVAS)	Ritonaviiri annus (KAKS KORDA ÖÖPÄEVAS)
Täiskasvanu (≥18 aastat)		Tablett või suukaudne suspensioon 700 mg (1 tablett või 14 ml suspensiooni) Suukaudset suspensiooni tuleb võtta ilma toiduta	Kapsel või lahus 100 mg
6...17 aastat	≥39 kg	Tablett või suukaudne suspensioon 700 mg (1 tablett või 14 ml suspensiooni) Suukaudset suspensiooni tuleb võtta koos toiduga	Kapsel või lahus 100 mg

	33...38 kg	Suukaudne suspensioon 18 mg/kg (0,36 ml/kg); maksimaalselt 700 mg ehk 14 ml Suukaudset suspensiooni tuleb võtta koos toiduga	Kapsel või lahus 100 mg
	25...32 kg	Suukaudne suspensioon 18 mg/kg (0,36 ml/kg) Suukaudset suspensiooni tuleb võtta koos toiduga	Lahus 3 mg/kg
	<25 kg	Annustamissoovitused puuduvad	
<6 aastat		Ei soovitata	

Eakad patsiendid (üle 65 eluaasta)

Selle vanusegrupi patsientidel ei ole fosamprenaviiri farmakokineetikat uuritud (vt lõik 5.2). Seetõttu ei saa anda soovitusi nendele patsientidele.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega täiskasvanutele (Child-Pugh skoor: 5...6) soovitatav annus on 700 mg fosamprenaviiri kaks korda ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga **üks kord** ööpäevas.

Mõõduka maksakahjustusega täiskasvanutele (Child-Pugh skoor: 7...9) soovitatav annus on 450 mg fosamprenaviiri (st 9 ml Telzir'i suukaudset suspensiooni) kaks korda ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga **üks kord** ööpäevas. Seda kohandatud annust ei ole hinnatud kliinilises uuringus ning see on saadud ekstrapolatsiooni teel (vt lõik 5.2).

Raske maksakahjustusega patsiendid (Child-Pugh skoor: 10...15): fosamprenaviiri tuleb kasutada ettevaatlikult ning vähendatud annuses 300 mg fosamprenaviiri kaks korda ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga **üks kord** ööpäevas.

Üldiselt isegi pärast kirjeldatud annuse kohandamisi maksakahjustusega täiskasvanutel võib mõnel patsiendil suuremate individuaalsete erinevuste tõttu olla oodatust suurem või väiksem amprenaviiri ja/või ritonaviiri plasmakontsentratsioon võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (vt lõik 5.2), mistõttu on vajalik ravimi ohutuse ja viroloogilise ravivastuse hoolikas jälgimine.

Need patsiendid **peavad** suukaudset suspensiooni võtma tühja kõhuga ja **ilma** toiduta.

Puuduvad annustamissoovitused maksakahjustusega lastele ja noorukitele, sest nendes vanuserühmades ei ole uuringuid läbi viidud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus fosamprenaviiri, amprenaviiri või ritonaviiri või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Telzir'i ei tohi manustada koos kitsa terapeutilise lausega ravimitega, mis on tsütokroom P450 3A4 (CYP 3A4) substraadid, nt alfusosiin, amiodaroon, astemisool, bepridiil, tsisapriid, dihidroergotamiin, ergotamiin, pimosiid, kvetiapiin, kinidiin, terfenadiin, suukaudne midasolaam (ettevaatus parenteraalselt manustatava midasolaami puhul vt lõik 4.5), suukaudne triasolaam, pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks kasutatav sildenafil (sildenafil kasutamine erektsioonihäiretega patsientidel, vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Paritapreviiri ja fosamprenaviiri/ritonaviiri (FPV/RTV) koosmanustamine on vastunäidustatud paritapreviiri ekspositsiooni oodatava suurenemise ja selle ulatust hindavate kliiniliste andmete puudumise tõttu (vt lõik 4.5).

Telzir'i kasutamine koos simvastatiini või lovastatiiniga on vastunäidustatud lovastatiini ja simvastatiini kõrgeenenud plasmakontsentratsiooni tõttu, mis võib tõsta müopaatia, kaasa arvatud rabdomüolüüsi, riski (vt lõik 4.5).

Telzir'i ja ritonaviiri kombinatsiooni ei tohi manustada koos kitsa terapeutilise lausega ravimitega, mis on suurel määral sõltuvad CYP2D6 metabolismist, nt flekaniid ja propafenoon (vt lõik 4.5).

Rifampitsiini kasutamine kombinatsioonis Telzir'i ja väikeses annuses ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Telzir-ravi ajal ei tohi kasutada naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavaid taimseid preparaate, kuna sellega kaasneb amprenaviiri plasmakontsentratsiooni ja kliinilise toime vähenemise oht (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusevastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhistele.

Patsiente tuleb hoiatada, et ravi Telzir'i või ükskõik millise muu retroviiruste vastase ravimiga ei ravi HIV-infektsioonist terveks ning neil võivad tekkida oportunistlikud infektsioonid ja muud HIV-infektsiooni tüsistused.

Fosamprenaviir sisaldab sulfoonamiidkomponenti. Sulfoonamiidide ja fosamprenaviiri vahel ei ole ristuvat tundlikkust täheldatud. Telzir'i uuringutes ei kirjeldatud lööbeohu suurenemist fosamprenaviiri koos ritonaviiriga kasutatavatel patsientidel, kellel oli või ei olnud anamneesis allergiat sulfoonamiidide suhtes. Sellele vaatamata tuleb teadaoleva sulfoonamiidallergiaga patsientidel Telzir'i kasutada ettevaatusega.

Telzir suukaudne suspensioon sisaldab propüül- ja metüülparahüdrosübensoaati. Need ained võivad mõnel inimesel põhjustada allergilist reaktsiooni. See reaktsioon võib olla hilise tekkega.

Telzir'i (700 mg kaks korda ööpäevas) ja ritonaviiri (annustes üle 100 mg kaks korda ööpäevas) koosmanustamist ei ole kliiniliselt uuritud. Suuremate ritonaviiriannuste kasutamine võib muuta selle kombinatsiooni ohutusprofiili, mistõttu seda ei soovitata.

Maksahaigus

Telzir'i koos ritonaviiriga peab ettevaatusega ja vähendatud annustes kasutama kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega täiskasvanutel (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kellel on krooniline B- või C-hepatiit ja kes saavad kombineeritud retroviiruste vastast ravi, on suurenenud oht tõsiste ja potentsiaalselt eluohtlike maksakõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse viirusevastase ravi puhul B- või C-hepatiidi tõttu tutvuge ka nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Olemasoleva maksafunktsiooni häirega (sh krooniline aktiivne hepatiit) patsientidel on kombineeritud retroviiruste vastase ravi ajal suurenenud maksafunktsiooni häirete esinemissagedus ning neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui neil patsientidel avastatakse maksahaiguse süvenemine, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Ravimid – koostoimed

Telzir'i kasutamine koos halofantriini või (süsteemse) lidokaiiniga ei ole soovitatav.

Erektsioonihäirete raviks kasutatavad PDE5 inhibiitorid: Telzir'i kasutamine koos PDE5 inhibiitoritega (nt sildenafil, tadalafil, vardenafiil) ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Telzir'i ja väikeses annuses ritonaviiri manustamisel koos nimetatud ravimitega on oodata nende kontsentratsiooni olulist suurenemist, mis võib viia PDE5 inhibiitoriga seotud kõrvaltoimete tekkeni, nagu hüpotensioon, nägemishäired ja priapism (vt lõik 4.5). Tähtis on teada, et Telzir'i ja väikeses annuses ritonaviiri manustamine koos pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks kasutatava sildenafiliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Koos Telzir'i ja ritonaviiriga manustamisel on soovitatav rifabutiini annuse vähemalt 75% vähendamine. Vajalikuks võib osutada annuse edasine vähendamine (vt lõik 4.5)

Kuna fosamprenaviiri, ritonaviiri ja suukaudsete kontratseptiivide samaaegsel manustamisel võib suurendada risk maksaensüümide aktiivsuse tõusu ja hormoonisisalduse muutuste tekkeks, soovitatakse fertiilses eas naistel kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid (vt lõik 4.5).

Puuduvad andmed fosamprenaviiri ja ritonaviiri samaaegse manustamise kohta koos östrogeenide ja/või progestoogenidega, mida kasutatakse hormoonasendusraviks. Nende ravimite efektiivsus ja ohutus koos fosamprenaviiri ja ritonaviiriga manustamisel ei ole kindlaks tehtud.

Antikonvulsante (karbamasepiin, fenobarbitaal) tuleb kasutada ettevaatusega. Nende ravimite samaaegsel kasutamisel võib väheneda Telzir'i toime amprenaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemise tõttu (vt lõik 4.5).

Telzir'iga koosmanustamisel on soovitatav immunosupressantide (tsüklosporiin, takroliimus, rapamütsiin) terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine (vt lõik 4.5).

Telzir'iga koosmanustamisel on soovitatav tritsükliliste antidepressantide (nt desipramiin ja nortriptüliin) terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine (vt lõik 4.5).

Varfariini või teiste suukaudsete antikoagulantide manustamisel koos Telzir'iga on soovitatav INR-i (rahvusvaheline normaliseeritud suhe) sagedasem jälgimine (vt lõik 4.5).

Telzir'i koos ritonaviiriga ja flutikasooni või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine (vt lõik 4.5).

C-hepatiidi viiruse (HCV) vastased otsese toimega viirusevastased ravimid: kui koos fosamprenaviiri/ritonaviiriga manustatakse HCV vastaseid otsese toimega viirusevastaseid ravimeid (DAA), mis metaboliseeruvad CYP3A4 vahendusel või on CYP3A4 indutseerijad/inhibiitorid, on ensüümi CYP3A4 aktiivsuse inhibeerimise või indutseerimise tõttu oodata ravimite plasmakontsentratsiooni muutust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Lööve / nahareaktsioonid

Enamik kerge või mõõduka lööbega patsiente võib jätkata Telzir'i kasutamist. Sobivad antihistamiinikumid (nt tsetirisiindivesinikkloriid) aitavad vähendada sügelust ja kiirendada lööbe taandumist. Kliinilises uuringus osalevatest patsientidest vähem kui 1%-l tekkisid rasked ja eluohtlikud nahareaktsioonid, sealhulgas Stevens-Johnsoni sündroom. Telzir tuleb püsivalt ära jätta juhul, kui tekib raskekujuline lööve või keskmise raskusega lööve koos süsteemsete või limaskesta sümptomitega (vt lõik 4.8).

Hemofiiliaga patsiendid

Proteaasi inhibiitoritega (PI) ravi saavatel A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud verejooksuohu suurenemist, kaasa arvatud spontaansed naha ja liigeseõõne verevalumid. Mõnele patsiendile manustati täiendavalt VIII faktorit. Enam kui pooltel kirjeldatud juhtudel jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või ravi katkestamise korral alustati seda uuesti. Põhjuslik seos on kindlaks tehtud, kuigi toimemehhanism ei ole selge. Hemofiiliaga patsiente tuleb seetõttu teavitada suurenenud verejooksuohu võimalusest.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis carinii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamist, alkoholi tarvitamist, rasket immuunsupressiooni ja kõrget kehamassi indeksit), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiseraskused.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Fosamprenaviiri ja ritonaviiri koosmanustamisel võivad ülekaalus olla ritonaviiri metaboolsed koostoimed, sest ritonaviir on tugevam CYP3A4 inhibiitor. Seetõttu tuleb enne Telzir'i ja ritonaviiri kooskasutamise alustamist tutvuda ritonaviiri ravimi omaduste kokkuvõttega. Ritonaviir inhibeerib ka CYP2D6, kuid vähemal määral kui CYP3A4. Ritonaviir indutseerib CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 ja glükuronosültransferaasi.

Lisaks metaboliseeruvad nii fosamprenaviiri aktiivne metaboliit amprenaviir kui ritonaviir põhiliselt maksas CYP3A4 vahendusel. Seetõttu võivad kõik ravimid, mis metaboliseeruvad samal teel või muudavad CYP3A4 aktiivsust, muuta amprenaviiri ja ritonaviiri farmakokineetikat. Sarnaselt võib fosamprenaviiri ja ritonaviiri koosmanustamine muuta teiste samal teel metaboliseeruvate toimeainete farmakokineetikat.

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Kui ei ole teisiti täpsustatud, on allpool toodud uuringud läbi viidud fosamprenaviiri/ritonaviiri soovitatud annustega (st 700/100 mg kaks korda päevas) ja koostoimeid on hinnatud püsikontsentratsiooni tingimustes pärast ravimite manustamist 10...21 päeva vältel.

Ravimrühm	Koostoimed Geomeetriline keskmine muutus (%) (Võimalik mehhanism)	Soovitused seoses koosmanustamisega
RETROVIIRUSEVASTASED RAVIMID		
<i>Mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid:</i>		
Efavirens 600 mg üks kord päevas	Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole täheldatud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Nevirapiin 200 mg kaks korda päevas	Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole täheldatud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Etraviriin (Uuring läbi viidud 8 patsiendil)	Amprenaviir AUC ↑ 69% Amprenaviir C _{min} ↑ 77% Amprenaviir C _{max} ↑ 62% Etraviriin AUC ↔ ^a Etraviriin C _{min} ↔ ^a Etraviriin C _{max} ↔ ^a ^a võrdlus põhineb varasematel kontrollandmetel	Telzir'i annus võib vajada vähendamist (suukaudse suspensiooni kasutamisel).
<i>Nukleosiid-/nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid:</i>		
Abakaviir Lamivudiin Zidovudiin Amprenaviiriga läbi viidud uuring. FPV/RTV koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole oodata.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.

Didanosini nārimistablett Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole oodata.	Annuste eraldamine või korrigeerimine ei ole vajalik (vt antatsiidid).
Didanosini gastroresistentne kapsel Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole oodata.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Tenofoviir 300 mg üks kord päevas	Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole täheldatud.	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
<i>Proteaasi inhibiitorid:</i> Vastavalt kehtivatele ravijuhistele ei soovitata üldiselt kahe proteaasi inhibiitori kooskasutamist		
Lopinaviir / ritonaviir 400 mg/100 mg kaks korda päevas	Lopinaviir: C_{max} ↑ 30% Lopinaviir: AUC ↑ 37% Lopinaviir: C_{min} ↑ 52% Amprenaviir: C_{max} ↓ 58% Amprenaviir: AUC ↓ 63% Amprenaviir: C_{min} ↓ 65% Lopinaviir: C_{max} ↔* Lopinaviir: AUC ↔* Lopinaviir: C_{min} ↔* * võrreldes lopinaviiri / ritonaviiriga 400 mg/100 mg kaks korda päevas	Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.
Lopinaviir / ritonaviir 533 mg/133 mg kaks korda päevas (Telzir 1400 mg kaks korda päevas)	Amprenaviir: C_{max} ↓ 13%* Amprenaviir: AUC ↓ 26%* Amprenaviir: C_{min} ↓ 42%* * võrreldes fosamprenaviiri / ritonaviiriga 700 mg/100 mg kaks korda päevas (Kombineeritud CYP3A4 indutseerimine/inhibeerimine, Pgp indutseerimine)	

Indinaviir Sakvinaaviir Nelfinaviir Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.		Ei saa anda annustamissoovitusi.
Atazanaviir 300 mg üks kord päevas	Atazanaviir: C_{max} ↓ 24%* Atazanaviir: AUC ↓ 22%* Atazanaviir: C_{min} ↔* *võrreldes atazanaviiri/ ritonaviiriga 300 mg/ 100 mg üks kord päevas Amprenaviir: C_{max} ↔ Amprenaviir: AUC ↔ Amprenaviir: C_{min} ↔	Annuse korrigeerimine ei ole vajalik.
Integraasi inhibiitorid		
Raltegraviir 400 mg kaks korda päevas	<u>Tühja kõhuga</u> Amprenaviir: C_{max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{min} ↓ 19% (-42%; +13%) Raltegraviir: C_{max} ↓ 51% (-75%; -3%) AUC ↓ 55% (-76%; -16%) C_{min} ↓ 36% (-57%; -3%) <u>Täis kõhuga</u> Amprenaviir: C_{max} ↓ 25% (-41%; -4%) AUC ↓ 25% (-42%; -3%) C_{min} ↓ 33% (-50%; -10%) Raltegraviir: C_{max} ↓ 56% (-70%; -34%) AUC ↓ 54% (-66%; -37%) C_{min} ↓ 54% (-74%; -18%)	Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Nii amprenaviiri kui raltegraviiri puhul täheldatud ekspositsiooni ja C_{min} väärtuste oluline vähenemine (eriti täis kõhuga) võib viia viroloogilise ravivastuse kadumiseni patsientidel.

<p>Dolutegraviir</p> <p>50 mg üks kord päevas</p>	<p><u>Dolutegraviir</u></p> <p>C_{max} ↓ 24%</p> <p>AUC ↓ 35%</p> <p>C_t ↓ 49%</p> <p>Amprenaviir: C_{max} ↔</p> <p>Amprenaviir: AUC ↔</p> <p>Amprenaviir: C_{min} ↔</p>	<p>Kliiniliste andmete põhjal täheldatud ekspositsiooni-ravivastuse suhete alusel ei ole fosamprenaviiri ega dolutegraviiri annuse kohandamine soovitatav. Peab olema ettevaatlik ning on soovitatav hoolikas jälgimine juhul, kui seda kombinatsiooni kasutatakse integraasi inhibiitori suhtes resistentsetel patsientidel.</p>
<p><i>CCR5-retseptori antagonistid</i></p>		
<p>Maravirok</p> <p>300 mg kaks korda päevas</p>	<p>Maravirok: AUC_{12} ↑ 2,49</p> <p>Maravirok: C_{max} ↑ 1,52</p> <p>Maravirok: C_{12} ↑ 4,74</p> <p>Amprenaviir: AUC_{12} ↓ 0,65</p> <p>Amprenaviir: C_{max} ↓ 0,66</p> <p>Amprenaviir: C_{12} ↓ 0,64</p> <p>Ritonaviiri AUC_{12} ↓ 0,66</p> <p>Ritonaviiri C_{max} ↓ 0,61</p> <p>Ritonaviiri C_{12} ↔ 0,86</p>	<p>Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Täheldatud on amprenaviiri minimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{min}) märkimisväärset vähenemist, mis võib viia viroloogilise ravivastuse kadumiseni.</p>

<i>Hepatiit C viiruse vastased ravimid</i>		
<p>Telapreviir</p> <p><i>(Farmakokineetika andmed telapreviiri ravimi omaduste kokkuvõttest)</i></p>	<p>Amprenaviir ↓ 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>Telapreviir ↓ 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>Mehhanism teadmata.</p>	Ei ole soovitatav.
<p>Botsepreviir</p>	<p>Ei ole uuritud.</p> <p>Teiste HIV proteaasi inhibiitorite ja botsepreviiriga läbi viidud uuringute tulemused näitavad, et fosamprenaviiri/ritonaviiri manustamine koos botsepreviiriga viib tõenäoliselt fosamprenaviiri ja botsepreviiri subterapeutiliste kontsentratsioonide saavutamiseni.</p>	Ei ole soovitatav.
<p>Simepreviir Daklatasviir</p>	<p>Ei ole uuritud.</p> <p>Teiste HIV proteaasi inhibiitorite ja simepreviiri või daklatasviiriga läbi viidud uuringute tulemused näitavad, et manustamine koos fosamprenaviiri/ritonaviiriga viib tõenäoliselt simepreviiri või daklatasviiri plasmakontsentratsiooni suurenemiseni ensüümi CYP3A4 inhibeerimise tõttu.</p>	Ei ole soovitatav.
<p>Paritapreviir</p> <p><i>(ritonaviiri ja ombitasviiriga sama ravimpreparaadi koostises ja manustatakse koos dasabuviiriga)</i></p>	<p>Ei ole uuritud.</p> <p>Teiste HIV proteaasi inhibiitorite ja paritapreviiri/ritonaviiri/ombitasviiri +/- dasabuviiriga läbi viidud uuringute tulemused näitavad, et fosamprenaviiri/ritonaviiri manustamine koos paritapreviiri/ritonaviiri/ombitasviiri +/- dasabuviiriga viib tõenäoliselt paritapreviiri plasmakontsentratsiooni suurenemiseni ensüümi CYP3A4 inhibeerimise ja ritonaviiri suurema annuse tõttu.</p>	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

ANTIARÜTMIKUMID		
Amiodaroon Bepридиil Kinidiin Flekainiid Propafenoon	Amiodaroon: oodatav ↑ Bepридиil: oodatav ↑ Kinidiin: oodatav ↑ (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt) Flekainiid: oodatav ↑ Propafenoon: oodatav ↑ (CYP2D6 inhibeerimine RTV poolt)	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Võimalik tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide (nt südame rütmihäirete) teke.
ERGOTAMIINI DERIVAADID		
Dihüdroergotamiin Ergotamiin Ergonoviin Metüülergusonoviin	Dihüdroergotamiin: oodatav ↑ Ergonoviin: oodatav ↑ Ergotamiin: oodatav ↑ Methüülergusonoviin: oodatav ↑ (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Võimalik tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide teke (nt äge ergotamiinimürgistus, mida iseloomustab perifeerne vasospasm ning jäsemete ja muude kudede isheemia).
SEEDETRAKTI MOTOORIKAT SOODUSTAVAD AINED		
Tsisapriid	Tsisapriid: oodatav ↑ (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Võimalik tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide (nt südame rütmihäirete) teke.
ANTIISTAMIINIKUMID (HISTAMIINI H1 RETSEPTORITE ANTAGONISTID)		
Astemisool Terfenadiin	Astemisool: oodatav ↑ Terfenadiin: oodatav ↑ (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Võimalik tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide (nt südame rütmihäirete) teke.

NEUROLEPTIKUMID		
Pimosiid	Pimosiid: oodatav ↑ (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Võimalik tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide (nt südame rütmihäirete) teke.
ANTIPSÜHHOOTIKUMID		
Kvetiapiin	CYP3A inhibeerimise tõttu Telzir'i poolt on oodata kvetiapiini kontsentratsiooni suurenemist.	Telzir'i ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest suurenedes võib kvetiapiiniga seotud toksilisus. Kvetiapiini plasmakontsentratsiooni suurenemine võib viia kooma tekkeni.
INFEKTSIOONIVASTASED RAVIMID		
<i>Antibakteriaalsed ravimid:</i>		
Klaritromütsiin Amprenaviiriga läbi viidud uuring. FPV/RTV koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Klaritromütsiin: oodatav mõõdukas ↑ (CYP3A4 inhibeerimine)	Kasutada ettevaatlikult.
Erütromütsiin Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Erütromütsiin: oodatav ↑ (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)	Kasutada ettevaatlikult.
<i>Mükobakterivastased ravimid:</i>		
Rifabutiin 150 mg ülepäeviti	Rifabutiin: C_{max} ↓ 14%* Rifabutiin: AUC(0-48) ↔* 25-O-desatsetüülrifabutiin: C_{max} 6-kordne ↑* 25-O-desatsetüülrifabutiin: AUC(0-48) 11-kordne ↑* *võrreldes rifabutiiniga 300 mg üks kord päevas Võrreldes varasemate andmetega amprenaviiri ekspositsioon ei muutu. (kombineeritud CYP3A4 indutseerimine/inhibeerimine)	25-O-desatsetüülrifabutiini (aktiivne metaboliit) sisalduse suurenemine võib viia rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete (eriti uveiidi) esinemissageduse suurenemiseni. Soovitav on rifabutiini tavaannuse 75% vähendamine (st 150 mg-ni ülepäeviti). Vajalikuks võib osutuda annuse täiendav vähendamine (vt lõik 4.4).

<p>Rifampitsiin 600 mg üks kord päevas</p> <p>(Amprenaviir ilma ritonaviirita)</p> <p>FPV/RTV koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud</p>	<p>Amprenaviir: AUC ↓ 82%</p> <p>Oodatav märkimisväärne APV ↓</p> <p>(CYP3A4 indutseerimine rifampitsiini poolt)</p>	<p>Vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p> <p>Amprenaviiri AUC langus võib viia viroloogilise ravivastuse kadumiseni ja resistentsuse tekkimiseni. Kui ekspositsiooni langust püüti ületada teiste koos ritonaviiriga manustatavate proteaasi inhibiitorite annuse suurendamise teel, täheldati maksakõrvaltoimete suurt esinemissagedust.</p>
<p><i>Seentevastased ravimid:</i></p>		
<p>Ketokonasool 200 mg üks kord päevas nelja päeva jooksul</p> <p>Itrakonasool</p> <p>Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>Ketokonasool: C_{max} ↑ 25% Ketokonasool: AUC ↑ 2,69 korda.</p> <p>Amprenaviir: C_{max} ↔ Amprenaviir: AUC ↔ Amprenaviir: C_{min} ↔</p> <p>Itrakonasool: oodatav ↑</p> <p>(CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)</p>	<p>Ei soovitata kasutada ketokonasooli või itrakonasooli suuri annuseid (>200 mg ööpäevas).</p>

ANTATSIIDID, HISTAMIINI H₂ RETSEPTORITE ANTAGONISTID JA PROOTONPUMBA INHIBIITORID		
<p>Antatsiidi suspensiooni ühekordne 30 ml annus (vastab 3,6 grammile alumiiniumhüdroksiidile ja 1,8 grammile magneesiumhüdroksiidile) (Telzir'i 1400 mg ühekordne annus)</p> <p>Ranitidiin 300 mg ühekordne annus (Telzir'i 1400 mg ühekordne annus)</p> <p>Esomeprasool 20 mg üks kord päevas</p>	<p>Amprenaviir: C_{max} ↓ 35% Amprenaviir: AUC ↓ 18% Amprenaviir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenaviir: C_{max} ↓ 51% Amprenaviir: AUC ↓ 30% Amprenaviir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenaviiri C_{max} ↔ Amprenaviiri AUC ↔ Amprenaviiri C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>(Mao pH tõus)</p>	<p>Antatsiidide, prootonpumba inhibiitorite või histamiini H₂ retseptori antagonistide annust ei ole vaja muuta.</p>
ANTI-KONVULSANDID		
<p>Fenütoin 300 mg üks kord päevas</p>	<p>Fenütoin: C_{max} ↓ 20% Fenütoin: AUC ↓ 22% Fenütoin: C_{min} ↓ 29%</p> <p>(CYP3A4 mõõdukas indutseerimine FPV/RTV poolt)</p> <p>Amprenaviir: C_{max} ↔ Amprenaviir: AUC ↑ 20% Amprenaviir: C_{min} ↑ 19%</p>	<p>Soovitav on fenütoini plasmakontsentratsiooni jälgimine ja vajadusel fenütoini annuse suurendamine.</p>
<p>Fenobarbitaal Karbamasepiin</p> <p>Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>Amprenaviir: oodatav ↓</p> <p>(mõõdukas CYP3A4 indutseerimine)</p>	<p>Kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.4).</p>
<p>Lidokaiin (süsteemne manustamine)</p> <p>Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>Lidokaiin: oodatav ↑</p> <p>(CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)</p>	<p>Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).</p>
<p>Halofantriin</p> <p>Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>Halofantriin: oodatav ↑</p> <p>(CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)</p>	<p>Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).</p>

PDE5 INHIBIITORID		
<p>Sildenafil Vardenafiil Tadalafiil</p> <p>Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.</p>	<p>PDE5 inhibiitorid: oodatav ↑</p> <p>(CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)</p>	<p>Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Võib põhjustada PDE5 inhibiitoriga seotud kõrvaltoimete, sealhulgas hüpotensiooni, nägemishäirete ja priapismi sagenemist (vt PDE5 inhibiitori ravimi omaduste kokkuvõte). PDE5 inhibiitorite kasutamisel koos Telzir'i/ritonaviiriga tuleb patsiente hoiatada nende võimalike kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.4). Tähtis on teada, et Telzir'i ja väikeses annuses ritonaviiri manustamine koos pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks kasutatava sildenafiliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
INHALEERITAVAD/NASAALSED STEROIDID		
<p>Flutikasoonpropionaat 50 µg ninasiseselt 4 korda päevas 7 päeva jooksul</p> <p>(Ritonaviiri 100 mg kapslid kaks korda päevas 7 päeva jooksul)</p>	<p>Flutikasoonpropionaat: ↑</p> <p>Organismi kortisooli tase: ↓ 86%.</p> <p>Flutikasooni kõrge süsteemse ekspositsiooni mõju ritonaviiri plasmakontsentratsioonile on teadmata.</p> <p>Tugevamat toimet võib oodata flutikasoonpropionaadi inhaleerimisel.</p> <p>(CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)</p>	<p>Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav võimalik kasu ületab kortikosteroidi süsteemse toimega seotud ohud (vt lõik 4.4). Kaaluda tuleb glükokortikoidide annuse vähendamist, jälgides hoolikalt lokaalseid ja süsteemseid toimeid, või üleminekut glükokortikoidile, mis ei ole CYP3A4 substraat (nt beklometasoon). Glükokortikoidide ärajätmisel võib olla vaja annust pikema perioodi vältel järk-järgult vähendada (vt lõik 4.4).</p>
ALFA1-ADRENOBLOKAATOR		
<p>Alfusosiin</p>	<p>Võimalik on alfusosiini kontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib tekkida hüpotensioon. Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine fosamprenaviiri/ritonaviiri poolt.</p>	<p>TELZIR'i/ritonaviiri manustamine koos alfusosiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>

TAIMSED PREPARAADID		
Naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenaviir: oodatav ↓ (CYP3A4 indutseerimine naistepuna poolt)	Naistepuna sisaldavaid taimseid preparaate ei tohi Telzir'iga kombineerida (vt lõik 4.3). Kui patsient juba kasutab naistepuna, kontrollida amprenaviiri, ritonaviiri sisaldust ja HIV RNA taset ning lõpetada naistepuna kasutamine. Pärast naistepuna ärajätmist võib suureneeda amprenaviiri ja ritonaviiri sisaldus. Indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädalat pärast naistepunaga ravi lõpetamist.
HMG-COA REDUKTAASI INHIBIITORID		
Lovastatiin Simvastatiin Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Lovastatiin: oodatav ↑ Simvastatiin: oodatav ↑ (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)	Vastunäidustatud (vt lõik 4.3). HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid võivad suurtes kontsentratsioonides põhjustada müopaatiat, kaasa arvatud rabdomüolüüsi. Soovitatav on pravastatiini või fluvastatiini kasutamine, sest nende metabolism ei sõltu CYP3A4-st ning ei ole oodata koostoimeid proteaasi inhibiitoritega (vt lõik 4.4).
Atorvastatiin 10 mg üks kord päevas 4 päeva jooksul	Atorvastatiin: C _{max} ↑ 184% Atorvastatiin: AUC ↑ 153% Atorvastatiin: C _{min} ↑ 73% Amprenaviir: C _{max} ↔ Amprenaviir: AUC ↔ Amprenaviir: C _{min} ↔ (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)	Atorvastatiini ei tohi kasutada suuremas annuses kui 20 mg ööpäevas ning hoolikalt tuleb jälgida atorvastatiini võimalikku toksilisust.
IMMUNOSUPPRESSANDID		
Tsüklosporiin Rapamütsiin Takroliimus Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Tsüklosporiin: oodatav ↑ Rapamütsiin: oodatav ↑ Takroliimus: oodatav ↑ (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)	Soovitatav on immunosuppressandi terapeutilise kontsentratsiooni sage jälgimine kuni taseme stabiliseerumiseni (vt lõik 4.4).

BENSODIASEPIINID		
Midasolaam Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Midasolaam: oodatav ↑ (3...4 korda parenteraalse midasolaami puhul) Teiste proteaasi inhibiitorite kasutamisel saadud andmete põhjal on midasolaami oodatav plasmakontsentratsioon oluliselt suurem midasolaami suukaudsel manustamisel. (CYP3A4 inhibeerimine FPV/RTV poolt)	Telzir'i/ritonaviiri ei tohi kasutada koos suukaudselt manustatava midasolaamiga (vt lõik 4.3) ning Telzir'i/ritonaviiri manustamisel koos parenteraalse midasolaamiga peab olema ettevaatlik. Kui Telzir'i/ritonaviiri manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, peab see aset leidma intensiivravi- või sarnases osakonnas, kus on tagatud hoolikas kliiniline jälgimine ja vajalik ravi hingamisdepressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni tekkimisel. Kaaluda tuleb midasolaami annuse korrigeerimist, eriti kui manustatakse rohkem kui midasolaami ühekordne annus.
TRITSÜKLILISED ANTIDEPRESSANDID		
Desipramiin Nortirptüliin Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Tritsükliline antidepressant: oodatav ↑ (kerge CYP2D6 inhibeerimine RTV poolt)	Soovitatav on tritsükliliste antidepressantide ravi- ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).
OPIOIDID		
Metadoon ≤200 mg üks kord päevas	(R-) metadoon: C_{max} ↓ 21% (R-) metadoon: AUC ↓ 18% (CYP indutseerimine FPV/RTV poolt)	(R-) metadooni (aktiivne enantiomeer) oodatav langus ei ole kliiniliselt oluline. Ettevaatusabinõuna tuleb patsiente jälgida võõrutussündroomi suhtes.
SUUKAUDSED ANTIKOAGULANDID		
Varfariin Teised suukaudsed antikoagulandid Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud.	Antitrombootilise toime võimalik ↓ või ↑. (CYP2C9 indutseerimine ja/või inhibeerimine RTV poolt)	Rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) sagedasem jälgimine (vt lõik 4.4).

SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID		
Etinüülöstradiol 0,035 mg/ noretisteroon 0,5 mg üks kord päevas	Etinüülöstradiol: C_{max} ↓28% Etinüülöstradiol: AUC ↓37% Noretisteroon: C_{max} ↓ 38% Noretisteroon: AUC ↓ 34% Noretisteroon: C_{min} ↓ 26 (CYP3A4 indutseerimine FPV/RTV poolt) Amprenaviir: C_{max} ↔* Amprenaviir: AUC ↔* Amprenaviir: C_{min} ↔* * võrreldes varasemate andmetega Ritonaviir: C_{max} ↑ 63%* Ritonaviir: AUC ↑ 45%* * võrreldes varasemate andmetega Mõnedel inimestel on tekkinud kliiniliselt oluline maksasaensüümide aktiivsuse suurenemine.	Viljastumisvõimelistel naistel soovitatakse kasutada alternatiivseid rasestumisvastaseid meetodeid (vt lõik 4.4).
SELEKTIIVSED SEROTONIINI TAGASHAARDE INHIBIITORID (SSRIid)		
Paroksetiin 20 mg üks kord päevas	Paroksetiin: C_{max} ↓ 51% Paroksetiin: AUC ↓ 55% Amprenaviir: C_{max} ↔* Amprenaviir: AUC ↔* Amprenaviir: C_{min} ↔* * võrreldes varasemate andmetega Mehhanism teadmata.	Soovitav on paroksetiini annuse tiitrimine antidepressiivse toime kliinilise hinnangu alusel. Püsiannuses paroksetiini saavatel patsientidel, kes alustavad Telzir'i ja ritonaviiri kasutamist, tuleb jälgida antidepressiivset toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kaaludes retroviirusvastaste ravimite kasutamist HIV-infektsiooni raviks rasedatel ja sellest tulenevalt HIV vertikaalse ülekandumise riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta loomkatsete andmeid (vt lõik 5.3) ning samuti kliinilist kogemust rasedatel.

Fosamprenaviiri kliinilise kasutamise kogemus rasedatel on piiratud (andmed vähem kui 300 raseda kohta). On näidatud, et inimestel läbib amprenaviir platsentat.

Loomkatsetes täheldati mõningaid arenguhäireid amprenaviiri süsteemsete plasmakontsentratsioonide (AUC) juures, mis on madalamad terapeutilistest kontsentratsioonidest Telzir-ravi saavatel patsientidel

(vt lõik 5.3). Arvestades madalat ekspositsiooni reproduktsioonitoksilisuse uuringutes, ei ole Telzir'i potentsiaalne arengutoksilisus täielikult kindlaks tehtud.

Telzir'i tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui potentsiaalne kasu ületab võimalikud ohud lootele.

Imetamine

Rottide rinnapiimast leiti amprenaviiriga seotud materjali, kuid ei ole teada, kas amprenaviir eritub inimese rinnapiima. Pre- ja postnataalselt amprenaviiri ja fosamprenaviiriga kokku puutunud rotipoegadel ilmsid arenguhäired (vt lõik 5.3).

HIV-infektsiooniga naistel soovitatakse mitte mingil tingimusel last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

Fertiilsus

Puuduvad inimestelt saadud andmed fosamprenaviiri toime kohta fertiilsusele. Rottidel ei avaldanud fosamprenaviir olulist mõju fertiilsusele ega reproduktsioonivõimele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Telzir'i ja ritonaviiri kombinatsiooni toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kaaludes patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, tuleb arvesse võtta Telzir'i kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Tuleb märkida, et Telzir suukaudset suspensiooni ei ole täiskasvanutel kliiniliselt hinnatud ning et selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed põhinevad Telzir õhukese polümeerikilega kaetud tablettide kasutamiskogemusel täiskasvanutel.

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõrvaltoimete profiil oli sarnane kõikides täiskasvanutega läbi viidud uuringutes: varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsientidel (APV30002, ESS100732) ja proteaasi inhibiitoriga ravi saanud (kaks korda päevas manustamine, APV30003) patsientidel. See põhineb nendes kolmes uuringus fosamprenaviiri/ritonaviiriga ravitud kokku 864 patsiendilt saadud ohutusandmetel.

Kõige sagedamini (> 5% ravi saanud täiskasvanutest) kirjeldatud kõrvaltoimed fosamprenaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamisel olid seedetrakti reaktsioonid (iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu ja oksendamine) ning peavalu. Enamus fosamprenaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniraviga seotud kõrvaltoimeid olid kerge kuni keskmise raskusega, tekkisid ravi alguses ja olid harva ravi limiteerivad. Kirjeldatud on ka tõsisemaid kõrvaltoimeid, nagu raskekujulised nahalööbed ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (vt lõik Valitud kõrvaltoimete kirjeldus).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10000$) või teadmata.

Järgnevalt toodud kõrvaltoimete kategooriad baseeruvad kliinilistel uuringutel ja müügiloa saamise järgsetel andmetel.

Enamikku järgnevalt toodud kõrvaltoimetest kirjeldati kolmes suures täiskasvanutega läbiviidud kliinilises uuringus, kus kõrvaltoimed, mis olid vähemalt keskmise raskusega (2. aste või rohkem) ja

mida esines vähemalt 1% patsientidest ning mis olid uurijate hinnangul tingitud uuringutes kasutatud ravimiteest.

Elundsüsteem	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu, pearinglus, suu paresteesia	Sage
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhulahtisus Vedel iste, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu	Väga sage Sage
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Stevens-Johnsoni sündroom Angioödeem Lööve (vt tekst „lööve/nahareaktsioonid” allpool)	Harv Aeg-ajalt Sage
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väsimus	Sage
<i>Uuringud</i>	Vere kolesteroolisisalduse suurenemine Vere triglütseriidide sisalduse suurenemine Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Lipaasisalduse suurenemine	Väga sage Sage Sage Sage Sage

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lööve / nahareaktsioonid: ravi ajal võivad tekkida erütematoossed või makulopapuloossed nahalööbed koos sügelusega või ilma. Lööve taandub üldjuhul spontaanselt, ilma et oleks vaja katkestada ravi fosamprenaviiri ja ritonaviiriga.

Harva on tekkinud raske või eluohtliku lööbe juhud, sealhulgas Stevens-Johnsoni sündroom. Ravi fosamprenaviiri ja ritonaviiriga tuleb kindlasti lõpetada juhul, kui tekib raskekujuline lööve või kerge või keskmise raskusega lööve koos süsteemsete või limaskesta sümptomitega (vt lõik 4.4).

Kõrvalekalded vere biokeemilistes analüüsides: kõrvalekalded vere biokeemilistes analüüsides (3. või 4. aste), mis olid võimalikult fosamprenaviiri ja ritonaviiriga seotud ja mida kirjeldati 1% või enamal patsientidest, olid järgmised: ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemine (*sage*), seerumi lipaasi (*sage*) ja triglütseriidide (*sage*) sisalduse suurenemine.

Metaboolsed näitajad: retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Rabdomüolüüs: proteaasi inhibiitorite, täpsemalt nukleosiidi analoogide kasutamisel on kirjeldatud kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemist, müalgiat, müosiiti ja harva rabdomüolüüsi.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom: raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on kirjeldatud ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmnedu mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Osteonekroos: Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

Lapsed / muud patsiendirühmad

Lapsed ja noorukid: andmed kõrvaltoimete kohta lastel ja noorukitel pärinevad kahe uuringu (APV29005 24. nädala andmed ja APV20003 168. nädala andmed [lõplikud andmed]) integreeritud ohutusandmebaasist, milles 158 HIV-1 infektsiooniga 2...18-aastast last ja noorukit said fosamprenaviiri koos ritonaviiriga ning nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoriga (täpsem teave igas vanusegrupis kasutatud annuste kohta on toodud lõigus 5.1). 79%-l lastest ja noorukitest kestis ravi kauem kui 48 nädalat.

Üldiselt olid nimetatud 158 lapsel ja noorukil täheldatud kõrvaltoimed sarnased täiskasvanute omadega. Oksendamist esines sagedamini laste seas. Ravimiga seotud kõrvaltoimed olid sagedasemad uuringus APV20003 (57%), kus fosamprenaviiri/ritonaviiri manustati üks kord ööpäevas, võrreldes uuringuga APV29005 (33%), kus fosamprenaviiri/ritonaviiri manustati kaks korda ööpäevas. Uuringutes APV29005 või APV20002 said 54 last vanuses 4 nädalat kuni <2 aastat kaks korda ööpäevas fosamprenaviiri / ritonaviiri koos nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoriga ja 5 uuritavat said ainult fosamprenaviiri ühekordseid annuseid koos ritonaviiriga või ilma ning nendest uuringutest saadud 48. nädala andmete analüüsimisel ei tuvastatud uusi ohutuslaseid leide.

Hemofiiliaga patsiendid: retroviirusevastaseid proteaasi inhibiitoreid saavatel hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud spontaansete verejooksude esinemissageduse suurenemist (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Telzir'il teadaolev antidoot puudub. Ei ole teada, kas amprenaviir on organismist eemaldatav peritoneaaldialüüsi või hemodialüüsi teel. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude suhtes (vt lõik 4.8) ja vajadusel rakendada standardset toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusevastased ained süsteemseks kasutamiseks, proteaasi inhibiitor, ATC-kood: J05AE07

Toimemehhanism

Fosamprenaviiri puhul täheldatud *in vitro* viirusevastane aktiivsus on tingitud amprenaviiri minimaalsest sisaldusest. Amprenaviir on HIV-1 proteaasi konkureeriv inhibiitor. Amprenaviir

seondub HIV-1 proteaasi aktiivse saidiga ning hoiab seeläbi ära viiruse gag ja gag-pol eellasvalkude protsessimise, mille tulemusena moodustuvad ebaküpsed mitteinfektsioossed viirusepartiklid.

Kombinatsiooni 700 mg fosamprenaviiri kaks korda päevas ja 100 mg ritonaviiri kaks korda päevas kasutamisel saavutatakse amprenaviiri plasmakontsentratsioonid (andmed uuringust APV30003 varem retroviirusevastast ravi saanud patsientidel), mille tulemusena on C_{min}/IC_{50} ja C_{min}/IC_{95} proteiin - kohandatud keskmised suhted vastavalt 21,7 (vahemik 1,19...240) ja 3,21 (vahemik 0,26...30,0).

In vitro viirusevastane aktiivsus

Amprenaviiri *in vitro* viirusevastast aktiivsust HIV-1 IIIB vastu hinnati nii akuutselt kui krooniliselt infitseeritud lümfoblastide rakuliinides (MT-4, CEM-CCRF, H9) ja perifeerse vere lümfotsüütides. Amprenaviiri 50% inhibeeriv kontsentratsioon (IC_{50}) oli 0,012...0,08 μM akuutselt infitseeritud rakkudes ja 0,41 μM krooniliselt infitseeritud rakkudes (1 μM = 0,50 $\mu g/ml$). Seos amprenaviiri *in vitro* HIV-1 vastase toime ja HIV-1 replikatsiooni inhibeerimise vahel inimestel on kindlaks tegemata.

Resistentsus

In vivo

a) Varem retroviirusevastast ravi või PI-ravi mittesaanud patsiendid

Amprenaviiri/fosamprenaviiri arendusprogrammide käigus on hinnatud mitmesuguseid raviskeeme koos samaaegselt kasutatava ritonaviiriga või ilma. Nende raviskeemide kasutamisel viroloogilise ravivastuse taastamise analüüsimisel on kindlaks tehtud neli põhilist resistentsuse rada: V32I+I47V, I50V, I54L/M ja I84V. Lisaks täheldati järgmisi mutatsioone, mis võivad kaasa aidata resistentsuse tekkimisele: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V ja I93L.

Kui varem retroviirusevastast ravi mittesaanud täiskasvanud patsientidel kasutati fosamprenaviiri/ritonaviiri heakskiidetud annuseid, siis nagu teistegi ritonaviiriga potentseeritud PI raviskeemide puhul, täheldati kirjeldatud mutatsioonide harva. 434-st varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsiendist, kes said uuringus ESS100732 fosamprenaviiri/ritonaviiri 700 mg/100 mg kaks korda päevas, tekkis kuueteistkümmel 48. nädalaks viroloogilise ravivastuse kadumine, genotüüpiseeriti 14 isolaati. Kolmes isolaadis 14-st esinesid proteaasi resistentsusmutatsioonid. Igas isolaadis täheldati ühte resistentsusmutatsiooni: vastavalt K20K/R, I54I/L ja I93I/L.

81 varem PI-ravi mittesaanud lapse seas, keda raviti fosamprenaviiri / ritonaviiriga, vastas 15 patsienti uuringuplaanis määratletud viroloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumidele 48 nädala jooksul uuringus APV29005 ja kuni 108 nädala jooksul uuringus APV20003. Ravist tingitud olulisi või APV-ga seotud proteaasi mutatsioone täheldati 2 patsiendilt isoleeritud viiruses. Resistentsuse mudelid olid sarnased täiskasvanutel täheldatuga.

b) Varem PI-ravi saanud patsiendid

Amprenaviir

Varem PI-ravi saanud täiskasvanud patsientidel läbi viidud uuringus PRO30017 (amprenaviir 600 mg / ritonaviir 100 mg kaks korda päevas alluuringutes A ja B vastavalt 80 ja 37 patsiendiga) tekkisid viroloogilise ravivastuse mittesaavutanud patsientidel järgmised mutatsioonid: 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 ja I93L/M.

Fosamprenaviir

Varem PI-ravi saanud täiskasvanud patsientidel läbi viidud uuringus APV30003 ja selle jätku-uuringus APV30005 (fosamprenaviir 700 mg / ritonaviir 100 mg kaks korda päevas: n=107), tekkisid 96 nädala jooksul virooloogilise ravivastuse mittesaavutanud patsientidel järgmised mutatsioonid: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V ja L90M.

Laste uuringutes APV20003 ja APV29005 said 77 varem PI-ravi saanud patsienti fosamprenaviiri/ritonaviiri sisaldavaid raviskeeme ja 43 patsienti vastas uuringuplaanis määratletud virooloogilise ravivastuse puudumise kriteeriumidele 48 nädala jooksul uuringus APV29005 ja kuni 108 nädala jooksul uuringus APV20003. Ravist tingitud olulisi proteaasi või APV-ga seotud mutatsioone täheldati ühelt patsiendilt isoleeritud viiruses uuringus APV29005 ja 6 patsiendilt isoleeritud viiruses uuringus APV20003. Mutatsioonid olid sarnased nendega, mida on kirjeldatud varem PI-ravi saanud täiskasvanutel, keda raviti fosamprenaviiri/ritonaviiriga.

Antiviraalne aktiivsus vastavalt genotüübilisele/fenotüübilisele resistentsusele

Genotüübilise resistentsuse testimisel põhinevad analüüsid

Amprenaviiri/ritonaviiri või fosamprenaviiri/ritonaviiri aktiivsuse hindamiseks PI-resistentsete isolaatidega isikutel võib kasutada genotüübilise interpretatsiooni süsteeme. Kehtiv (juuli 2006) ANRS AC-11 algoritm fosamprenaviiri / ritonaviiri kohta defineerib resistentsust kui mutatsioonide V32I+I47A/V või I50V esinemist või vähemalt nelja mutatsiooni järgnevate seast: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V ja L90M ning on seotud suurenenud fenotüübilise resistentsusega fosamprenaviiri + ritonaviiri suhtes ning samuti vähenenud tõenäosusega virooloogilise ravivastuse saavutamiseks (resistentsus). Järeldused vastavate mutatsioonide või nende kombinatsioonide tähtsuse kohta võivad muutuda täiendavate andmete ilmnemisel ning resistentsuse testide tulemuste analüüsimisel soovitatakse alati tutvuda kehtivate interpretatsiooni süsteemidega.

Fenotüübilise resistentsuse testimine

Amprenaviiri/ritonaviiri või fosamprenaviiri/ritonaviiri aktiivsuse hindamiseks PI-resistentsete isolaatidega isikutel võib kasutada kliiniliselt valideeritud fenotüübilise interpretatsiooni süsteeme koos genotüübiliste andmetega. Diagnostiliste resistentsustestide firmad on välja töötanud fosamprenaviiri/ritonaviiri kliinilised fenotüübilised *cut-off* punktid, mida saab kasutada resistentsustesti tulemuste tõlgendamiseks.

Kliiniline kogemus

Ritonaviiriga potentseeritud fosamprenaviiri kasutamise kliiniline kogemus on saadud põhiliselt kahest avatud uuringust, üks viidi läbi retroviirusevastast ravi mittesaanud patsientidel (uuring ESS100732) ja üks uuring retroviirusevastast ravi saanud patsientidel võrdluses lopinaviiri/ritonaviiriga (uuring APV30003). Mõlemas uuringus võrreldi fosamprenaviir/ritonaviiri lopinaviiri/ritonaviiriga.

Retroviiruste vastast ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid

Randomiseeritud avatud uuringus (ESS100732-KLEAN) retroviirusevastast ravi mittesaanud patsientidel oli fosamprenaviiri (700 mg) ja väikeses annuses ritonaviiri (100 mg) kaks korda päevas ja abakaviiri/lamivudiini (600 mg/300 mg) fikseeritud annuste kombinatsioonitabelti üks kord päevas manustamisel 48 nädala jooksul võrreldav efektiivsus kaks korda päevas manustatud lopinaviiri/ritonaviiriga (400 mg/100 mg), mida manustati kombinatsioonis abakaviiri/lamivudiiniga (600 mg/300 mg üks kord päevas).

Koos ritonaviiriga manustatud fosamprenaviiri ja lopinaviiri/ritonaviiri samaväärsust demonstreeriti patsientide arvu põhjal, kes saavutasid 48. nädalaks plasma HIV-1 RNA taseme < 400 koopiat/ml (esmane tulemusnäitaja). Viroloogilise ravivastuse kadumiseni kulunud aja analüüsis ITT(E) populatsioonis oli < 400 koopiat/ml saavutanud patsientide osakaal 73% (315/434) fosamprenaviiri/ritonaviiri grupis ja 71% (317/444) lopinaviiri/ritonaviiri grupis; erinevuse 95% usaldusvahemik [-4,84%; 7,05%].

Allolevas tabelis on kirjeldatud efektiivsusnäitajad alagruppide kaupa.

Tabel 1. Efektiivsusnäitajad 48. nädalal uuringus ESS100732 (retroviirusevastast ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)
ITT-E populatsioon TLOVR analüüs	HIV-1 RNA proportsioon < 400 koopiat/ml	
Kõik isikud	72,5 %	71,4%
HIV-1 RNA algväärtus < 100,000 koopiat/ml	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
HIV-1 RNA algväärtus ≥ 100,000 koopiat/ml	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	HIV-1 RNA proportsioon < 50 koopiat/ml	
Kõik isikud	66%	65%
HIV-1 RNA algväärtus < 100,000 koopiat/ml	67% (n=197)	64% (n=209)
HIV-1 RNA algväärtus ≥ 100,000 koopiat/ml	65% (n=237)	66% (n=235)
	Keskmine muutus algväärtusest CD4 rakkudes (rakku/μl)	
ITT-E vaatlusanalüüs	176 (n=323)	191 (n=336)

48-nädalase raviperioodi lõpetamise järgselt valiti Euroopa ja Kanada uuringukoha patsiendid osalema kuni 144. nädala jätku-uuringusse, kusjuures nad säilitasid oma raviskeemi nagu see oli pärast esimest randomiseerimist. KLEAN uurigust kaasati jätkuuringusse ainult 22% osalenud esialgsest populatsioonist.

Efektiivsusnäitajad on kirjeldatud allolevas tabelis.

Tabel 2 Efektiivsusnäitajad 96. ja 144. nädalal uuringu ESS100732 jätkuuringus (retroviirusevastast ravi mittesaanud täiskasvanud patsiendid)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)
ITT (Ext) populatsioon TLOVR analüüs	HIV-1 RNA proportsioon < 400 koopiat/ml	
96. nädal	93%	87%
144. nädal	83%	70%
	HIV-1 RNA proportsioon < 50 koopiat/ml	
96. nädal	85%	75%
144. nädal	73%	60%
ITT (Ext) Vaatlusanalüüs	Keskmine muutus algväärtusest CD4 rakkudes (rakku/ μ l)	
96. nädal	292 (n=100)	286 (n=84)
144. nädal	300 (n=87)	335 (n=66)

Varem retroviiruste vastast ravi saanud täiskasvanud patsiendid

Varem PI-ravi (≤ 2 proteaasi inhibiitorit) saanud viroloogilise ravivastuseta patsientidel läbi viidud randomiseeritud avatud uuring (APV30003) ei demonstreerinud, et fosamprenaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni (700 / 100 mg kaks korda päevas või 1400 / 200 mg üks kord päevas) toime ei ole halvem lopinaviiri / ritonaviiri kombinatsioonist viiruse supressiooni osas, mida mõõdeti plasma HIV-1 RNA keskmise kontsentratsioonikõvera alune pindala miinus algväärtus (AAUCMB) järgi 48 nädala jooksul (esmane tulemusnäitaja). Tulemused pooldasid lopinaviiri / ritonaviiri gruppi, nagu on kirjeldatud allpool.

Kõigil selles uuringus osalevatel patsientidel oli eelnev proteaasi inhibiitori raviskeem olnud ebaefektiivne (seda defineeriti kui plasma HIV-1 RNA taset, mis kordagi ei olnud alla 1000 koopiat/ml pärast vähemalt 12 järjestikust ravinädalat, või HIV-1 RNA esialgset supressiooni, mis seejärel saavutas taseme ≥ 1000 koopiat/ml). Kuid uuringusse lülitumisel sai ainult 65% patsientidest PI-d sisaldavat ravi.

Uuringu populatsioon koosnes põhiliselt varem mõõdukat retroviiruste vastast ravi saanud patsientidest. Eelneva NRTI-ravi keskmine kestus oli 257 nädalat patsientidel, kes said fosamprenaviiri ja ritonaviiri kaks korda päevas (79% oli eelnevalt saanud 3 või enam NRTI-d), ning 210 nädalat patsientidel, kes said lopinaviiri/ritonaviiri (64% oli eelnevalt saanud 3 või enam NRTI-d). Eelneva PI-ravi keskmine kestus oli 149 nädalat patsientidel, kes said fosamprenaviiri ja ritonaviiri kaks korda päevas (49% oli eelnevalt saanud 2 või enam PI-d), ning 130 nädalat patsientidel, kes said lopinaviiri/ritonaviiri (40% oli eelnevalt saanud 2 või enam PI-d).

Alljärgnevas tabelis on toodud keskmised AAUCMB väärtused (\log_{10} koopiat/ml) ITT (E) populatsioonis (vaatlusanalüüs) 48. nädalal (primaarne tulemusnäitaja) ja teised efektiivsuse näitajad alagruppide kaupa:

Tabel 3 Efektiivsusnäitajad 48. nädala uuringus APV30003 ITT(E) populatsioonis (varem retroviirusevastast ravi saanud täiskasvanud patsiendid)

	FPV/RTV BID (N=107)	LPV/RTV BID (N=103)
AAUCMB vaatlusanalüüs	Keskmine (n)	Keskmine (n)
Kõik patsiendid	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000...10,000 koopiat/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10,000...100,000 koopiat/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100,000 koopiat/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV BID vs LPV/RTV BID	AAUCMB Mean Diff (97,5% CI)	
Kõik patsiendid	0,244 (-0,047, 0,536)	
1000...10,000 koopiat/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
>10,000...100,000 koopiat/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
>100,000 koopiat/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
AAUCMB vaatlusanalüüs	Keskmine (n)	Keskmine (n)
Kõik patsiendid	-1,53 (105)	-1,76 (103)
CD4-arv <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 kuni OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Kõik patsiendid, RD=F analüüs²	n (%)	n(%)
Isikute % plasma HIV-1 RNA <50 koopiat/ml	49 (46%)	52 (50%)
Isikute % plasma HIV-1 RNA <400 koopiat/ml	62 (58%)	63 (61%)
Isikud >1 log₁₀ HIV-1 RNA muutus algväärtusest plasmas	62 (58%)	71 (69%)

Keskmine muutus algväärtusest CD4 rakkudes (rakku/ μ l)	Keskmine (n)	Keskmine (n)
Kõik patsiendid	81 (79)	91 (85)

Selgitus: ¹GSS kuni OBT: Genotüübilise tundlikkuse skoor kuni optimiseeritud taustani. GSS tuletati ANRS 2007 juhiseid kasutades. ²RD=F: Tagasilöökk või katkestamine võrdub analüüsi nurjumisega, mis on võrdne TLOVR. FPV/RTV BID – Fosamprenaviir koos ritonaviiriga kaks korda päevas, LPV/RTV BID – Lopinaviir/ritonaviir kaks korda päevas.

Tabel 4. AAUCMB (keskmise kontsentratsioonikõvera alune pindala miinus algväärtus) 48. nädala genotüübilise tundlikkuse skoor OBT ja algväärtuse resistentsus FPV/RTV-le

	48. nädala AAUCMB (n)		
	Kõik isikud	Tundlikkus FPV/RTV-le < 4 mutatsiooni skoorist	ResistentsusFPV/RTV-le ≥ 4 mutatsiooni skoorist
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)
Kõik patsiendid	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Nagu ülaloodud tabel näitab, oli ainult 16 patsienti, kes kandsid algselt vastavalt ANRS skoorile FPV/RTV resistentset viirust. Sellest väikesest alagrupid saadud andmeid, mida analüüsiti edasi GSS alagruppide alusel, tuleb interpreteerida ettevaatusega.

Puuduvad piisavad andmed selleks, et soovitada fosamprenaviiri ja ritonaviiri kasutamist varem intensiivset ravi saanud patsientidel.

Üle 6-aastased lapsed ja noorukid

Fosamprenaviiri tablette ja suukaudset suspensiooni koos ritonaviiri ning NRTI-dega on hinnatud nii varem antiretroviirusravi mittesaanud kui ka varem antiretroviirusravi saanud lastel ja noorukitel. Andmed ravist saadava kasu kohta antud eagrupid pärinevad eelkõige uuringust APV29005, mis on avatud 48-nädalane uuring, milles hinnatakse fosamprenaviiri farmakokineetilist profiili, ohutust ja retroviirusevastast toimet manustamisel koos ritonaviiriga kaks korda ööpäevas varem HIV-1 proteaasi inhibiitoreid saanud ja mittesaanud 2...18-aastastel patsientidel. Alljärgnevalt on esitatud 48-nädalase raviperioodi tulemused.

APV29005 uuringusse kaasati 30 patsienti vanuses 6...11 aastat (enamus sai fosamprenaviiri/ritonaviiri annuses 18/3 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda ööpäevas või täiskasvanute tabletravi skeemi järgi) ja 40 patsienti vanuses 12...18 aastat (enamus sai fosamprenaviiri/ritonaviiri täiskasvanute tabletravi annuses).

Tabel 5. Ravielised tunnused ja efektiivsusnäitajad 48. nädalal uuringu APV29005 ITT(E) populatsioonis

	Patsiendid vanuses 6...11 aastat N=30	Patsiendid vanuses 12...18 aastat N=40
Ravielised tunnused		
ART/PI staatus, n (%)		
Varem ART-ravi mittesaanud	2 (7)	14 (35)
Varem ART-ravi saanud, PI-ravi mittesaanud	8 (27)	12 (30)
Varem PI-ravi saanud	20 (67)	14 (35)
Eelneva ART-ravi keskmine kestus, nädalad		
NRTI	386	409
PI	253	209
Keskmine plasma HIV-1 RNA log ₁₀ koopiat/ml	4,6 (n=29)	4,7
>100 000 koopiat/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Keskmine CD4 rakkude arv/μl	470	250
CD4 arv < 350 rakku/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Efektiivsusnäitajad		
Patsiendid plasma HIV-1 RNA tasemega <400 koopiat/ml, Snapshot analüüs	16 (53%)	25 (63%)
CD4 rakkude arvu keskmine muutus võrreldes ravielsetega (rakkude arv/μl), vaatlusanalüüs	210 (n=21)	140 (n=35)

Esitatud andmeid kinnitas ka täiendav uuring APV20003, milles kasutati aga APV29005 uuringust erinevat annustamisskeemi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast suukaudset manustamist hüdrolüüsitakse fosamprenaviir enne süsteemsesse vereringesse jõudmist kiiresti ja peaaegu täielikult amprenaviiriks ja anorgaaniliseks fosfaadiks. Fosamprenaviiri konversioon amprenaviiriks leiab aset põhiliselt sooleepiteelis.

Pärast Telzir'i ja ritonaviiri koosmanustamist on amprenaviiri farmakokineetilisi omadusi hinnatud tervetel täiskasvanutel ja HIV-infektsiooniga patsientidel ning nende kahe grupi vahel ei ole olulisi erinevusi ilmnenu.

Telzir'i tablettide ja suukaudse suspensiooni tühja kõhuga manustamise järgselt olid amprenaviiri AUC_∞ väärtused ühesugused, suukaudse suspensiooni manustamise järgselt oli amprenaviiri C_{max} 14% kõrgem kui tablettide puhul.

Imendumine

Pärast fosamprenaviiri ühekordse annuse manustamist saabub amprenaviiri maksimaalne kontsentratsioon plasmas umbes 2 tundi pärast manustamist. Fosamprenaviiri AUC väärtused moodustavad üldjuhul alla 1% amprenaviiri vastavatest väärtustest. Fosamprenaviiri absoluutne biosaadavus inimestel ei ole kindlaks tehtud.

Pärast fosamprenaviiri ja amprenaviiri ekvivalentsete annuste korduvat suukaudset manustamist saadi võrreldavad amprenaviiri AUC väärtused; samas olid fosamprenaviiri puhul C_{max} väärtused umbes 30% madalamad ja C_{min} väärtused umbes 28% kõrgemad.

Ritonaviiri manustamisel koos fosamprenaviiriga suureneb amprenaviiri plasma AUC umbes 2 korda ja plasma C_{τ,ss} 4...6 korda võrreldes väärtustega, mis saadi fosamprenaviiri kasutamisel monoterapiana.

Pärast 700 mg fosamprenaviiri ja 100 mg ritonaviiri korduvat suukaudset manustamist kaks korda päevas imendus amprenaviir kiiresti, geomeetiline keskmine (95% CI) püsikontsentratsiooni faasi maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 6,08 (5,38...6,86) µg/ml saabub umbes 1,5 (0,75...5,0) tundi pärast manustamist (t_{max}). Amprenaviiri keskmine püsikontsentratsiooni faasi minimaalne plasmakontsentratsioon (C_{min}) oli 2,12 (1,77...2,54) µg/ml ja AUC_{0-tau} 39,6 (34,5...45,3) h*µg/ml.

Fosamprenaviiri suukaudse suspensiooni manustamisel koos rasvarikka toiduga (967 kcal, 67 g rasvu, 33 g valke, 58 g süsivesikuid) vähenes plasma amprenaviiri $AUC_{0-\infty}$ 28%, C_{max} 46% T_{max} -i saavutamise aeg pikenes 0,72 tundi. Täiskasvanud patsiendid **peavad** suukaudset suspensiooni võtma tühja kõhuga ja **ilma** toiduta. Lapsed ja noorukid peavad fosamprenaviiri suukaudset suspensiooni võtma **koos** toiduga. Annustamissoovitused antud patsientide populatsioonis võtavad arvesse toidu võimalikku mõju ravimi imendumisele (vt lõik 4.2).

Amprenaviiri manustamist koos greipfruudimahlagaga ei seostatud amprenaviiri farmakokineetika kliiniliselt oluliste muutustega.

Jaotumine

Amprenaviiri jaotusruumala pärast Telzir'i manustamist on ligikaudu 430 liitrit (6 l/kg 70 kg kehakaalu puhul), mis näitab suurt jaotusmahtu ja amprenaviiri vaba tungimist süsteemsest vereringest kudedesse. Telzir'i manustamisel koos ritonaviiriga väheneb see väärtus umbes 40% võrra, mis on tõenäoliselt tingitud amprenaviiri biosaadavuse suurenemisest.

In vitro uuringutes oli amprenaviiri seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 90%. Amprenaviir seondub alfa-1-happe glükoproteiini (AAG) ja albumiiniga, kuid tal on suurem afiinsus AAG suhtes. AAG kontsentratsioon väheneb retroviiruste vastase ravi käigus. See muutus viib toimeaine kogukontsentratsiooni vähenemiseni plasmas, kuid seondumata amprenaviiri hulk aktiivse metaboliidi kujul tõenäoliselt ei muutu.

Inimestel tungib amprenaviir tserebrospinaalvedelikku ebaolulistes kogustes. Amprenaviir tungib spermasse, kus selle kontsentratsioon on madalam kui plasmas.

Biotransformatsioon

Pärast suukaudset manustamist hüdrolüüsitakse fosamprenaviir läbi sooleepiteeli imendumisel kiiresti ja peaaegu täielikult amprenaviiriks ja anorgaaniliseks fosfaadiks. Amprenaviir metaboliseerub põhiliselt maksas, alla 1% ravimist eritub muutumatul kujul uriiniga. Metabolism toimub peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi 3A4 vahendusel. Ritonaviir inhibeerib CYP3A4 ja seeläbi amprenaviiri metabolismi, mille tulemuseks on amprenaviiri plasmakontsentratsiooni suurenemine. Ka amprenaviir on CYP3A4 inhibiitor, kuigi vähemal määral kui ritonaviir. Seetõttu peab olema ettevaatlik, kui Telzir'i ja ritonaviiriga samaaegselt manustatakse ravimeid, mis on CYP3A4 indutseerijad, inhibiitorid või substraadid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Eritumine

Pärast Telzir'i manustamist on amprenaviiri poolväärtusaeg 7,7 tundi. Telzir'i manustamisel koos ritonaviiriga pikeneb amprenaviiri poolväärtusaeg 15...22 tunnini. Amprenaviiri eliminatsiooni põhimehhanism hõlmab metabolismi maksas, mille tulemusena eritub alla 1% ravimist muutumatul kujul uriiniga, roojas ei ole amprenaviiri sisaldus määratav. Metaboliidid moodustavad ligikaudu 14% manustatud amprenaviiri annusest uriinis ja umbes 75% roojas.

Patsientide erigrupid

Lapsed

Lastel läbi viidud fosamprenaviiri farmakokineetika uuringus manustati 8 lapsele vanuses 12...18 aastat fosamprenaviiri standardses täiskasvanute tabletravi annuses 700 mg kaks korda ööpäevas (koos ritonaviiriga annuses 100 mg kaks korda ööpäevas). Võrreldes varem uuritud täiskasvanud patsientide populatsiooniga, kes said fosamprenaviiri/ritonaviiri annuses 700/100 mg kaks korda ööpäevas, täheldati 12...18-aastastel patsientidel 20% võrra väiksemat plasma amprenaviiri AUC(0-24) väärtust, 23% väiksemat C_{max} -i väärtust ja 20% väiksemat C_{min} -i väärtust. 6...11-aastastel lastel (n=9), kellele manustati fosamprenaviiri/ritonaviiri annuses 18/3 mg kaks korda ööpäevas, täheldati võrreldes varem uuritud täiskasvanud patsientide populatsiooniga, kes said fosamprenaviiri/ritonaviiri annuses 700/100 mg kaks korda ööpäevas, 26% võrra suuremat plasma AUC(0-24) väärtust, C_{max} -i ja C_{min} -i osas erinevust ei täheldatud.

APV20002 on 48-nädalane II faasi avatud uuring milles hinnati fosamprenaviiri farmakokineetikat, ohutust, talutavust ja retroviirusevastast toimet manustamisel koos või ilma ritonaviiriga(ta) 4 nädala kuni <2-aastastel lastel. Võrreldes varem uuritud täiskasvanud patsientide populatsiooniga, kes said fosamprenaviiri/ritonaviiri annuses 700/100 mg kaks korda ööpäevas, täheldati 5 lapsel vanuses 6...<24 kuud, kes said fosamprenaviiri/ritonaviiri annuses 45/7 mg/kg kaks korda ööpäevas, hoolimata ligikaudu 5 korda suuremast fosamprenaviiri ja ritonaviiri annusest (mg/kg põhjal) umbes 48% võrra väiksemat plasma amprenaviiri AUC(0- τ) väärtust, 26% väiksemat C_{max} -i väärtust ja 29% väiksemat C_{τ} väärtust. Väga väikeste laste (<2-aastased) kohta ei saa annustamissoovitusi esitada ning Telzir'i kasutamine koos ritonaviiriga ei ole antud patsientide populatsioonis soovitatav (vt lõik 4.2).

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole fosamprenaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni farmakokineetikat uuritud.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsiente ei ole eraldi uuritud. Alla 1% amprenaviiri terapeutilisest annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Ritonaviiri renaalne kliirens on samuti ebaoluline; seetõttu peaks neerukahjustuse mõju amprenaviiri ja ritonaviiri eliminatsioonile olema minimaalne.

Maksakahjustus

Fosamprenaviir konverteerub inimese organismis amprenaviiriks. Amprenaviiri ja ritonaviiri eliminatsiooni põhimehhanism on metabolism maksas.

Plasma amprenaviiri farmakokineetikat hinnati 14-päevases korduvate annuste uuringus kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel, kes said fosamprenaviiri koos ritonaviiriga ning keda võrreldi normaalse maksafunktsiooniga kontrollisikutega.

Kerge maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh skoor 5...6), kes said fosamprenaviiri 700 mg kaks korda ööpäevas koos vähendatud annustamissagedusega ritonaviiriga 100 mg üks kord ööpäevas, oli veidi kõrgem plasma amprenaviiri C_{max} (17%), veidi suurem plasma amprenaviiri AUC(0-12) (22%), sarnased plasma kogu amprenaviiri C₁₂ väärtused ja ligikaudu 117% suuremad plasma seondumata amprenaviiri C₁₂ väärtused normaalse maksafunktsiooniga isikutega võrreldes, kes said tavaannustes fosamprenaviiri / ritonaviiri 700 mg/100 mg kaks korda ööpäevas.

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh skoor 7...9) olid vähendatud annuses fosamprenaviiri (450 mg kaks korda ööpäevas) koos vähendatud annustamissagedusega ritonaviiriga (100 mg üks kord ööpäevas) manustamisel plasma amprenaviiri C_{max} ja AUC(0-12) sarnased, kuid plasma kogu amprenaviiri C₁₂ väärtused olid ligikaudu 35% madamad ja plasma seondumata

amprenaviiri C12 väärtused ligikaudu 88% suuremad kui normaalse maksafunktsiooniga isikutel, kes said tavaannustes fosamprenaviiri / ritonaviiri 700 mg/100 mg kaks korda ööpäevas. Arvutuslikud ekspositsiooni väärtused põhinevad mõõduka maksakahjustusega isikutele 300 mg kaks korda ööpäevas fosamprenaviiri ja 100 mg üks kord ööpäevas ritonaviiri manustamise järgselt täheldatud andmete ekstrapolatsioonil.

Raske maksakahjustusega isikutel (Child-Pugh skoor 10...13), kes said fosamprenaviiri vähendatud annuses 300 mg kaks korda ööpäevas koos vähendatud annustamissagedusega ritonaviiriga 100 mg üks kord ööpäevas, olid amprenaviiri C_{max} 19% ja AUC(0-12) 23% ning C12 väärtused 38% madalamad (kuid sarnased plasma seondumata amprenaviiri C12 väärtused) kui normaalse maksafunktsiooniga isikutel, kes said fosamprenaviiri ja ritonaviiri tavaannustes 700 mg / 100 mg kaks korda ööpäevas. Hoolimata ritonaviiri annustamissageduse vähendamisest olid raske maksakahjustusega isikutel ritonaviiri C_{max} 64%, AUC(0-24) 40% ja C12 38% kõrgemad kui normaalse maksafunktsiooniga isikutel, kes said fosamprenaviiri ja ritonaviiri tavaannustes 700 mg / 100 mg kaks korda ööpäevas.

Fosamprenaviir koos ritonaviiriga oli kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel üldiselt hästi talutav ning nende raviskeemide kasutamisel oli kõrvaltoimete ja kliinilis-laboratoorsete näitajate profiil sarnane sellega, mida täheldati normaalse maksafunktsiooniga HIV-1 nakkusega isikutel eelnevalt läbi viidud uuringutes.

Rasedus

Amprenaviiri (APV) farmakokineetikat uuriti rasedatel naistel, kes said FPV/RTV-ravi 700/100 mg kaks korda ööpäevas raseduse teisel trimestril (n=6) või kolmandal trimestril (n=9) ja pärast sünnitust. Raseduse ajal oli APV ekspositsioon 25...35% väiksem. APV geomeetrilised keskmised (95% CI) ja Ctau väärtused olid 1,31 (0,97; 1,77), 1,34 (0,95; 1,89) ja 2,03 (1,46; 2,83) µg/ml vastavalt teisel trimestril, kolmandal trimestril ja pärast sünnitust ning jäid samu FPV/RTV-d sisaldavaid raviskeeme saanud mitterasedatel patsientidel täheldatud väärtuste vahemikku.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisus oli sarnane amprenaviirile ja ilmnes amprenaviiri plasmakontsentratsioonide juures, mis olid madalamad kui pärast fosamprenaviiri ja ritonaviiri soovitatud annuste kasutamist saavutatud plasmakontsentratsioonid.

Kroonilise toksilisuse uuringutes täiskasvanud rottide ja koertega põhjustas fosamprenaviir seedetrakti häireid (suurenenud süljeeritus, oksendamine ja pehme kuni vedel väljaheide) ja maksamuutusi (maksakaalu suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja mikroskoopilised muutused, sh hepatotsüütide nekroos). Manustamisel noorematele loomadele ei täheldatud vanemate loomadega võrreldes suuremat toksilisust, ent annuse ja toime vaheline seos oli järsem.

Rottidega läbi viidud fosamprenaviiri reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei ilmnenud mõju isasloomade viljakusele. Emasloomadel vähenes suure annuse kasutamisel tiine emaka kaal (0...16%), arvatavasti munasarja kollaskehade ja emaka implantatsioonikohtade arvu vähenemise tõttu. Tiinetel rottidel ja küülikutel ei täheldatud olulisi toimeid embrüo-loote arengule. Samas suurenes abortide arv. Küülikutel oli suurte annuste kasutamisel süsteemne kontsentratsioon vaid 0,3 korda suurem plasmakontsentratsioonist inimesel pärast maksimaalse soovitatud annuse manustamist ja siiani ei ole fosamprenaviiri arengutoksilisus täielikult kindlaks tehtud. Rotipoegadel, kes puutusid fosamprenaviiriga kokku nii pre- kui postnataalselt, ilmnesid füüsilise ja funktsionaalse arengu häired ning kasvupeetus. Vähenes rotipoegade elulemus. Lisaks täheldati implantatsioonikohtade arvu vähenemist pesakonna kohta ja gestatsiooniaja pikenemist, kui järglased paaritusid pärast küpsuse saavutamist.

Fosamprenaviir ei olnud in vivo ja in vitro testides mutageenne ega genotoksiline. Pikaajalistes kartsinogeensuse uuringutes, kus fosamprenaviiri manustati hiirtele ja rottidele, täheldati

hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide esinemissageduse suurenemist hiirtel ravimi ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 0,1...0,3 korda suuremad vastavatest väärtustest 700 mg fosamprenaviiri pluss 100 mg ritonaviiri kaks korda päevas saanud inimestel, ning hepatotsellulaarsete adenoomide ja kilpnäärme follikulaarsete adenoomide esinemissageduse suurenemist rottidel ravimi ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 0,3...0,6 korda suuremad vastavatest väärtustest 700 mg fosamprenaviiri pluss 100 mg ritonaviiri kaks korda päevas saanud inimestel. Närilistel täheldatud hepatotsellulaarsete leidude tähtsus inimestele ei ole selge; samas ei ole kliinilistest uuringutest või ravimi müügiletuleku järgselt saadud andmeid, mis näitaksid nende leidude kliinilist tähtsust. Rottidega läbi viidud fosamprenaviiri kroonilise toksilisuse uuringutes ilmnenud leiud ühtisid maksaensüümide induktsiooniga, mis soodustab kilpnäärmekasvajate teket rottidel. Kilpnäärmekasvajate teket soodustav toime loetakse liigispetsiifiliseks. Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata. Ainult isastel rottidel täheldati interstitsiaalsete rakkude hüperplaasia sagenemist ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 0,5 korda suuremad kui inimestel, ning emastel rottidel endomeetriumi adenokartsinoomi esinemissageduse suurenemist ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 1,1 korda suuremad kui inimestel. Endomeetriumi leidude esinemissagedus oli veidi suurem kui kontrollgrupis, kuid jäi emastel rottidel täheldatava üldise esinemissageduse piiridesse. Endomeetriumi adenokartsinoomide tähtsus inimestele ei ole selge; samas ei ole kliinilistest uuringutest või ravimi müügiletuleku järgselt saadud andmeid, mis näitaksid nende leidude kliinilist tähtsust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüpromelloos
Sukraloos
Propüleenglükool
Metüülparahüdroksübensoaat (E218)
Propüülparahüdroksübensoaat (E216)
Polüsorbaat 80
Kaltsiumkloriidihüdraat
Kunstlik viinamarja närimiskummi maitseisand
Looduslik piparmündi maitseisand
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.
Kõlblik 28 päeva pärast esmakordset avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte hoida sügavkülmas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lastekindla polüpropüleenkorgiga HDPE pudel, mis sisaldab 225 ml suukaudset suspensiooni. Pakend sisaldab ka polüetüleenist süstla adapterit ja 10 ml suukaudse annustamise süstalt, mis koosneb polüpropüleensilindrist (ml gradeeringuga) ja polüetüleenkolvist.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/282/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.juuli 2004
Müügiloa uuendamise kuupäev: 15. mai 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Õhukese polümeerikatttega tabletid

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

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

Suukaudne suspensioon

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

või

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

või

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamine jäävad samasse ajavahemikku, tuleb need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

TABLETTIDE VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Telzir 700 mg kaetud tabletid
Fosamprenaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kaetud tablett sisaldab 700 mg fosamprenaviiri fosamprenaviirkaltsiumina (vastab ligikaudu 600 mg amprenaviirile).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/282/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

telzir 700 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

<Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

TABLETTIDE PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Telzir 700 mg kaetud tabletid
Fosamprenaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Kaetud tablett sisaldab 700 mg fosamprenaviiri fosamprenaviirkaltsiumina (vastab ligikaudu 600 mg amprenaviirile).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/282/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kasutatakse ainult välispakendil

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SUUKAUDSE SUSPENSIOONI VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Telzir 50 mg/ml suukaudne suspensioon
Fosamprenaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Suukaudse suspensiooni 1 ml sisaldab 50 mg fosamprenaviiri fosamprenaviirkaltsiumina (vastab ligikaudu 43 mg amprenaviirile).

3. ABIAINED

Preparaat sisaldab ka säilitusaineid:
metüülparahüdroksübensoati (E218) ja propüülparahüdroksübensoati (E216), täpsem informatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pudel 225 ml suukaudse suspensiooniga

Pakendis on ka 10 ml skaalajaotusega annustamissüstal ja adapter

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Enne kasutamist pudelit korralikult loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

Kõlblik 28 päeva pärast esmakordset avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida sügavkülmas.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/282/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

telzir 50 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

<Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SUUKAUDSE SUSPENSIOONI PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Telzir 50 mg/ml suukaudne suspensioon
Fosamprenaviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Suukaudse suspensiooni 1 ml sisaldab 50 mg fosamprenaviiri fosamprenaviirkaltsiumina (vastab ligikaudu 43 mg amprenaviirile).

3. ABIAINED

Preparaat sisaldab ka säilitusaineid:
metüülparahüdrosübensoaati (E218) ja propüülparahüdrosübensoaati (E216), täpsem informatsioon vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

225 ml suukaudset suspensiooni

Pakendis on ka 10 ml skaalajaotusega annustamissüstal ja adapter

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Enne kasutamist pudelit korralikult loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

Kõlblik 28 päeva pärast esmakordset avamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte hoida sügavkülmas.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/04/282/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kasutatakse ainult välispakendil

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Telzir 700 mg kaetud tabletid

Fosamprenaviir

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- **Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.**

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Telzir ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Telzir'i võtmist
3. Kuidas Telzir'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Telzir'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Telzir ja milleks seda kasutatakse

Telzir'i kasutatakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viiruse) infektsiooni raviks.

Telzir on sellist tüüpi ravim, mida nimetatakse retroviirusevastaseks ravimiks. Seda võetakse koos ühe teise ravimi, väikeses annuses ritonaviiriga, mis suurendab Telzir'i sisaldust veres. Telzir kuulub retroviirusevastaste ravimite rühma, mida nimetatakse *proteaasi inhibiitoriteks*. Proteaas on HIV poolt toodetav ensüüm, mis võimaldab viirusel valgetes verelibledes (*CD4-rakkudes*) paljuneda. Takistades proteaasi toimet, peatab Telzir HIV paljunemise ja CD4-rakkude edasise nakatamise.

Telzir'i koos väikeses annuses ritonaviiriga kasutatakse kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega („kombinatsioonravi”) HIV-ga nakatunud täiskasvanute, noorukite ja üle 6-aastaste laste raviks.

HIV võib muutuda resistentseks HIV-vastaste ravimite suhtes. Selle vältimiseks ning haiguse süvenemise peatamiseks on väga tähtis võtta kõiki ravimeid täpselt ettekirjutuste järgi.

Telzir ei takista HIV levikut. HIV-infektsioon levib seksuaalkontakti kaudu nakatunud isikuga või nakatunud verega (näiteks nõelte jagamisel).

2. Mida on vaja teada enne Telzir'i võtmist

Telzir'i kasutatakse koos väikeses annuses ritonaviiri ja teiste retroviirusevastaste ravimitega. Seetõttu on tähtis hoolega läbi lugeda kõigi nende ravimite pakendi infolehed. Kui teil on täiendavaid küsimusi ritonaviiri või teiste määratud ravimite kohta, palun pöörduge arsti või apteekri poole.

Ärge võtke Telzir'i:

- **kui olete** fosamprenaviiri, amprenaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) või ritonaviiri suhtes **allergiline**.
- **kui te kasutate mõnda nendest ravimitest:**
 - alfusosiin (kasutatakse **eesnäärmehaiguse** raviks)
 - astemisool või terfenadiin (kasutatakse sageli **allergianähtude** raviks – need ravimid võivad olla müügil ilma retseptita)

- pimosiid (kasutatakse **skisofreenia** raviks)
- kvetiapiin (kasutatakse **skisofreenia**, **bipolaarse häire** ja **depressiooni** raviks)
- tsisapriid (kasutatakse **seedehäirete** raviks)
- ergotamiini derivaadid (kasutatakse **peavalu** raviks)
- rifampitsiin (kasutatakse **tuberkuloosi** raviks)
- amiodaroon, kinidiin, flekainiid ja propafenoon (**südameravimid**)
- bepridiil (kasutatakse **kõrgvererõhu** raviks)
- suukaudne midasolaam või suukaudne triasolaam (kasutatakse **ärevuse** raviks)
- naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid
- lovastatiin, simvastatiin (kasutatakse **kolesterooli** alandamiseks)
- sildenafil, kui seda kasutatakse **pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni** (kopsuveresoonte haiguse) raviks
- paritapreviir (kasutatakse C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks).

→ **Öelge oma arstile, kui midagi eelnevalt loetletust kehtib teie kohta.**

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Telzir

Enne Telzir'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- **Kui teil on teadaolev allergia sulfoonamiidi sisaldavate ravimite suhtes.** Te võite olla allergiline ka Telzir'i suhtes.
- **Kui teil on maksahaigus.** Teie arst võib maksakahjustuse raskusest lähtuvalt vähendada Telzir'i ja ritonaviiri annust. Teid jälgitakse Telzir'i võtmise ajal. Kui teie maksahaigus süveneb, võib olla vaja Telzir'i võtmine ajutiselt või püsivalt lõpetada. Kombinatsioonravi saavatel B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk tõsiste maksaprobleemide tekkeks.
- **Kui teil on hemofiilia.** Proteaasi inhibiitorite (nagu Telzir) võtmise ajal võivad verejooksud sagedana. Selle põhjus on teadmata. Verejooksu korral võite vajada hüübimisfaktori VIII täiendavat manustamist.
- **Kui teil on suhkurtõbi.** Mõnedel retroviirusevastaseid ravimeid, sealhulgas proteaasi inhibiitoreid kasutataval patsientidel on kirjeldatud veresuhkru taseme tõusu ja suhkurtõve süvenemist. Mõnedel inimestel on suhkurtõbi tekkinud ka nende ravimite võtmise ajal.
- Kui te võtate ükskõik milliseid teisi ravimeid. Vt lõik „Muud ravimid ja Telzir“.

→ **Öelge oma arstile, kui midagi eelnevalt loetletust kehtib teie kohta.** Te vajate ravimi võtmise ajal täiendavat jälgimist, sealhulgas vereanalüüse.

Arst kontrollib teie veresuhkru taset enne Telzir-ravi alustamist ja ravi ajal.

Pidage silmas tähtsaid sümptomeid

Mõnedel HIV-vastaseid ravimeid võtvatel inimestel võivad tekkida muud haigusseisundid, mis võivad olla tõsised. Nendeks on:

- eelnevate infektsioonide ägenemine
- keha kuju muutused
- luuprobleemid.

Te peate teadma tähtsaid sümptomeid, millele Telzir'i võtmise ajal tähelepanu pöörata.

Palun lugege selle infolehe lõigus 4 sisalduvat informatsiooni „HIV-vastase kombinatsioonravi muud kõrvaltoimed“. Kui teil on küsimusi selle informatsiooni või nõuannete kohta:

→ **Rääkige oma arstiga.**

Teil võib tekkida nahalööve. Te võite sellele vaatamata jätkata Telzir'i võtmist. Selle raviks võib kasutada allergiavastaseid ravimeid. Harva võib nahalööve olla tõsine (*Stevens-Johnsoni sündroom*). Sellisel juhul tuleb Telzir'i võtmine otsekohe lõpetada ning seda ei tohi enam kunagi uuesti kasutada.

Kaitske teisi inimesi.

HIV infektsioon levib sugulisel teel, kui ollakse kontaktis kellegagi, kellel on infektsioon, või nakatatud verega vereülekanne kaudu (näiteks jagades kellegagi süstlanõelu). Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusevastane ravi vähendab seda riski.

Arutage oma arstiga milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

Muud ravimid ja Telzir

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid – siia kuuluvad ka taimsed ravimid või ilma retseptita ostetud ravimid. Teie arst otsustab, kas neid ravimeid tohib võtta koos Telzir'i ja ritonaviiriga. See on **väga tähtis**, kuna Telzir ja ritonaviir võivad viia teiste ravimite toime tugevnemise või nõrgenemiseni. See võib mõnikord põhjustada raskeid haigusseisundeid.

Teatud ravimeid ei tohi võtta koos Telzir'iga. Need ravimid on loetletud selle infolehe lõigu 2 alguses „Ärge võtke Telzir'i“ all.

Järgmisi ravimeid ei soovitata kasutada koos Telzir'i/ritonaviiriga:

- ketokonasool ja itrakonasool annustes üle 200 mg ööpäevas (kasutatakse **seennakkuste** raviks)
- rifabutiini (**antibiootikum**) annused üle 150 mg ülepäeviti
- süstitav lidokaiin
- halofantriin (kasutatakse **malaaria** raviks)
- sildenafil, vardenafiil ja tadalafil (kasutatakse **erektsioonihäirete** raviks)
- atorvastatiini annused üle 20 mg ööpäevas (kasutatakse **kolesteroolisisalduse langetamiseks**)
- flutikasoonpropionaat ja sarnased ravimid, mida kasutatakse **astma** raviks, kui see ei ole hädavajalik. Antud juhul on vajalik hoolikas jälgimine.
- lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsioon (kasutatakse **HIV nakkuse** raviks)
- raltegraviir (kasutatakse **HIV nakkuse** raviks)
- telapreviir, botsepreviir, simepreviir, daklatasviir (kasutatakse **C-hepatiidi viirusnakkuse** raviks)
- maravirok (kasutatakse **HIV nakkuse** raviks)

Teid jälgitakse hoolikalt, kui te võtate järgmisi ravimeid koos Telzir'i/ritonaviiriga:

- atorvastatiin kuni 20 mg ööpäevas (kasutatakse **kolesteroolisisalduse langetamiseks**)
- karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin (kasutatakse **epilepsia** raviks)
- tsüklosporiin, rapamütsiin, takroliimus (kasutatakse **immuunsüsteemi pärssimiseks**)
- dolutegraviir (kasutatakse **HIV-nakkuse** raviks)
- desipramiin, nortriptüliin, paroksetiin ja sarnased ravimid (kasutatakse **depressiooni** raviks)
- varfariin ja teised **verehüübimise vastased** ravimid
- süstitav midasolaam (kasutatakse **ärevuse** raviks)
- klaritromütsiin, erütromütsiin (**antibiootikumid**)
- metadoon (**heroini asendusaine**)

Teie Telzir'i annus võib vajada muutmist, kui te võtate

- etraviriini (kasutatakse **HIV infektsiooni** raviks)

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Telzir'i ja ritonaviiri kasutamine koos rasestumisvastaste tablettidega võib olla kahjulik maksale ja vähendada suukaudsete rasestumisvastaste tablettide tõhusust.

→ **Kasutage muid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, näiteks kondoomi.**

Ei ole läbi viidud uuringuid Telzir'i/ritonaviiri kasutamise kohta koos muu hormoonraviga, näiteks hormoonasendusraviga (HAR).

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda:

→ **Pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.**

Imetamine

HIV-positiivsed naised ei tohi oma lapsi rinnaga toita, sest HIV võib rinnapiimaga lapsele üle kanduda. Ei ole teada, kas Telzir'i koostisosad võivad erituda ka rinnapiima. Kui te toidate last rinnaga või plaanite seda teha:

→ Pidage otsekohe nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Telzir võib põhjustada peeringlust ja muid kõrvaltoimed, mis võivad vähendada tähelepanuvõimet.

→ Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te ei tunne ennast hästi.

Olge regulaarselt ühenduses oma arstiga

Telzir aitab teie haigust kontrolli all hoida, kuid ei ravi teid HIV-nakkusest terveks. Te peate seda võtma iga päev, et takistada haiguse süvenemist. Teil võivad sellele vaatamata tekkida teised HIV-infektsiooniga seotud nakkused ja haigused.

→ **Olge kontaktis oma arstiga ning ärge lõpetage Telzir'i võtmist ilma arstiga nõu pidamata.**

3. Kuidas Telzir'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Väga tähtis on võtta iga päev sisse arsti poolt määratud Telzir'i ja ritonaviiri ööpäevane **täisannus**. **Ärge võtke** soovitatust suuremat annust. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Neelake tabletid tervelt koos vee või mõne muu joogiga. Telzir'i tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Telzir on saadaval ka vedelikuna (suukaudse suspensioonina) inimeste jaoks, kes ei ole võimelised tablette neelama. (Lugege Telzir'i suukaudse suspensiooni pakendi infolehest juhiseid selle kohta, kas võtta seda koos toiduga või ilma).

Täiskasvanud

Soovitatav annus on **üks 700 mg Telzir'i tablett kaks korda päevas** koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda päevas.

Lapsed alates 6. eluaastast kehakaaluga vähemalt 39 kg

Lapsed võivad võtta täiskasvanu annuse (**üks 700 mg Telzir'i tablett kaks korda päevas**) koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda päevas, kui nad on võimelised tablette tervelt neelama.

Lapsed alates 6. eluaastast kehakaaluga alla 39 kg

Kasutada Telzir'i suukaudset suspensiooni.

Maksahaigusega täiskasvanud

Kui teil on kerge maksahaigus, on annus **üks Telzir'i tablett (700 mg) kaks korda päevas** koos 100 mg ritonaviiriga **ainult üks kord päevas**. Kui teil on keskmise raskusega või raske maksahaigus, tuleb Telzir'i annust vähendada. Telzir'i tablettide annust ei saa korrigeerida. Te peate võtma Telzir'i suukaudset suspensiooni.

Kui te võtate Telzir'i rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud Telzir'i rohkem kui ette nähtud:

→ **Võtke nõu küsimiseks otsekohe ühendust oma arsti või apteekriga.**

Kui te unustate Telzir'i võtta

Kui te unustate Telzir'i annuse võtmata, tehke seda niipea kui meelde tuleb ning seejärel jätkake ravi nagu tavaliselt. **Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.**

Ärge lõpetage Telzir'i võtmist ilma arstiga nõu pidamata

Võtke Telzir'i senikaua, kui arst soovib. Ärge lõpetage ravimi võtmist enne, kui arst seda soovib.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. HIV-infektsiooni ravimisel võib olla raske öelda, kas kõrvaltoimed on tingitud Telzir'ist, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest või HIV-infektsioonist. Seetõttu on väga tähtis, et **te informeeriksite arsti kõigest oma tervisliku seisundi muutustest.**

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel inimesel 10st:**

- Kõhulahtisus
- *Kolesterooli* (teatud tüüpi vererasva) taseme tõus veres.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 10st:**

- *Triglütseriidide* (teatud tüüpi vererasvade) sisalduse suurenemine veres. *Iiveldus või oksendamine*, kõhuvalu, vedel iste
- Nahalööbed (punetavad, ümbritsevast nahapinnast kõrgemad või sügelevad) – kui nahalööve on tõsine, võib olla vaja selle ravimi võtmise lõpetada
- Peavalu, pearinglus
- Väsimus
- Maksaensüümide (*transaminaaside*) aktiivsuse suurenemine, kõhunäärme poolt toodetava ensüümi *lipaasi* aktiivsuse suurenemine.
- Huulte ja suu kihelus või tuimus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 100st:**

- Näo, huulte ja keele turse (*angioödeem*).

Harva esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 1000st:**

- Tõsine või eluohtlik nahareaktsioon (*Stevens-Johnsoni sündroom*).

Teil võivad tekkida lihaspõrbleemid

Kirjeldataud on lihasvalu, lihaste hellust või nõrkust, eriti kui retroviirusevastane ravi sisaldab proteaasi inhibiitoreid ja nukleosiidi analooge. Harva on need lihaskahjustused olnud tõsised (*rabdomioliis*).

Kui te märkate lihaspõrbleeme:

→ **Rääkige oma arstiga.**

Hemofiiliaga patsientidel võivad sagedamini tekkida verejooksud

A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on proteaasi inhibiitorite võtmise ajal kirjeldatud verejooksude sagedamist.

Kui see peaks juhtuma:

→ **Võtke otsekohe ühendust oma arstiga.**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime

→ **Pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.**

HIV-vastase kombinatsioonravi muud kõrvaltoimed

Eelnevad infektsioonid võivad ägeneda

Kaugelearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel on nõrgenenud immuunsüsteem ning neil tekivad suurema tõenäosusega tõsised nakkused (oportunistlikud infektsioonid). Ravi alustamise järgselt võivad eelnevad varjatud infektsioonid ägeneda, põhjustades põletikunähte. Need sümptomid on arvatavasti tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, mistõttu hakkab organism nende infektsioonide vastu võitlema.

Kui te alustate HIV-nakkuse raviks kasutatavate ravimite võtmist, võivad lisaks oportunistlikele infektsioonidele tekkida ka autoimmuunsed häired (haigusseisund, mis tekib siis, kui immuunsüsteem ründab organismi terveid kudesid). Autoimmuunsed häired võivad tekkida mitu kuud pärast ravi algust. Kui te märkate infektsiooninähtusid või muid sümptomeid, näiteks lihaskramppe, kätes ja jalgades algavat nõrkust, mis liigub edasi kehatüve poole, südamepekslemist, värisemist või hüperaktiivsust, palun teavitage sellest otsekohe oma arsti, et saada vajalikku ravi.

Kui teil tekivad Telzir'i võtmise ajal infektsiooni- või põletikunähud:

→ Teavitage sellest otsekohe oma arsti. Ärge võtke teisi ravimeid infektsiooni vastu ilma arstiga nõu pidamata.

Teil võivad tekkida probleemid luudega

Mõnedel HIV-vastast kombinatsioonravi saavatel inimestel areneb luuhaigus nimega *osteonekroos*. Selle haiguse puhul kärbub osa luukoest luu vähenenud verevarustuse tõttu.

See haigus võib tekkida suurema tõenäosusega juhul:

- kui on saadud pikaajalist kombinatsioonravi
- kui samaaegselt kasutatakse põletikuvastase toimega ravimeid kortikosteroide
- kui tarvitatakse alkoholi
- kui immuunsüsteem on väga nõrk
- kui patsient on ülekaaluline.

Sümptomid, millele tähelepanu pöörata, on järgmised:

- liigeste jäikus
- valud (eriti puusas, põlves või õlas)
- liikumisraskused.

Kui te märkate mõnda neist sümptomitest:

→ Rääkige oma arstiga.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Telzir'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil.

Telzir ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Telzir sisaldab

- **Toimeaine on fosamprenaviir.** Üks tablett sisaldab 700 mg fosamprenaviiri fosamprenaviirkaltsiumina (vastab ligikaudu 600 mg amprenaviirile).
- Abiained on mikrokristalne tselluloos, kroskarmelloosnaatrium, povidoon K30, magneesiumstearaat, veevaba kolloidne ränidioksiid, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), glütserooltriatsetaat, punane raudoksiid (E172).

Kuidas Telzir välja näeb ja pakendi sisu

Telzir on plastpudelites, mis sisaldavad 60 kaetud tabletti. Tabletid on kapslikujulised, kaksikkumerad, roosat värvi ja nende ühele küljele on märgitud „GXLL7“.

Telzir on saadaval ka suukaudse suspensioonina patsientidele, kes ei ole võimelised tablette neelama.

Müügiloa hoidja ja tootja

Tootja

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Ühendkuningriik

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

Müügiloa hoidja

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viihealthcare.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viihealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viihealthcare.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viihealthcare.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal,
LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viihealthcare.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@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 Ltd

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Infoleht on viimati uuendatudTäpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Telzir 50 mg/ml suukaudne suspensioon

Fosamprenaviir

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- **Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.**

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Telzir ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Telzir'i võtmist
3. Kuidas Telzir'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Telzir'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Telzir ja milleks seda kasutatakse

Telzir'i kasutatakse HIV (inimese immuunpuudulikkuse viiruse) infektsiooni raviks.

Telzir on sellist tüüpi ravim, mida nimetatakse retroviirusevastaseks ravimiks. Seda võetakse koos ühe teise ravimi, väikeses annuses ritonaviiriga, mis suurendab Telzir'i sisaldust veres. Telzir kuulub retroviirusevastaste ravimite rühma, mida nimetatakse *proteaaasi inhibiitoriteks*. Proteaas on HIV poolt toodetav ensüüm, mis võimaldab viirusel valgetes verelibledes (*CD4-rakkudes*) paljuneda. Takistades proteaasi toimet, peatab Telzir HIV paljunemise ja CD4-rakkude edasise nakatamise.

Telzir'i koos väikeses annuses ritonaviiriga kasutatakse kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega („kombinatsioonravi”) HIV-ga nakatunud täiskasvanute, noorukite ja üle 6-aastaste laste raviks.

Telzir võib muutuda resistentseks HIV-vastaste ravimite suhtes. Selle vältimiseks ning haiguse süvenemise peatamiseks on väga tähtis võtta kõiki ravimeid täpselt ettekirjutuste järgi.

Telzir ei takista HIV levikut. HIV-infektsioon levib seksuaalkontakti kaudu nakatunud isikuga või nakatunud verega (näiteks nõelte jagamisel).

2. Mida on vaja teada enne Telzir'i võtmist

Telzir'i kasutatakse koos väikeses annuses ritonaviiri ja teiste retroviirusevastaste ravimitega. Seetõttu on tähtis hoolega läbi lugeda kõigi nende ravimite pakendi infolehed. Kui teil on täiendavaid küsimusi ritonaviiri või teiste määratud ravimite kohta, palun pöörduge arsti või apteekri poole.

Ärge võtke Telzir'i:

- **kui olete** fosamprenaviiri, amprenaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) või ritonaviiri suhtes **allergiline**.
- **kui te kasutate mõnda nendest ravimitest:**
 - alfusosiin (kasutatakse **eesnäärmehaiguse** raviks)

- astemisool või terfenadiin (kasutatakse sageli **allergianähtude** raviks – need ravimid võivad olla müügil ilma retseptita)
- pimosiid (kasutatakse **skisofreenia** raviks)
- kvetiapiin (kasutatakse **skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni** raviks)
- tsisapriid (kasutatakse **seedehäirete** raviks)
- ergotamiini derivaadid (kasutatakse **peavalu** raviks)
- rifampitsiin (kasutatakse **tuberkuloosi** raviks)
- amiodaroon, kinidiin, flekainiid ja propafenoon (**südameravimid**)
- bepridiil (kasutatakse **kõrgvererõhu** raviks)
- suukaudne midasolaam või suukaudne triasolaam (kasutatakse **ärevuse** raviks)
- naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid
- lovastatiin, simvastatiin (kasutatakse **kolesterooli** raviks)
- sildenafil, kui seda kasutatakse **pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni** (kopsuveresoonte haiguse) raviks
- paritapreviir (kasutatakse C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks).

→ **Öelge oma arstile, kui midagi eelnevalt loetletust kehtib teie kohta.**

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Telzir

Enne Telzir'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- **Kui teil on teadaolev allergia sulfoonamiidi sisaldavate ravimite suhtes.** Te võite olla allergiline ka Telzir'i suhtes.
- **Kui teil on maksahaigus.** Teie arst võib maksakahjustuse raskusest lähtuvalt vähendada Telzir'i ja ritonaviiri annust. Teid jälgitakse Telzir'i võtmise ajal. Kui teie maksahaigus süveneb, võib olla vaja Telzir'i võtmine ajutiselt või püsivalt lõpetada. Kombinatsioonravi saavatel B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk tõsiste maksaprobleemide tekkeks.
- **Kui teil on hemofiilia.** Proteaasi inhibiitorite (nagu Telzir) võtmise ajal võivad verejooksud sagedana. Selle põhjus on teadmata. Verejooksu korral võite vajada hüübimisfaktori VIII täiendavat manustamist.
- **Kui teil on suhkurtõbi.** Mõnedel retroviirusevastaseid ravimeid, sealhulgas proteaasi inhibiitoreid kasutatavatel patsientidel on kirjeldatud veresuhkru taseme tõusu ja suhkurtõve süvenemist. Mõnedel inimestel on suhkurtõbi tekkinud ka nende ravimite võtmise ajal.
- Kui te võtate ükskõik milliseid teisi ravimeid. Vt lõik „Muud ravimid ja Telzir“.

→ **Öelge oma arstile, kui midagi eelnevalt loetletust kehtib teie kohta.** Te vajate ravimi võtmise ajal täiendavat jälgimist, sealhulgas vereanalüüse.

Arst kontrollib teie veresuhkru taset enne Telzir-ravi alustamist ja ravi ajal.

Pidage silmas tähtsaid sümptomeid

Mõnedel HIV-vastaseid ravimeid võtvatel inimestel võivad tekkida muud haigusseisundid, mis võivad olla tõsised. Nendeks on:

- eelnevate infektsioonide ägenemine
- keha kuju muutused
- luuprobleemid.

Te peate teadma tähtsaid sümptomeid, millele Telzir'i võtmise ajal tähelepanu pöörata.

Palun lugege selle infolehe lõigus 4 sisalduvat informatsiooni „HIV-vastase kombinatsioonravi muud kõrvaltoimed“. Kui teil on küsimusi selle informatsiooni või nõuannete kohta:

→ **Rääkige oma arstiga.**

Teil võib tekkida nahalööve.

Te võite sellele vaatamata jätkata Telzir'i võtmist. Selle raviks võib kasutada allergiavastaseid ravimeid. Harva võib nahalööve olla tõsine (*Stevens-Johnsoni sündroom*). Sellisel juhul tuleb Telzir'i võtmine otsekohe lõpetada ning seda ei tohi enam kunagi uuesti kasutada.

Kaitske teisi inimesi

HIV infektsioon levib sugulisel teel, kui ollakse kontaktis kellegagi, kellel on infektsioon, või nakatatud verega vereülekanne kaudu (näiteks jagades kellegagi süstlanõelu). Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV-nakkust edasi anda, kuigi efektiivne retroviirusevastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

Muud ravimid ja Telzir

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid – siia kuuluvad ka taimsed ravimid või ilma retseptita ostetud ravimid.

Teie arst otsustab, kas neid ravimeid tohib võtta koos Telzir'i ja ritonaviiriga. See on **väga tähtis**, kuna Telzir ja ritonaviir võivad viia teiste ravimite toime tugevnemise või nõrgenemiseni. See võib mõnikord põhjustada raskeid haigusseisundeid.

Teatud ravimeid ei tohi võtta koos Telzir'iga. Need ravimid on loetletud selle infolehe lõigu 2 alguses „Ärge võtke Telzir'i“ all.

Järgmisi ravimeid ei soovitata kasutada koos Telzir'i/ritonaviiriga:

- ketokonasool ja itrakonasool annustes üle 200 mg ööpäevas (kasutatakse **seennakkuste** raviks)
- rifabutiini (**antibiootikum**) annused üle 150 mg ülepäeviti
- süstitav lidokaiin
- halofantriin (kasutatakse **malaaria** raviks)
- sildenafiliil, vardenafiil ja tadalafil (kasutatakse **erektiioonihäirete** raviks)
- atorvastatiini annused üle 20 mg ööpäevas (kasutatakse **kolesteroolisisalduse langetamiseks**)
- flutikasoonpropionaat ja sarnased ravimid, mida kasutatakse **astma** raviks, kui see ei ole hädavajalik. Antud juhul on vajalik hoolikas jälgimine.
- lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsioon (kasutatakse **HIV nakkuse** raviks)
- raltegraviir (kasutatakse **HIV nakkuse** raviks)
- telapreviir, botsepreviir, simepreviir, daklatasviir (kasutatakse **C-hepatiidi viirusnakkuse** raviks)
- maravirok (kasutatakse **HIV nakkuse** raviks)

Teid jälgitakse hoolikalt, kui te võtate järgmisi ravimeid koos Telzir'i/ritonaviiriga:

- atorvastatiin kuni 20 mg ööpäevas (kasutatakse **kolesteroolisisalduse langetamiseks**)
- karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin (kasutatakse **epilepsia** raviks)
- tsüklosporiin, rapamütsiin, takroliimus (kasutatakse **immuunsüsteemi pärssimiseks**)
- dolutegraviir (kasutatakse **HIV-nakkuse** raviks)
- desipramiin, nortriptüliin, paroksetiin ja sarnased ravimid (kasutatakse **depressiooni** raviks)
- varfariin ja teised **verehüübimise vastased** ravimid
- süstitav midasolaam (kasutatakse **ärevuse** raviks)
- klaritromütsiin, erütromütsiin (**antibiootikumid**)
- metadoon (**heroini asendusaine**)

Teie Telzir'i annus võib vajada muutmist, kui te võtate

- etraviriini (kasutatakse **HIV infektsiooni** raviks)

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Telzir'i ja ritonaviiri kasutamine koos rasestumisvastaste tablettidega võib olla kahjulik maksale ja vähendada suukaudsete rasestumisvastaste tablettide tõhusust.

→ **Kasutage muid mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, näiteks kondoomi.**

Ei ole läbi viidud uuringuid Telzir'i/ritonaviiri kasutamise kohta koos muu hormoonraviga, näiteks hormoonasendusraviga (HAR).

Telzir'i võtmine ja toit

Täiskasvanud peavad Telzir'i suukaudset suspensiooni võtma **ilma toiduta** ja tühja kõhuga.

Lapsed ja noorukid peavad Telzir'i suukaudset suspensiooni võtma **koos toiduga**.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda:

→ **Pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.**

Imetamine

HIV-positiivsed naised ei tohi oma lapsi rinnaga toita, sest HIV võib rinnapiimaga lapsele üle kanduda. Ei ole teada, kas Telzir'i koostisosad võivad erituda ka rinnapiima. Kui te toidate last rinnaga või plaanite seda teha:

→ **Pidage otsekohe nõu oma arstiga.**

Oluline teave mõningate Telzir'i suukaudse suspensiooni koostisainete kohta

Telzir'i suukaudne suspensioon sisaldab **propüül- ja metüülparahüdroksübensoaati**. Need koostisained võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (mõnikord hilist tüüpi).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Telzir võib põhjustada pearinglust ja muid kõrvaltoimeid, mis võivad vähendada tähelepanuvõimet.

→ **Ärge juhtige autot ega töötage masinatega**, kui te ei tunne ennast hästi.

Olge regulaarselt ühenduses oma arstiga

Telzir aitab teie haigust kontrolli all hoida, kuid ei ravi teid HIV-nakkusest terveks. Te peate seda võtma iga päev, et takistada haiguse süvenemist. Teil võivad sellele vaatamata tekkida teised HIV-infektsiooniga seotud nakkused ja haigused.

→ **Olge kontaktis oma arstiga ning ärge lõpetage Telzir'i võtmist ilma arstiga nõu pidamata.**

3. Kuidas Telzir'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Väga tähtis on võtta iga päev sisse arsti poolt määratud Telzir'i ja ritonaviiri ööpäevane **täisannus**. **Ärge võtke** soovitatust **suuremat** annust. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Enne esimest kasutamist loksutage pudelit 20 sekundit. Enne iga järgmist kasutamist loksutage pudelit 5 sekundit.

Annuse täpsaks mõõtmiseks on pakendis kaasas 10 ml skaalajaotusega annustamissüstal.

Täiskasvanud

Täiskasvanud peavad Telzir'i suukaudset suspensiooni võtma **ilma** toiduta ja tühja kõhuga.

Soovitatav annus on **14 ml Telzir'i suukaudset suspensiooni** (700 mg fosamprenaviiri) **kaks korda päevas** koos 100 mg ritonaviiriga (kapsli või suukaudse lahuse kujul) kaks korda päevas.

Lapsed alates 6. eluaastast kehakaaluga vähemalt 25 kg

Lapsed peavad Telzir'i suukaudset suspensiooni võtma **koos toiduga**.

Arst määrab **kehakaalu** alusel teile sobiva annuse.

Telzir'i suukaudse suspensiooni soovitatav annus on **0,36 ml/kg** (18 mg kehakaalu kg kohta fosamprenaviiri) **kaks korda päevas** koos 3 mg/kg ritonaviiri suukaudse lahusega kaks korda päevas.

Alla 25 kg kaaluvatele lastele annustamissoovitused puuduvad.

Lapsed võivad võtta ritonaviiri kapslite täiskasvanu annuse (100 mg kaks korda päevas), kui nad kaaluvad vähemalt 33 kg ning on võimelised kapsleid tervelt neelama.

Teise võimalusena Telzir'i suukaudse suspensiooni võtmisele:

Lapsed võivad võtta täiskasvanu annuse, milleks on **üks 700 mg Telzir'i tablett kaks korda päevas** (koos 100 mg ritonaviiriga kaks korda päevas), kui nad kaaluvad vähemalt 39 kg ning on võimelised tablette tervelt neelama.

Alla 6-aastased lapsed

Telzir'i ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel.

Maksahaigusega täiskasvanud

Kui teil on kerge maksahaigus, on annus **14 ml Telzir'i suukaudset suspensiooni** (700 mg fosamprenaviiri) **kaks korda päevas** koos 100 mg ritonaviiriga ainult üks kord päevas. Kui teil on keskmise raskusega maksahaigus, on annus **9 ml Telzir'i suukaudset suspensiooni** (450 mg fosamprenaviiri) kaks korda päevas koos 100 mg ritonaviiriga **ainult üks kord päevas**. Kui teil on raske maksahaigus, on annus 6 ml Telzir'i suukaudset suspensiooni (300 mg fosamprenaviiri) kaks korda päevas koos 100 mg ritonaviiriga **üks kord päevas**.

Sammsammulised juhised

Ärge segage Telzir'i ühes pudelis või süstlas teiste ravimitega.

1. Enne kasutamist **loksutage pudelit** korralikult.
2. **Eemaldage pudeli kork** ja hoidke see alles.
3. **Suruge plastadapter pudeli kaela sisse**, hoides samal ajal pudelit kindlalt paigal.
4. **Pange süstal adapterisse**.
5. **Pöörake pudel ümber**.
6. **Tõmmake süstla kolbi väljapoole** seni, kuni esimene osa täisannusest on süstlas.
7. **Pöörake pudel õiget pidi** ja eemaldage süstal adapterist.
8. **Pange süstal suhu**, viies süstla otsa vastu põse sisepinda. **Vajutage kolb aeglaselt lõpuni**, et oleks aega neelamiseks. Jõuline pritsimine vastu neelu tagaseina võib põhjustada läkastamist.
9. **Korrake punkte 4-8, kuni olete manustanud kogu täisannuse**.
10. **Ärge jätke süstalt pudelisse**. Eemaldage süstal ja adapter, peske need veega korralikult puhtaks ja laske täielikult kuivada, enne kui kasutate neid uuesti.
11. **Sulgege pudel tihedalt korgiga**.

Kui te võtate Telzir'i rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud Telzir'i rohkem kui ette nähtud:

→ **Võtke nõu küsimiseks otsekohe ühendust oma arsti või apteekriga.**

Kui te unustate Telzir'i võtta

Kui te unustate Telzir'i annuse võtmata, tehke seda niipea kui meelde tuleb ning seejärel jätkake ravi nagu tavaliselt. **Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.**

Ärge lõpetage Telzir'i võtmist ilma arstiga nõu pidamata

Võtke Telzir'i senikaua, kui arst soovib. Ärge lõpetage ravimi võtmist enne, kui arst seda soovib.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. HIV-infektsiooni ravimisel võib olla raske öelda, kas kõrvaltoimed on tingitud Telzir'ist, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest või HIV-infektsioonist. Seetõttu on väga tähtis, et **te informeeriksite arsti kõigest oma tervisliku seisundi muutustest.**

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel inimesel 10st**:

- Kõhulahtisus
- *Kolesterooli* (teatud tüüpi vererasva) taseme tõus veres.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 10st**:

- *Triglütseriidide* (teatud tüüpi vererasvade) sisalduse suurenemine veres. *Iiveldus või oksendamine*, kõhuvalu, vedel iste
- Nahalööbed (punetavad, ümbritsevast nahapinnast kõrgemad või sügelevad) – kui nahalööve on tõsine, võib olla vaja selle ravimi võtmise lõpetada
- Peavalu, pearinglus
- Väsimus
- Maksaensüümide (*transaminaaside*) aktiivsuse suurenemine, kõhunäärme poolt toodetava ensüümi *lipaasi* aktiivsuse suurenemine.
- Huulte ja suu kihelus või tuimus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 100st**:

- Näo, huulte ja keele turse (*angioödeem*).

Harva esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 1000st**:

- Tõsine või eluohtlik nahareaktsioon (*Stevens-Johnsoni sündroom*).

Teil võivad tekkida lihaspõrlemid

Kirjeldataud on lihavalu, lihaste hellust või nõrkust, eriti kui retroviirusevastane ravi sisaldab proteaasi inhibiitoreid ja nukleosiidi analooge. Harva on need lihaskahjustused olnud tõsised (*rabdomüolüüs*).

Kui te märkate lihaspõrlemeid:

→ **Rääkige oma arstiga.**

Hemofiiliaga patsientidel võivad sagedamini tekkida verejooksud

A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on proteaasi inhibiitorite võtmise ajal kirjeldatud verejooksude sagenemist. Kui see peaks juhtuma:

→ **Võtke otsekohe ühendust oma arstiga.**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime

→ **Pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.**

HIV-vastase kombinatsioonravi muud kõrvaltoimed

Eelnevad infektsioonid võivad ägeneda

Kaugelearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel on nõrgenenud immuunsüsteem ning neil tekivad suurema tõenäosusega tõsised nakkused (oportunistlikud infektsioonid). Ravi alustamise järgselt võivad eelnevad varjatud infektsioonid ägeneda, põhjustades põletikunähte. Need sümptomid on arvatavasti tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, mistõttu hakkab organism nende infektsioonide vastu võitlema.

Kui te alustate HIV-nakkuse raviks kasutatavate ravimite võtmist, võivad lisaks oportunistlikele infektsioonidele tekkida ka autoimmuunsed häired (haigusseisund, mis tekib siis, kui immuunsüsteem ründab organismi terveid kudesid). Autoimmuunsed häired võivad tekkida mitu kuud pärast ravi algust. Kui te märkate infektsiooninähtusid või muid sümptomeid, näiteks lihaskahjustust, kätest ja jalgadest algavat nõrkust, mis liigub edasi kehatüve poole, südamepekslemist, värisemist või hüperaktiivsust, palun teavitage sellest otsekohe oma arsti, et saada vajalikku ravi.

Kui teil tekivad Telzir'i võtmise ajal infektsiooni- või põletikunähud:

→ **Teavitage sellest otsekohe oma arsti. Ärge võtke teisi ravimeid infektsiooni vastu ilma arstiga nõu pidamata.**

Teil võivad tekkida probleemid luudega

Mõnedel HIV-vastast kombinatsioonravi saavatel inimestel areneb luuhaigus nimega *osteonekroos*. Selle haiguse puhul kärbub osa luukoest luu vähenenud verevarustuse tõttu.

See haigus võib tekkida suurema tõenäosusega juhul:

- kui on saadud pikaajalist kombinatsioonravi
- kui samaaegselt kasutatakse põletikuvastase toimega ravimeid kortikosteroide
- kui tarvitatakse alkoholi
- kui immuunsüsteem on väga nõrk
- kui patsient on ülekaaluline.

Sümptomid, millele tähelepanu pöörata, on järgmised:

- liigeste jäikus
- **valud** (eriti puusas, põlves või õlas)
- liikumisraskused.

Kui te märkate mõnda neist sümptomitest:

→ **Rääkige oma arstiga.**

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Telzir'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Mitte hoida sügavkülmas. Telzir ei vaja säilitamisel muid eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil.

Pudel tuleb ära visata 28 päeva pärast esmakordset avamist. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Telzir sisaldab

- **Toimeaine on fosamprenaviir.** Suspensiooni 1 ml sisaldab 50 mg fosamprenaviiri fosamprenaviiri kaltsiumisoolana (vastab ligikaudu 43 mg amprenaviirile).
- Abiained on hüpromelloos, sukraloos, polüsorbaat 80, kaltsiumkloriidihüdraat, kunstlik viinamarja närimiskummi maitselisand, looduslik piparmündi maitselisand, puhastatud vesi, propüleenglükool, metüülparahüdroksübensoaat (E218), propüülparahüdroksübensoaat (E216).

Kuidas Telzir välja näeb ja pakendi sisu

Telzir on plastpudelites, mis sisaldavad 225 ml suukaudset suspensiooni. Pakendis on ka 10 ml skaalajaotusega annustamissüstal ja adapter. Suspensioon on valge või tuhmvalge.

Telzir on saadaval ka 700 mg kaetud tablettidena.

Müügiloa hoidja ja tootja

Tootja

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

või

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

või

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

Müügiloa hoidja

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viihealthcare.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viihealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viihealthcare.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.

Simi: + 354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viihealthcare.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL,
LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viihealthcare.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@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 Ltd

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Infoleht on viimati uuendatudTäpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>