

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Telzir 700 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 700 mg fosamprenaviro kaip kalcio fosamprenaviro (atitinkančio apie 600 mg amprenaviro).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Rausvos spalvos plėvele dengtos kapsulės formos abipus išgaubtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspaustas užrašas „GXLL7“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Telzir kartu su mažomis ritonaviro dozėmis deriniuose su kitais antiretrovirusiniais vaistinais preparatais vartojamas žmogaus imunodeficito virusu 1 (ŽIV-1) infekuotų suaugusiųjų, paauglių ir vyresnių nei 6 metų vaikų gydymui.

Neįrodyta, kad saikingai antiretrovirusiniais vaistais gydytiems suaugusiems žmonėms Telzir kartu su mažomis ritonaviro dozėmis būtų tiek pat efektyvus kaip ir lopinaviras / ritonaviras. Palyginamųjų tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta.

Intensyviai gydytiems pacientams Telzir vartojimas kartu su mažomis ritonaviro dozėmis nėra pakankamai iširtas.

Telzir skiriant proteazių inhibitoriais (PI) gydytiems pacientams, reikia remtis individualiais virusų atsparumo tyrimais ir gydymo anamneze (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Telzir reikia skirti tik su mažomis ritonaviro (kaip farmakokinetinio amprenaviro stiprintojo) dozėmis ir kartu su kitais antiretrovirusiniais preparatais. Todėl, prieš pradėdami gydymą Telzir, gydytojai turi susipažinti su ritonaviro preparato charakteristikų santrauka.

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Fosamprenaviras yra amprenaviro pirmtakas; jo negalima skirti kartu su kitais vaistinais preparatais, kurių sudėtyje yra amprenaviro.

Visus pacientus reikia įspėti, kad svarbu laikytis gydymo režimo.

Rekomenduojama elgtis atsargiai, jei skiriamos didesnės nei toliau pateiktos rekomenduojamos Telzir dozės kartu su ritonaviru (žr. 4.4 skyrių).

Telzir tabletės turi būti vartojamos per burną.

Telzir tablečių galima gerti valgio metu arba nevalgus.

Taip pat tiekama Telzir geriamoji suspensija ligoniams, kurie negali nuryti tablečių, ir vaikams, kurių kūno svoris mažesnis kaip 39 kg (žr. Telzir geriamosios suspensijos preparato charakteristikų santrauką).

Suaugusieji

Rekomenduojama dozė yra 700 mg fosamprenaviro du kartus per parą kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą.

Vyresni kaip 6 metų vaikai

Vaikams, kurių kūno svoris ne mažesnis kaip 39 kg ir kurie sugeba nuryti visą tabletę, galima skirti suaugusiesiems skiriamą Telzir tablečių dozę – 700 mg du kartus per parą kartu su 100 mg ritonaviro doze du kartus per parą.

Vaikams, kurių kūno svoris mažesnis kaip 39 kg, rekomenduojama skirti Telzir geriamąją suspensiją, kad būtų galima kuo tiksliau dozuoti pagal kūno svorį (žr. Telzir geriamosios suspensijos preparato charakteristikų santrauką).

Vaikai iki 6 metų

Telzir su ritonaviru nerekomenduojamas vaikams iki 6 metų, nes nepakanka duomenų apie farmakokinetiką, saugumą ir antivirusinį atsaką (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai (vyresni nei 65 metų)

Šioje pacientų populiacijoje fosamprenaviro farmakokinetika tirta nebuvo (žr. 5.2 skyrių). Todėl vartojimo rekomendacijų šios grupės pacientams pateikti negalima.

Sutrikus inkstų funkcijai

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikus kepenų funkcijai

Suaugusiems žmonėms, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos nepakankamumas (5–6 balai pagal *Child-Pugh*), per parą rekomenduojama 2 kartus skirti 700 mg fosamprenaviro ir **vieną kartą** 100 mg ritonaviro.

Suaugusiems žmonėms, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumas (7–9 balai pagal *Child-Pugh*), per parą rekomenduojama 2 kartus skirti 450 mg fosamprenaviro ir **vieną kartą** 100 mg ritonaviro. Ši koreguota dozė nebuvo įvertinta klinikiniais tyrimais, ji išvesta ekstrapoliacijos metodu (žr. 5.2 skyrių). Kadangi neįmanoma gauti tokią fosamprenaviro dozę tabletėmis, tokiems pacientams reikia skirti geriamąją fosamprenaviro suspensiją.

Suaugusiesiems, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (10-15 balų pagal *Child-Pugh*). Fosamprenavirą reikia vartoti atsargiai ir vartoti mažesnę 300 mg fosamprenaviro dozę du kartus per parą kartu su 100 mg ritonaviro **vieną kartą** per parą. Tokios fosamprenaviro dozės gauti vartojant tabletes neįmanoma, taigi tokius pacientus reikia gydyti fosamprenaviro geriamąja suspensija.

Apibendrinant, net ir taip pritaikius dozes suaugusiesiems su sutrikusia kepenų veikla, kai kuriems pacientams, kurie serga kepenų funkcijos sutrikimu, gali būti didesnė arba mažesnė negu tikimasi amprenaviro ir (arba) ritonaviro koncentracija plazmoje, palyginti su pacientų, kurių kepenų funkcija normali, dėl didesnio kintamumo tarp pacientų (žr. 5.2 skyrių), todėl pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų užtikrintas saugumas ir virusologinis atsakas.

Dozavimo rekomendacijų vaikams ir paaugliams, kurie serga kepenų funkcijos sutrikimu, pateikti negalima, nes tyrimų su šios grupės pacientais neatlikta.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas fosamprenavirui, amprenavirui ar ritonavirui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Telzir negalima skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra citochromo P450 3A4 (CYP4A4) substratai ir turi siaurą terapinį langą, t. y. su alfuzozinu, amjodaronu, astemizolu, bepridiliu, cisapridu, dihidroergotaminu, ergotaminu, pimozidu, kvetiapinu, chinidinu, terfenadinu, geriamuoju midazolamu (įspėjimą dėl parenteriniu būdu skiriamo midazolamo žr. 4.5 skyrių), geriamuoju triazolamu, sildenafiliu plaučių arterinei hipertenzijai gydyti (apie sildenafilio vartojimą erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti žr. 4.4 ir 4.5 skyriuose).

Paritapreviro ir fosamprenaviro / ritonaviro (FPV/RTV) negalima vartoti kartu dėl numatomo paritapreviro ekspozicijos padidėjimo ir klinikinių tyrimų, kuriais būtų įvertintas šio padidėjimo mastas, duomenų trūkumo (žr. 4.5 skyrių).

Telzir negalima skirti kartu su simvastatinu ar lovastatinu, nes padidėja lovastatino ir simvastatino koncentracija plazmoje, o tai gali padidinti miopatijos, įskaitant rabdomiolizę, riziką (žr. 4.5 skyrių).

Telzir su ritonaviru negalima skirti kartu su vaistiniais preparatais (flekainidu ir propafenonu), turinčiais siaurą terapinį langą ir kurie yra labai priklausomi nuo CYP2D6 metabolizmo (žr. 4.5 skyrių).

Negalima vartoti Telzir ir rifampicino derinio kartu su mažos dozės ritonaviru (žr. 4.5 skyrių).

Žolinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*), negalima vartoti kartu su Telzir dėl to, kad gali sumažėti amprenaviro koncentracija plazmoje ir susilpnėti klinikinis poveikis (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nors įrodytas antiretrovirusinio gydymo virusų slopinimo veiksmingumas reikšmingai sumažinant kitų asmenų užkrėtimo virusais lytiniu keliu riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Kad būtų išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

Ligonius reikia įspėti, kad vartojant Telzir arba kitus antiretrovirusinius vaistus, nuo ŽIV infekcijos nepasveikstama; jie gali ir toliau sirgti sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltomis infekcinėmis ligomis bei kitomis ŽIV infekcijos komplikacijomis.

Fosamprenaviro sudėtyje yra sulfonamido. Sulfonamidų grupės preparatų ir fosamprenaviro kryžminio jautrumo tikimybė nėra žinoma. Pagrindiniai tyrimai su Telzir nepateikė duomenų apie padidėjusią bėrimų riziką pacientams, gydomiems fosamprenaviru kartu su ritonaviru ir anamnezėje patyrusiems alergiją sulfonamidui, lyginant su tais, kurie nėra alergiški sulfonamidui. Vis dėlto Telzir reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra žinoma alergija sulfonamidui.

Kartu skiriamų Telzir 700 mg du kartus per parą ir ritonaviro didesnėmis nei 100 mg du kartus parą dozėmis poveikis nebuvo įvertintas kliniškai. Vartojant didesnes ritonaviro dozes, gali pakisti derinio saugumo profilis, todėl jų vartoti nerekomenduojama.

Kepenų ligos

Telzir kartu su ritonaviru reikia atsargiai ir sumažintomis dozėmis skirti suaugusiems žmonėms, sergantiems lengvu, vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.2 skyrių).

Lėtiniu B ar C hepatitu sergantiems ir kombinuotą antiretrovirusinį gydymą gaunantiems pacientams yra padidėjusi sunkių ir galbūt mirtinų nepageidaujamų su kepenimis susijusių reiškinų reakcijų rizika. Tuo atveju, kai kartu taikomas antivirusinis B ar C hepatito gydymas, prašome perskaityti atitinkamų vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą pacientams, kuriems yra buvę kepenų funkcijos sutrikimų, tarp jų lėtinis aktyvus hepatitas, dažniau pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimai; todėl šiuos pacientus reikia atitinkamai tikrinti. Jei jiems pasunkėja kepenų liga, gydymą reikia sustabdyti arba nutraukti.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Telzir nerekomenduojama vartoti kartu su halofantrinu ar lidokainu (skiriamu sistemškai) (žr. 4.5 skyrių).

FDE5 inhibitorių vartojimas erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti. Telzir nerekomenduojama vartoti kartu su FDE5 inhibitoriais (sildenafiliu, tadalafilium, vardenafiliu) (žr. 4.5 skyrių). Telzir vartojant kartu su maža ritonaviro doze ir šiais vaistiniais preparatais, turėtų reikšmingai padidėti jų koncentracijos ir gali pasireikšti su FDE5 inhibitoriumi susiję nepageidaujami reiškiniai, pavyzdžiui, hipotenzija, regėjimo pokyčiai ir priapizmas (žr. 4.5 skyrių). Pažymėtina, kad Telzir kartu su maža ritonaviro doze negalima vartoti kartu su sildenafilium, vartojamu plaučių arterinei hipertenzijai gydyti (žr. 4.3 skyrių).

Rekomenduojama mažiausiai 75 % sumažinti rifabutino dozę, kai jis skiriamas kartu su Telzir ir ritonaviru. Gali prireikti dar sumažinti dozę (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant fosamprenavirą, ritonavirą ir geriamuosius kontraceptinius preparatus, gali kilti pavojus, kad padidės kepenų fermentų aktyvumas bei pakis hormonų lygis, todėl vaisingo amžiaus moterims rekomenduojama naudoti nehormoninius kontracepcijos metodus (žr. 4.5 skyrių).

Nėra duomenų apie fosamprenaviro ir ritonaviro vartojimą kartu su estrogenais ir (arba) progesterogenais pakeičiamosios hormonų terapijos metu. Tokio gydymo veiksmingumas ir saugumas kartu su fosamprenaviru ir ritonaviru nenustatytas.

Prieštraukulinius vaistus (karbamazepiną, fenobarbitalį) reikia vartoti atsargiai. Šiuos vaistinius preparatus vartojant kartu, Telzir gali būti mažiau efektyvus, nes sumažėja amprenaviro koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su Telzir vartojant imunosupresinius vaistus (ciklosporiną, takrolimą, rapamiciną), rekomenduojama kontroliuoti pastarųjų terapines koncentracijas (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su Telzir vartojant triciklius antidepresantus (dezipraminą ir nortriptiliną), rekomenduojama kontroliuoti pastarųjų terapines koncentracijas (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su Telzir paskyrus varfariną ar kitus geriamuosius antikoaguliantus, reikia atidžiai stebėti TNS (Tarptautinį Normalizuotą Santykį) (žr. 4.5 skyrių).

Rekomenduojama Telzir su ritonaviru nevertoti kartu su flutikazonu ar kitais gliukokortikoidais, kurie metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4, nebent galima gydymo nauda yra didesnė nei sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo (Cushing) sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą, rizika (žr. 4.5 skyrių).

Tiesiogiai veikiantys priešvirusiniai vaistiniai preparatai nuo hepatito C virusų (HCV)

Numatoma, kad tiesiogiai veikiančius priešvirusinius vaistinius preparatus (TVV) nuo hepatito C virusų (HCV), kurių metabolizmą veikia CYP3A4 arba kurie yra CYP3A4 induktoriai ar inhibitoriai, vartojant kartu su fosamprenaviru / ritonaviru, pakis vaistų koncentracijos plazmoje dėl CYP3A4 izofermentų aktyvumo sužadinimo ar slopinimo (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Bėrimas / odos reakcijos

Jei bėrimas nedidelis ar vidutiniškai išreikštas, daugelis pacientų gali toliau vartoti Telzir. Gydytas atitinkamais antihistamininiais vaistais (pvz., cetirizino dihidrochloridu) gali sumažinti niežulį ir pagreitinti bėrimo išnykimą. Mažiau nei 1 % pacientų, dalyvavusių klinikinėje plėtros programoje, pasireiškė sunkių ar gyvybei pavojingų odos reakcijų bei Stivenso ir Džonsono sindromas. Telzir vartojimą reikia nutraukti visam laikui, jei atsiranda sunkus ar vidutiniškai išreikštas odos bėrimas kartu su sisteminiais ar gleivinių simptomais (žr. 4.8 skyrių).

Hemofilija sergantys pacientai

Yra pranešimų apie padažnėjusius kraujavimo atvejus, tarp jų odos hematomas ir hemoartrozes A ir B hemofilija sergantiems pacientams, gydomiems proteazių inhibitoriais (PI). Kai kuriems pacientams reikėjo skirti VIII faktorių. Daugiau nei pusei pacientų gydymas proteazių inhibitoriais buvo tęsiamas ar atnaujintas, jei jis buvo nutrauktas. Priežastinis ryšys nustatytas, bet veikimo mechanizmas nebuvo išaiškintas. Todėl hemofilija sergančius pacientus reikia įspėti dėl padidėjusios kraujavimo rizikos.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias klinikinės būklės ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis carinii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [*Graves*] ligą ir autoimuninį hepatitą), pasireiškusius imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais, vis dėlto praneštas tokių sutrikimų atsiradimo laikas labai skiriasi ir jie gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems KARG. Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Skiriant fosamprenavirą kartu su ritonaviru, ritonaviro metabolinė sąveika su vaistais gali dominuoti, nes jis yra stipresnis CYP3A4 inhibitorius. Todėl, pradedant gydymą Telzir kartu su ritonaviru, reikia išsamiai susipažinti su visa informacija apie ritonavirą. Ritonaviras taip pat slopina CYP2D6, bet silpniau nei CYP3A4. Ritonaviras indukuoja CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 ir gliukuroniltransferazę.

Be to, tiek amprenavirą, aktyvųjį fosamprenaviro metabolitą, tiek ritonavirą pirmiausia metabolizuoja

CYP3A4 kepenyse. Todėl bet kurie vaistiniai preparatai, kurie metabolizuojami tuo pačiu būdu ar kurie keičia CYP3A4 aktyvumą, gali keisti amprenaviro ir ritonaviro farmakokinetiką. Fosamprenavirą skiriant su ritonaviru, panašiai gali keistis kitų veikliųjų medžiagų, metabolizuojamų tuo pačiu būdu, farmakokinetika.

Sąveikos tyrimai buvo atlikti tik suaugusiems žmonėms.

Jeigu nenurodyta kitaip, toliau aprašytų tyrimų metu buvo vartojamos rekomenduojamos fosamprenaviro/ritonaviro (t. y. 700/100 mg du kartus per parą) dozės ir sąveika įvertinta pusiausvyros apykaitos sąlygomis po to, kai vaistinio preparato buvo vartota 10-21 parą.

Vaistiniai preparatai pagal vartojimo sritį	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%) (galimas sąveikos būdas)	Vartojimo kartu rekomendacijos
ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai</i>		
Efavirenzas 600 mg vieną kartą per parą	Kliniškai reikšmingos sąveikos nepastebėta.	Dozės keisti nebūtina.
Nevirapinas 200mg du kartus per parą	Kliniškai reikšmingos sąveikos nepastebėta.	Dozės keisti nebūtina.
Etravirinas (Tyrimė dalyvavo 8 pacientai)	Amprenaviras: $AUC \uparrow 69\%$ Amprenaviras: $C_{min} \uparrow 77\%$ Amprenaviras: $C_{max} \uparrow 62\%$ Etravirinas: $AUC \leftrightarrow^a$ Etravirinas: $C_{min} \leftrightarrow^a$ Etravirinas: $C_{max} \leftrightarrow^a$ ^a Palyginimas parentas istorijos tikrinimu.	Gali prireikti sumažinti Telzir dozę (vartojant geriamąją suspensiją)
<i>Nukleozidų / nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai</i>		
Abakaviras Lamivudinas Zidovudinas Tyrimai atlikti su amprenaviru. Sąveikos tyrimų su FPV/RTV vaistiniais preparatais neatlikta.	Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nebūtina.
Didanozino kramtomosios tabletės	Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima.	Dozių atskirti arba dozavimo keisti nebūtina (žr. skyrelį „Antacidiniai preparatai“).

Sąveikos tyrimų neatlikta.		
Didanozino skrandyje neiros kapsulės Sąveikos tyrimų neatlikta.	Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nebūtina.
Tenofoviras 300 mg vieną kartą per parą	Kliniškai reikšmingos sąveikos nepastebėta.	Dozės keisti nebūtina.

<i>Proteazės inhibitoriai</i> Pagal dabartines gydymo rekomendacijas gydymas kartu su proteazių inhibitoriais nerekomenduojamas.		
Lopinaviras / ritonaviras 400 mg/100 mg du kartus per parą	Lopinaviras: C_{max} ↑ 30% Lopinaviras: AUC ↑ 37% Lopinaviras: C_{min} ↑ 52% Amprenaviras: C_{max} ↓ 58% Amprenaviras: AUC ↓ 63% Amprenaviras: C_{min} ↓ 65% Lopinaviras: C_{max} ↔ * Lopinaviras: AUC ↔ * Lopinaviras: C_{min} ↔ * * palyginti su 400 mg/100 mg lopinaviro / ritonaviro du kartus per parą	Vartoti kartu nerekomenduojama.
Lopinaviras / ritonaviras 533 mg/133 mg du kartus per parą (Telzir 1400 mg du kartus per parą)	Amprenaviras: C_{max} ↓ 13% * Amprenaviras: AUC ↓ 26% * Amprenaviras: C_{min} ↓ 42% * * palyginti su 700 mg/100 mg fosamprenaviro / ritonaviro du kartus per parą (mišrus CYP3A4 sužadinimas/slopinimas, Pgp sužadinimas)	
Indinaviras Sakvinaviras Nelfinaviras Sąveikos tyrimų neatlikta.		Dozės rekomendacijų pateikti negalima.

<p>Atazanaviras</p> <p>300 mg vieną kartą per parą</p>	<p>Atazanaviras: C_{max} ↓ 24%* Atazanaviras: AUC ↓ 22%* Atazanaviras: C_{min} ↔* * palyginti su 300 mg/100 mg atazanaviro/ ritonaviro vieną kartą per parą.</p> <p>Amprenaviras: C_{max} ↔ Amprenaviras: AUC ↔ Amprenaviras: C_{min} ↔</p>	<p>Dozės keisti nebūtina.</p>
<p><i>Integrazės inhibitoriai</i></p>		
<p>Raltegraviras</p> <p>400 mg du kartus per parą</p>	<p><u>Nevalgius.</u></p> <p>Amprenaviras C_{max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{min} ↓ 19% (-42%; +13%)</p> <p>Raltegraviras C_{max} ↓ 51% (-75%; +3%) AUC ↓ 55% (-76%; +16%) C_{min} ↓ 36% (-57%; +3%)</p> <p><u>Pavalgius</u></p> <p>Amprenaviras C_{max} ↓ 25% (-41%; +4%) AUC ↓ 25% (-42%; +3%) C_{min} ↓ 33% (-50%; +10%)</p> <p>Raltegraviras C_{max} ↓ 56% (-70%; +34%) AUC ↓ 54% (-66%; +37%) C_{min} ↓ 54% (-74%; +18%)</p>	<p>Vartoti kartu nerekomenduojama. Stebėti tiek amprenaviro, tiek raltegraviro reikšmingi ekspozicijų ir C_{min} sumažėjimai (ypač pavalgius) pacientams gali įtakoti virusologinio atsako nepakankamumą.</p>
<p>Dolutegraviras</p> <p>50 mg vieną kartą per parą</p>	<p>Dolutegraviras</p> <p>C_{max} ↓ 24% AUC ↓ 35% C_{τ} ↓ 49%</p> <p>Amprenaviras: C_{max} ↔ Amprenaviras: AUC ↔ Amprenaviras: C_{min} ↔</p>	<p>Remiantis klinikinių tyrimų metu stebėtos atsako priklausomybės nuo ekspozicijos duomenimis, fosamprenaviro ar dolutegraviro dozavimo keisti nerekomenduojama. Reikia imtis atsargumo priemonių ir rekomenduojama atidžiai stebėti šį derinį vartojančių integrazės inhibitoriui atsparių pacientų klinikinę būklę.</p>
<p><i>CCR5 receptorių antagonistai</i></p>		
<p>Maravirokas</p>	<p>Maravirokas: AUC_{12} ↑ 2,49</p>	<p>Vartoti kartu</p>

300 mg maraviroko du kartus per parą	<p>Maravirokas: $C_{max} \uparrow 1,52$ Maravirokasc: $C_{12} \uparrow 4,74$</p> <p>Amprenaviras: $AUC_{12} \downarrow 0,65$ Amprenaviras: $C_{max} \downarrow 0,66$ Amprenaviras: $C_{12} \downarrow 0,64$</p> <p>Ritonaviras: $AUC_{12} \downarrow 0,66$ Ritonaviras: $C_{max} \downarrow 0,61$ Ritonaviras: $C_{12} \leftrightarrow 0,86$</p>	nerekomenduojama. Buvo stebėtas reikšmingas amprenaviro C_{min} sumažėjimas, todėl virusologinis atsakas pacientams gali būti nepakankamas.
<i>Vaistiniai preparatai hepatito C viruso gydymui</i>		
Telapreviras <i>(farmakokinetiniai duomenys iš telapreviro preparato charakteristikų santraukos)</i>	<p>Amprenaviras ↓ 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>Telapreviras ↓ 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>Sąveikos būdas nežinomas.</p>	Nerekomenduojama.
Bocepreviras	<p>Netirtas. Tyrimų su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais ir bocepreviru rezultatai rodo, kad fosamprenaviro / ritonaviro vartojimas kartu su bocepreviru gali lemti reikšmingą fosamprenaviro ir bocepreviro koncentracijos sumažėjimą iki mažesnės už terapinę koncentracijos.</p>	Nerekomenduojama.
Simepreviras Daklatasviras	<p>Netirta. Tyrimų su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais ir simepreviru ar daklatasviru duomenys rodo, kad fosamprenaviro / ritonaviro vartojimas kartu gali didinti simepreviro ar daklatasviro ekspozicijas plazmoje dėl CYP3A4 izofermentų slopinimo.</p>	Nerekomenduojama.
Paritapreviras (sudėtinis preparatas su ritonaviru ir omitasviru, vartojamas kartu su dasabuviru)	<p>Netirta. Tyrimų su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais ir paritapreviru / ritonaviru / ombitasviru +/- dasabuviru duomenys rodo, kad</p>	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių).

	fosamprenaviro / ritonaviro vartojimas kartu su paritapreviru / ritonaviru / ombitasviru +/- dasabuviru gali didinti paritapreviro ekspoziciją plazmoje dėl CYP3A4 izofermentų slopinimo ir didesnės ritonaviro dozės.	
ANTIARITMINIAI PREPARATAI		
Amjodaronas Bepridilas Chinidinas Flekainidas Propafenonas	Amjodaronas: numatomas ↑ Bepridilas: numatomas ↑ Chinidinas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4) Flekainidas: numatomas ↑ Propafenonas: numatomas ↑ (RTV slopina CYP2D6)	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių). Gali pasireikšti sunkios ir (arba) gyvybei pavojingos reakcijos, pavyzdžiui, širdies aritmijos.
SKALSIŲ PREPARATAI		
Dihidroergotaminas Ergotaminas Ergonovinas Metilergonovinas	Dihidroergotaminas: numatomas ↑ Ergonovinas: numatomas ↑ Ergotaminas: numatomas ↑ Metilergonovinas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių). Gali pasireikšti sunkios ir (arba) gyvybei pavojingos reakcijos, pavyzdžiui, ūminis apsinuodijimas skalsėmis, kuriam būdingas periferinių kraujagyslių spazmas ir galūnių bei kitų audinių išemija.
ŽARNYNO PERISTALTIKĄ VEIKIANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Cisapridas	Cisapridas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių). Gali pasireikšti sunkios ir (arba) gyvybei pavojingos reakcijos, pavyzdžiui, širdies aritmijos.
ANTIISTAMININIAI PREPARATAI (HISTAMINO H₁ RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI)		
Astemizolas Terfenadinas	Astemizolas: numatomas ↑ Terfenadinas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių). Gali pasireikšti sunkios ir (arba) gyvybei pavojingos reakcijos, pavyzdžiui, širdies aritmijos.

NEUROLEPTIKAI		
Pimozidas	Pimozidas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių). Gali pasireikšti sunkios ir (arba) gyvybei pavojingos reakcijos, pavyzdžiui, širdies aritmijos.
VAISTINIAI PREPARATAI PSICHOZĖMS GYDYTI		
Kvetiapinas	Tikimasi, kad dėl Telzir sukulto CYP3A4 slopinimo, padidės kvetiapino koncentracijos.	Kontraindikuotina skirti Telzir vartoti kartu su kvetiapinu, nes gali sustiprėti su kvetiapinu susijęs toksinis poveikis. Padidėjus kvetiapino koncentracijoms plazmoje, gali ištikti koma.
INFEKCIJA		
<i>Antibakteriniai preparatai</i>		
Klaritromicinas Tyrimai atlikti su amprenaviru. Sąveikos tyrimų su FPV/RTV vaistiniaisi preparatais neatlikta.	Klaritromicinas: numatomas vidutinis ↑ (CYP3A4 slopinimas)	Vartoti atsargiai.
Eritromicinas Sąveikos tyrimų neatlikta.	Eritromicinas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Vartoti atsargiai.
<i>Prieštuberkulioziniai vaistiniai preparatai</i>		
Rifabutinas 150 mg kas antrą parą	Rifabutinas: C_{max} ↓ 14% * Rifabutinas: $AUC_{(0-48)}$ ↔ * 25-O-dezacetilrifabutinas: C_{max} ↑ 6 kartus * 25-O-dezacetilrifabutinas: $AUC_{(0-48)}$ ↑ 11 kartus * *palyginti su 300 mg rifabutino vieną kartą per parą. Amprenaviro ekspozicija nepakinta palyginus su istorijos duomenimis (mišrus CYP3A4 sužadinimas/slopinimas)	Dėl 25-O-dezacetilrifabutino (aktyvus metabolitas) padaugėjimo gali dažniau pasireikšti su rifabutinu susiję nepageidaujami reiškiniai, ypač uveitas. Rekomenduojama įprastą rifabutino dozę (t.y. 150 mg kas antrą parą) sumažinti 75%. Gali prireikti toliau mažinti dozę (žr. 4.4 skyrių).

Fenitoinas 300 mg vieną kartą per parą	Fenitoinas: C_{max} ↓ 20% Fenitoinas: AUC ↓ 22% Fenitoinas: C_{min} ↓ 29% (FPV/RTV vidutiniškai sužadina CYP3A4) Amprenaviras: C_{max} ↔ Amprenaviras: AUC ↑ 20% Amprenaviras: C_{min} ↑ 19%	Rekomenduojama stebėti fenitoino koncentracijas plazmoje ir atitinkamai didinti fenitoino dozę.
Fenobarbitalis Karbamazepinas Sąveikos tyrimų neatlikta.	Amprenaviras: numatomas ↓ (Vidutiniškas CYP3A4 sužadinimas)	Vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).
Lidokainas (vartojamas sisteminiu būdu) Sąveikos tyrimų neatlikta.	Lidokainas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Vartoti kartu nerekomenduojama, nes gali pasireikšti sunkios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.4 skyrių).

Halofantrinas Sąveikos tyrimų neatlikta.	Halofantrinas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Vartoti kartu nerekomenduojama, nes gali pasireikšti sunkios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.4 skyrių).
--	--	--

FDE5 INHIBITORIAI

Sildenafilis Vardenafilis Tadalafilis Sąveikos tyrimų neatlikta.	FDE5 inhibitoriai: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Vartoti kartu nerekomenduojama, nes gali padaugėti su FDE5 inhibitoriais susijusių nepageidajamų reakcijų, įskaitant hipotenziją, regėjimo pokyčius ir priapizmą (žr. FDE5 inhibitoriaus skyrimo informaciją). Pacientus reikia įsėti apie šį galimą šalutinį poveikį vartojant FDE5 inhibitorius kartu su Telzir/ritonaviru (žr. 4.4 skyrių). Pažymėtina, kad Telzir kartu su maža ritonaviro doze negalima vartoti kartu su sildenafiliu, vartojamu plaučių arterinei hipertenzijai gydyti (žr. 4.3 skyrių).
--	--	--

INHALIUOJAMIEJI/PER NOSĮ VARTOJAMI STEROIDAI

<p>Flutikazono propionatas 50 µg į nosį 4 kartus per parą) 7 paras</p> <p>(100 mg ritonaviro kapsulės du kartus per parą 7 paras)</p>	<p>Flutikazono propionatas: ↑</p> <p>Vidinio kortizolio kiekis: ↓ 86 %.</p> <p>Didelės sisteminės flutikazono ekspozicijos įtaka ritonaviro kiekiui plazmoje nežinoma.</p> <p>Inhaliavus flutikazono propionato, galima tikėtis stipresnio poveikio.</p> <p>(FPV/RTV slopina CYP3A4)</p>	<p>Vartoti kartu nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai gydymo nauda persveria sisteminio kortikosteroidų poveikio riziką (žr. 4.4 skyrių). Reikia apgalvotai sumažinti gliukokortikoido dozę ir atidžiai stebėti lokalų ir sisteminį poveikį arba skirti kitokį gliukokortikoidą, kuris nėra CYP3A4 substratas (pvz., beklometazoną). Jeigu gliukokortikoidų vartojimas nutraukiamas, dozę gali tekti sumažinti per ilgesnį laikotarpį (žr. 4.4 skyrių).</p>
--	--	--

ALFA 1 ADRENORECEPTORIŲ BLOKATORIAI

<p>Alfuzozinas</p>	<p>Gali padidėti alfuzozino koncentracijos ir dėl to pasireikšti hipotenzija. Sąveika pasireiškia dėl CYP3A4 slopinimo, kuri sukelia fosamprenaviras/ritonaviras.</p>	<p>Telzir/ritonaviro negalima vartoti kartu su alfuzozinu (žr. 4.4 skyrių).</p>
--------------------	---	---

VAISTAŽOLIŲ PREPARATAI

<p>Jonažolės preparatai (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Amprenaviras: numatomas ↓</p> <p>(Jonažolės preparatai sužadina CYP3A4)</p>	<p>Vaistažolių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės, vartoti kartu su Telzir negalima (žr. 4.3 skyrių). Jeigu pacientas jau vartoja jonažolės preparatų, reikia stebėti amprenaviro, ritonaviro ir ŽIV RNR kieki bei nutraukti jonažolės preparatų vartojimą. Nutraukus jonažolės preparatų vartojimą, amprenaviro ir ritonaviro koncentracijos gali padidėti. Sužadinamasis poveikis gali išlikti bent 2 savaites po to, kai nutraukiamas jonažolės preparatų vartojimas.</p>
--	--	---

HMG-KOA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Lovastatinas Simvastatinas Sąveikos tyrimų neatlikta.	Lovastatinas: numatomas ↑ Simvastatinas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių). Dėl HMG-KoA reduktazės inhibitorių koncentracijos padidėjimo gali pasireikšti miopatija, įskaitant rabdmiolizę. Rekomenduojama skirti vartoti pravastatiną ar fluvastatiną, nes jų metabolizmas nepriklauso nuo CYP 3A4 ir sąveikos su proteazės inhibitoriais nesitikima (žr. 4.4 skyrių).
Atorvastatinas 10 mg vieną kartą per parą 4 paras	Atorvastatinas: C_{max} ↑ 184% Atorvastatinas: AUC ↑ 153% Atorvastatinas: C_{min} ↑ 73% Amprenaviras: C_{max} ↔ Amprenaviras: AUC ↔ Amprenaviras: C_{min} ↔ (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Reikia vartoti ne didesnes kaip 20 mg paros dozes ir atidžiai stebėti, ar nepasireiškia atorvastatino toksinis poveikis.
IMUNOSUPRESANTAI		
Ciklosporinas Rapamicinas Takrolimuzas Sąveikos tyrimų neatlikta.	Ciklosporinas: numatomas ↑ Rapamicinas: numatomas ↑ Takrolimuzas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Rekomenduojama dažnai stebėti gydomąsias imunosupresantų koncentracijas, kol koncentracijos stabilizuojasi (žr. 4.4 skyrių).
BENZODIAZEPINAI		
Midazolamas Sąveikos tyrimų neatlikta.	Midazolamas: numatomas ↑ (3-4 kartus, vartojant midazolamą parenteriniu būdu) Remiantis duomenimis apie midazolamo koncentracijas plazmoje vartojant kitus proteazės inhibitorius, numatoma, kad vartojant midazolamą per burną, jo koncentracija reikšmingai padidės.	Telzir/ritonaviro negalima vartoti kartu su per burną vartojamu midazolamu (žr. 4.3 skyrių) ir Telzir/ritonavirą reikia atsargiai vartoti kartu su parenteriniu būdu vartojamu midazolamu. Jeigu Telzir/ritonaviras vartojamas kartu su parenteriniu būdu vartojamu midazolamu, tai reikia daryti intensyvios priežiūros (IPS)

	(FPV/RTV slopina CYP3A4)	arba panašiam skyriuje, kur galimas atidus kliniškas stebėjimas ir būtų tinkamos gydymo priemonės, jeigu pasireikštų kvėpavimo slopinimas ir (arba) ilgalaikė sedacija. Reikia apgalvotai keisti midazolamo dozę, ypač, jeigu skiriama vartoti daugiau nei viena midazolamo dozė.
--	--------------------------	---

TRICIKLIAI ANTIDEPRESANTAI

Dezipraminas Nortriptilinas Sąveikos tyrimų neatlikta.	Tricikliai antidepresantai: numatomas ↑ (RTV silpnai slopina CYP2D6)	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį antidepresantų poveikį ir ar nepasireiškia jų nepageidaujamas poveikis (žr. 4.4 skyrių).
--	---	---

OPIJAUS PREPARATAI

Metadonas ≤ 200 mg vieną kartą per parą	(R-) metadonas: C_{max} ↓ 21% (R-) metadonas: AUC ↓ 18% (FPV/RTV sužadina CYP)	Manoma, kad (R-) metadono (aktyvus enantiomeras) kiekio sumažėjimas nebus kliniškai reiškingas. Dėl atsargumo reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia nutraukimo sindromas.
---	--	--

GERIAMIEJI ANTIKOAGULIANTAI

Varfarinas Kiti geriamieji antikoagulantai Sąveikos tyrimų neatlikta.	Gali ↓ arba ↑ antitrombozinis poveikis. (RTV sužadina ir (arba) slopina CYP2C9)	Rekomenduojama sustiprintai stebėti tarptautinį normalizuotąjį santykį (žr. 4.4 skyrių).
---	--	--

GERIAMIEJI KONTRACEPTKAI

0,035 mg etinilestradiolio / 0,5 mg noretisterono vieną kartą per parą	Etinilestradiolis: C_{max} ↓ 28% Etinilestradiolis: AUC ↓ 37% Noretisteronas: C_{max} ↓ 38% Noretisteronas: AUC ↓ 34% Noretisteronas: C_{min} ↓ 26% (FPV/RTV slopina CYP3A4) Amprenaviras: C_{max} ↔ * Amprenaviras: AUC ↔ *	Vaisingoms moterims rekomenduojama taikyti kitokius (nehormoninius) kontracepcijos metodus (žr. 4.4 skyrių).
---	---	--

	<p>Amprenaviras: $C_{min} \leftrightarrow *$ * palyginti su istorijos duomenimis.</p> <p>Ritonaviras: $C_{max} \uparrow 63%*$ Ritonaviras: $AUC \uparrow 45%*$ * palyginti su istorijos duomenimis.</p> <p>Kai kuriems tiriamiesiems kliniškai reikšmingai suaktyvėjo transaminazės.</p>	
SELEKTYVŪS SEROTONINO REABSORBCIJOS INHIBITORIAI (SSRI)		
<p>Paroksetinas</p> <p>20 mg vieną kartą per parą</p>	<p>Paroksetinas: $C_{max} \downarrow 51%$ Paroksetinas: $AUC \downarrow 55%$</p> <p>Amprenaviras: $C_{max} \leftrightarrow *$ Amprenaviras: $AUC \leftrightarrow *$ Amprenaviras: $C_{min} \leftrightarrow *$ * palyginti su istorijos duomenimis.</p> <p>Sąveikos būdas nežinomas.</p>	<p>Rekomenduojama palaipsniui nustatyti paroksetino dozę, atsižvelgiant į klinikinį atsaką į antidepresantus įvertinimą. Pastovią paroksetino dozę vartojantiems pacientams, kurie pradedami gydyti Telzir ir ritonaviru, reikia stebėti atsaką į antidepresantus.</p>

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Paprastai, nusprendus skirti nėščioms moterims antiretrovirusinius vaistinius preparatus ŽIV infekcijai gydyti ir taip sumažinti ŽIV vertikalaus perdavimo naujagimiui riziką, reikia atsižvelgti į tyrimų su gyvūnais duomenis (žr. 5.3 skyrių) ir nėščių moterų gydymo klinikinę patirtį.

Klinikinės fosamprenavio vartojimo nėščiosioms patirties yra nedaug (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigčių). Amprenaviras prasiskverbia per žmogaus placentą.

Atliekant tyrimus su gyvūnais, kai amprenavio koncentracija plazmoje (AUC) mažesnė nei terapinė koncentracija žmogaus organizme gydant Telzir, buvo stebėtas tam tikras toksinis poveikis vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Dėl mažos vaisto ekspozicijos toksiškumo reprodukcijai tyrimuose galimas Telzir toksinis poveikis vystymuisi išsamiai apibrėžtas nebuvo.

Todėl Telzir nėštumo laikotarpiu skiriamas tik tuo atveju, kai galima nauda didesnė už galimą žalą.

Žindymas

Amprenavio veikliosios medžiagos rasta žiurkių piene, bet ar amprenaviras išsiskiria į moters pieną, nežinoma. Žiurkiukams, kurie iki gimimo ir po gimimo buvo paveikti amprenavio ir fosamprenavio, nustatytas toksinis poveikis vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Rekomenduojama, kad ŽIV infekuotos moterys nežindytų jokiais aplinkybėmis, kad neperduotų kūdikiams ŽIV.

Vaisingumas

Duomenų apie fosamprenaviro poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimų su žiurkėmis duomenimis, didelio fosamprenaviro poveikio vislumui arba reprodukcinėi elgsenai nepastebėta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Telzir derinio su ritonaviru poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. Nustatant paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, reikia turėti galvoje Telzir nepageidaujamus reiškinius (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Nepageidaujamų reakcijų spektras buvo panašus visų tyrimų su suaugusiais žmonėmis metu: ir antiretrovirusinio gydymo negavusių pacientų (APV30002, ESS100732), ir proteazių inhibitoriais (vartojamais du kartus per parą, APV30003) gydytų pacientų populiacijose. Ši santrauka paremta šių trijų saugumo tyrimų, kuriuose dalyvavo iš viso 864 pacientai, vartoję fosamprenavirą ir ritonavirą, duomenimis.

Vartojant fosamprenaviro/ritonaviro derinį, dažniausiai (> 5 % gydytų suaugusių tiriamųjų) pasireiškios nepageidaujamos reakcijos buvo virškinimo trakto reakcijos (pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir vėmimas) ir galvos skausmas. Dauguma nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu fosamprenaviro/ritonaviro deriniu, buvo lengvos ar vidutinio sunkumo, jos pasireiškė anksti ir retais atvejais buvo gydymą ribojančios. Pranešta ir apie sunkesnes reakcijas, pavyzdžiui, sunkų odos išbėrimą ir kepenų transaminazių suaktyvėjimą (žr. Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą toliau).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal *MedDRA* organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) ir labai reti ($< 1/10\ 000$) arba dažnis nežinomas.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis išvestas remiantis klinikiniais tyrimais ir pranešimais, gautais vaistui patekus į rinką.

Dauguma toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų buvo nustatytos atliekant tris didelius klinikinius tyrimus su suaugusiais žmonėmis, jos buvo ne mažiau kaip vidutinio intensyvumo (2 laipsnio ar stipresnės), pasireiškė ne mažiau kaip 1 % pacientų ir tyrėjų apibūdintos kaip susijusios su vaistiniu preparatu, vartotu tyrimų metu.

Organų sistema	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Galvos skausmas, galvos svaigimas, burnos parestezija	Dažni
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Viduriavimas Laisvi viduriai, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas	Labai dažni Dažni
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Stivenso ir Džonsono sindromas Angioneurozinė edema Bėrimas (žr. toliau „Bėrimas / odos reakcijos“)	Reti Nedažni Dažni
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nuovargis	Dažni
<i>Tyrimai</i>	Cholesterolio padaugėjimas kraujyje Trigliceridų padaugėjimas kraujyje Alanino aminotransferazės suaktyvėjimas Aspartato aminotransferazės suaktyvėjimas Lipazės suaktyvėjimas	Labai dažni Dažni Dažni Dažni Dažni

Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Išbėrimas / odos reakcijos. Eriteminiai ar makulopapuliniai odos bėrimai su ar be niežulio gali atsirasti gydymo metu. Paprastai bėrimas išnyksta savaime, nenutraukiant gydymo fosamprenaviru ir ritonaviru.

Retai pasireiškė sunkūs ar gyvybei pavojingi bėrimai, įskaitant Stivenso ir Džonsono sindromą. Telzir vartojimą reikia nutraukti visam laikui, jei atsiranda sunkus odos bėrimas arba vidutinio intensyvumo odos bėrimas kartu su sisteminiais ar gleivinių simptomais (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių cheminių tyrimų pokyčiai. Klinikinių cheminių tyrimų pokyčiai (3 ar 4 laipsnio), kurie gali būti susiję su gydymu fosamprenaviru kartu su ritonaviru ir pasireiškė daugiau nei 1 % suaugusių pacientų: ALT aktyvumo padidėjimas (dažnas), AST aktyvumo padidėjimas (dažnas), serumo lipazės aktyvumo padidėjimas (dažnas) ir trigliceridų koncentracijos padidėjimas (dažnas).

Metaboliniai rodmenys. Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Rabdomiolizė. Aprašytas KFK aktyvumo padidėjimas, mialgijos, miozitas ir retais atvejais - rabdomiolizė pacientams, gydomiems proteazių inhibitoriais, ypač derinant juos su nukleozidų analogais.

Imuninės reaktyvacijos sindromas. ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [*Graves*] ligą ir autoimuninį hepatitą), pasireiškusius imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais; vis dėlto tokių sutrikimų atsiradimo laikas labai skiriasi ir jie gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų nekrozė. Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų ir kitos populiacijos

Vaikai ir paaugliai. Nepageidaujamų reakcijų spektras vaikams ir paaugliams nustatytas, remiantis integruotais saugumo duomenimis iš dviejų tyrimų (APV29005 tyrimo 24-osios savaitės duomenys ir APV20003 tyrimo 168-osios savaitės [galutiniai] duomenys), kuriuose 158 ŽIV-1 infekuoti 2–18 metų tiriamieji gavo fosamprenaviro ir ritonaviro, kartu skiriant gydymą nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (kiekvienoje amžiaus grupėje taikyti dozavimo planai pateikti 5.1 skyriuje). 79 % asmenų buvo gydyti daugiau kaip 48 savaites.

Bendrai saugumo spektras šiems 158 vaikams ir paaugliams buvo panašus į stebėtą suaugusiųjų populiacijoje. Vėmimas dažniau pasireiškė vaikų populiacijos pacientams. Su vaistiniu preparatu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo dažnesnės APV20003 tyrime (57 %), kur tiriamiesiems fosamprenaviras ir ritonaviras buvo skiriami vieną kartą per parą, palyginti su APV29005 (33 %), kur tiriamiesiems fosamprenaviras ir ritonaviras buvo skiriami du kartus per parą.

Analizuojant APV29005 ar APV20002 tyrimų, kurių metu 54 nuo 4 savaitių iki < 2 metų amžiaus tiriamieji vartojo fosamprenavirą / ritonavirą du kartus per parą kartu su pagrindiniu gydymu nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi, ir 5 tiriamieji vartojo fosamprenavirą tik vieną kartą per parą kartu su ritonaviru arba be jo, 48-osios savaitės duomenis, naujų saugumo signalų nenustatyta.

Hemofilija sergantys pacientai. Yra pranešimų apie padažnėjusius savaiminio kraujavimo atvejus hemofilija sergantiems pacientams, gydytiems antiretrovirusiniais proteazių inhibitoriais (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Telzir specifinis antidotas nežinomas. Nežinoma, ar peritoninė dializė arba hemodializė gali pašalinti amprenavirą. Perdozavus vaisto, reikia stebėti, ar ligoniui neatsirado toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių), ir prireikus taikyti standartinį palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antivirusinis vaistas sisteminiam vartojimui, proteazių inhibitorius, ATC kodas: J05AE07

Veikimo mechanizmas

In vitro pastebimas fosamprenaviro antivirusinis poveikis priklauso nuo amprenaviro pėdsakų. Amprenaviras yra konkuruojantis ŽIV-1 proteazės inhibitorius. Amprenaviras prisijungia prie ŽIV-1 proteazės aktyvios vietos, sutrikdo viruso gago ir gago polo poliproteinų prekursorių susidarymą, ir tokiu būdu susidaro nesubrendusios neužkrečiamos viruso dalelės.

Skiriant 700 mg fosamprenaviro du kartus per parą su 100 mg ritonaviro du kartus per parą, susidaro tokios plazmos amprenaviro koncentracijos (duomenys iš APV30003 tyrimo su pacientais, gavusiais antiretrovirusinį gydymą), dėl kurių baltymų pakoreguotų medianų koeficientai tampa atitinkamai C_{min}/IC_{50} ir C_{min}/IC_{95} iš 21,7 (intervalas 1,19-240) ir 3,21 (intervale 0,26-30,0).

Antivirusinis poveikis *in vitro*

In vitro antivirusinis amprenaviro aktyvumas prieš ŽIV-1 IIIB buvo įvertintas tiek ūmiai, tiek lėtiniai infekuotose limfoblastinės eilės ląstelėse (MT-4, CEM-CCRF, H9) ir periferinio kraujo limfocituose. 50 % amprenaviro inhibicinė koncentracija (IC_{50}) ūmiai infekuotose ląstelėse svyravo nuo 0,012 iki 0,08 μ M, o lėtiniai infekuotose ląstelėse - 0,41 μ M (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Amprenaviro anti-ŽIV-1 aktyvumo *in vitro* ir ŽIV-1 replikacijos inhibicijos žmonių organizme santykis nenustatytas.

Atsparumas

In vivo

a) Pacientai, kuriems netaikytas ARG ar gydymas PI

Amprenaviro/fosamprenaviro vystymo programos metu buvo tiriamos įvairios gydymo schemos, pagal kurias buvo skiriama vartoti kartu ritonaviro arba neskiriama. Analizuojant pacientų, kurių virusologinis gydymas pagal schemas buvo nesėkmingas, mėginius, nustatyti keturi pagrindiniai atsparumo atsiradimo būdai: V32I+I47V, I50V, I54L/M ir I84V. Stebėta papildomų mutacijų, galinčių prisidėti prie atsparumo: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V ir I93L.

Suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo taikytas ARG, vartojant šiuo metu patvirtintas fosamprenaviro/ritonaviro dozes, kaip ir vartojant ritonavirą pagal kitas rekomenduojamas gydymo PI schemas, aprašytų mutacijų nustatyta nedažnai. Šešiolikai iš 434 pacientų, kuriems nebuvo taikytas ARG, kurie ESS100732 tyrimo metu vartojo 700 mg fosamprenaviro/100 mg ritonaviro du kartus per parą, 48-tą gydymo savaitę nustatytas virusologinio gydymo nepakankamumas pagal 14 genotipuotų izoliatų. Trijuose iš 14 izoliatų nustatyta proteazių atsparumo mutacijų. Kiekviename iš 3 izoliatų nustatyta po vieną atsparumo mutaciją (atitinkamai K20K/R, I54I/L ir I93I/L).

Penkiolikos (15) iš 81 pirmiau PI negydytų vaikų populiacijos pacientų, gydytų fosamprenaviru / ritonaviru, duomenys atitiko protokole aprašytą virusologinį neveiksmingumą per 48 savaites APV29005 tyrimo metu ir iki 108-osios savaitės APV20003 tyrimo metu. Iš 2 pacientų išskirtuose virusuose buvo stebėtos gydymo sukeltos pagrindinės arba su APV susijusios proteazės mutacijos. Atsparumo duomenys buvo panašūs į suaugusiųjų.

b) Pacientai, kurie buvo gydyti PI

Amprenaviras

Atliekant tyrimus su PI gydytais suaugusiais pacientais PRO30017 (600 mg amprenaviro/100 mg ritonaviro du kartus per parą tyrimo padaliniuose A ir B su atitinkamai 80 ir 37 pacientais), pacientams, kuriems antivirusinis gydymas buvo nesėkmingas, atsirado tokių viruso mutacijų: 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 ir I93L/M.

Fosamprenaviras

Atliekant tyrimus su PI gydytais suaugusiais pacientais APV30003 ir jo tęsinyje APV30005 (700 mg fosamprenaviro/100 mg ritonaviro du kartus per parą: n = 107), pacientams, per 96 gydymo savaites patyrusiems virusologinę nesėkmę, atsirado šių mutacijų: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V ir L90M.

Remiantis APV20003 ir APV29005 tyrimų su vaikų populiacijos pacientais duomenimis, 77 pirmiau PI vartoję pacientai buvo gydyti pagal planą, kurio pagrindą sudarė fosamprenaviras / ritonaviras, ir 43 pacientų duomenys atitiko protokole aprašytus virusologinio neveiksmingumo kriterijus per 48 savaites APV29005 tyrimo metu ir iki 108-osios savaitės APV20003 tyrimo metu. Iš 1 paciento, dalyvavusio APV29005 tyrime, ir iš 6 pacientų, dalyvavusių APV20003 tyrime, išskirtuose virusuose buvo stebėtos gydymo sukeltos pagrindinės proteazės arba su APV susijusios mutacijos. Mutacijos buvo panašaus pobūdžio kaip jau aprašytų PI gydytų suaugusiųjų, gydytų fosamprenaviru/ritonaviru.

Antivirusinis aktyvumas, atsižvelgiant į genotipinį/fenotipinį atsparumą

Genotipinio atsparumo tyrimas

Genotipinės interpretacijos sistemos gali būti pritaikytos norint įvertinti amprenaviro / ritonaviro ar fosamprenaviro / ritonaviro poveikį pacientams, kurių izoliatai yra atsparūs PI. Dabartinis (2006 m. liepos mėn.) ANRS AC-11 algoritmas fosamprenavirui / ritonavirui apibrėžia atsparumą, kai yra V32I+I47A/V arba I50V mutacijos, ar bent keturios mutacijos iš L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V ir L90M, o tai susiję su padidėjusiu fenotipiniu atsparumu fosamprenavirui su ritonaviru ir taip pat sumažėjusiu virusologiniu atsaku. Išvados apie atskirų mutacijų arba mutacijų struktūrų svarbą gali keistis gavus papildomų duomenų, todėl rekomenduojama visada atsižvelgti į dabartines interpretacijos sistemas, analizuojant atsparumo tyrimo rezultatus.

Fenotipinio atsparumo tyrimas

Kliniškai patvirtintos fenotipinio interpretavimo sistemos gali būti naudojamos kartu su genotipiniais duomenimis amprenaviro / ritonaviro ar fosamprenaviro / ritonaviro aktyvumui įvertinti pacientams, kurių izoliatai yra atsparūs PI. Atsparumą tiriančios diagnostinės kompanijos sukūrė klinikinio fenotipavimo ribas FPV/RTV, kurios gali būti naudojamos interpretuojant atsparumo tyrimų rezultatus.

Klinikinė patirtis

Klinikinė patirtis skirti fosamprenavirą, sustiprintą ritonaviru, iš esmės remiasi dviem atvirais tyrimais: vienas antiretrovirusinio gydymo negavusiems pacientams (ESS100732 tyrimas) ir kitas antivirusinį gydymą gavusiems pacientams (APV30003 tyrimas). Abiejų tyrimu metu fosamprenaviro/ritonaviro vartojimas buvo palygintas su lopinaviro/ritonaviro vartojimu.

Antiretrovirusinio gydymo negavę suaugę pacientai

Atvirame tyrime (ESS100732 - KLEAN) su antiretrovirusinio gydymo negavusiais pacientais, skiriant fosamprenavirą (700 mg) kartu su nedidele ritonaviro doze (100 mg) du kartus per parą ir vieną fiksuotos dozės abakaviro/lamivudino (600 mg/300 mg) tabletes kartą per parą, per 48 savaites

išaiškėjo panašus veiksmingumas, kaip ir skiriant lopinaviro/ritonaviro (400 mg/100 mg) du kartus per parą kartu su abakaviru/lamivudinu (600 mg/300 mg vieną kartą per parą).

Fozamprenaviro, vartoto kartu su ritonaviru, viršenybės prieš lopinavirą/ritonavirą pacientams, kurių plazmos ŽIV-1 RNR lygiai < 400 kopijų/ml 48 savaitę (pirminė vertinamoji baigtis) nenustatyta Laiko, kai nebelieka virusologinio atsako (LNLVA), analizė *ITT(E)* populiacijoje parodė, kad santykiš pacientų, kuriems buvo pasiekta < 400 kopijų/ml buvo 73 % (315/434) fozamprenaviro su ritonaviru grupėje, lyginant su 71 % (317/444) pacientų, gavusių gydymą lopinaviru/ritonaviru, esant 95 % skirtumo patikimumo intervalui [-4,84 %; 7,05 %].

Veiksmingumo vertinamosios baigtys pogrupuose parodytos toliau esančioje lentelėje.

Lentelė Nr. 1. ESS100732 tyrimo veiksmingumo vertinamosios baigtys 48-tą savaitę (pacientai, kuriems nebuvo taikytas ARG)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 x per parą (n = 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 x per parą (n = 444)
<i>ITT-E</i> populiacija LNLVA analizė	Pacientų dalis, kurių ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml	
Visi tiriamieji	72,5 %	71,4 %
Pradinė ŽIV-1 RNR < 100 000 kopijų/ml	69,5 % (n = 197)	69,4 % (n = 209)
Pradinė ŽIV-1 RNR ≥ 100 000 kopijų/ml	75,1 % (n = 237)	73,2 % (n = 235)
	Pacientų dalis, kurių ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	
Visi tiriamieji	66 %	65 %
Pradinė ŽIV-1 RNR < 100 000 kopijų/ml	67 % (n = 197)	64 % (n = 209)
Pradinė ŽIV-1 RNR ≥ 100 000 kopijų/ml	65 % (n = 237)	66 % (n = 235)
	Vidutinis CD4 ląstelių pokytis, palyginti su pradiniu (ląstelių/μl)	
<i>ITT-E</i> stebėjimo analizė	176 (n = 323)	191 (n = 336)

Pasibaigus 48 gydymo savaitėms, tiriamieji Europoje ir Kanadoje galėjo būti pakviesti dalyvauti tyrimo pratęsime iki 144 savaičių ir gydyti pagal tą patį gydymo planą, kaip ir pirminio randomizavimo metu. Tik 22 % pirminės *KLEAN* tyrimo populiacijos dalyvavo tyrimo pratęsime.

Veiksmingumo vertinamosios baigtys parodytos toliau esančioje lentelėje.

Lentelė Nr. 2. ESS100732 tyrimo pratęsimo veiksmingumo vertinamosios baigtys 96-tą ir 144-tą savaitėmis (pacientai, kuriems nebuvo taikytas ARG)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 x per parą (n = 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 x per parą (n = 91)
<i>ITT</i> (pratęsimo) populiacija LNLVA analizė	Pacientų dalis, kurių ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml	
96-ta savaitė	93 %	87 %
144-ta savaitė	83 %	70 %
	Pacientų dalis, kurių ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	
96-ta savaitė	85 %	75 %
144-ta savaitė	73 %	60 %

ITT (pratęsimo) stebėjimo analizė	Vidutinis CD4 ląstelių pokytis, palyginti su pradiniu (ląstelių/ μ l)	
96-ta savaitė	292 (n = 100)	286 (n = 84)
144-ta savaitė	300 (n = 87)	335 (n = 66)

Antiretrovirusinį gydymą gavę suaugę pacientai

Atsitiktinių imčių atviro tyrimo (APV30003) metu proteazių inhibitoriais gydytų pacientų, kuriems ankstesnis antivirusinis gydymas (dviem ar mažiau PI) buvo nesėkmingas, gydymas fosamprenaviru ir ritonaviru (700/100 mg du kartus per parą arba 1400/200 mg vieną kartą per parą) po 48 savaičių nebuvo efektyvesnis už gydymą lopinaviru/ritonaviru, vertinant virusų slopinimą, nustatomą pagal vidutinį plotą po kreive, atmetus pradinius (AAUCMB) ŽIV-1 RNR plazmoje (pagrindinis tyrimo tikslas). Gauti rezultatai bylojo lopinaviro/ritonaviro naudai; smulkiau išdėstyta toliau.

Visiems pacientams, dalyvavusiems šiame tyrime, ankstesnis gydymas proteazių inhibitoriais buvo nesėkmingas (ŽIV-1 RNR niekada nebuvo mažiau kaip 1000 kopijų/ml mažiausiai 12 gydymo savaičių iš eilės arba pradžioje ŽIV-1 RNR buvo mažiau, o vėliau atsistatė iki \geq 1000 kopijų/ml). Tačiau tik 65 % pacientų tyrimo pradžioje buvo gydomi proteazių inhibitoriais.

Populiaciją daugiausiai sudarė saikingai antiretrovirusiniais preparatais gydyti pacientai. Ankstesnio gydymo NATI vidutinė trukmė buvo 257 savaitės tarp pacientų, vartojusių fosamprenavirą su ritonaviru du kartus per parą (79 % buvo gydyti anksčiau \geq 3 NATI), o tarp pacientų, gydytų lopinaviru/ritonaviru – 210 savaičių, (64 % buvo gydyti anksčiau \geq 3 NATI). Ankstesnio gydymo PI vidutinė trukmė buvo 149 savaitės tarp pacientų, vartojusių fosamprenavirą su ritonaviru du kartus per parą (49 % buvo gydyti anksčiau \geq 2 PI), o tarp pacientų, gydytų lopinaviru/ritonaviru – 130 savaičių, (40 % buvo gydyti anksčiau \geq 2 PI).

Vidutinės AAUCMB (\log_{10} c/ml) (stebėjimo analizė) reikšmės 48 savaitę (pirminė vertinamoji baigtis) ir kitos veiksmingumo vertinamosios baigtys pogrupiuose ITT (E) populiacijoje pateiktos toliau esančiose lentelėse.

Lentelė Nr. 3. APV30003 tyrimo veiksmingumo vertinamosios baigtys 48-tą savaitę ITT(E) populiacijoje (pacientai, kuriems buvo taikytas ARG)

	FPV/RTV 2 x per parą (N=107)	LPV/RTV 2 x per parą (N=103)
AAUCMB stebėjimo analizė	Vidurkis (n)	Vidurkis (n)
Visi pacientai	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000-10 000 kopijų/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
> 10 000-100 000 kopijų/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
> 100 000 kopijų/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV 2 x per parą, palyginti su LPV/RTV 2 x per parą	AAUCMB skirtumo vidurkis (97,5 % PI)	
Visi pacientai	0,244 (-0,047, 0,536)	
1000-10 000 kopijų/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
> 10 000-100 000 kopijų/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
> 100 000 kopijų/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
AAUCMB stebėjimo analizė	Vidurkis (n)	Vidurkis (n)
Visi pacientai	-1,53 (105)	-1,76 (103)
CD4 kiekis < 50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
\geq 50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
< 200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
\geq 200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
OF GJB¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)

≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Visi pacientai, AN=NP analizė²	n (%)	n (%)
Tiriamieji (%), kurių plazmoje ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	49 (46 %)	52 (50 %)
Tiriamieji (%), kurių plazmoje ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml	62 (58 %)	63 (61 %)
Tiriamieji, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR pokytis > 1 log₁₀, palyginti su pradiniu	62 (58 %)	71 (69 %)
CD4 ląstelių pokytis, palyginti su pradiniu (ląstelių/μl)	Mediana (n)	Mediana (n)
Visi pacientai	81 (79)	91 (85)

Santrumpos. ¹ OF GJB: optimizuoto fono genotipinio jautrumo balas. GJB apskaičiuotas pagal ANRS 2007 rekomendacijas. ² AN=NP: atkryčio arba nutraukimo, prilygintų nepakankamumui, analizė, kuri atitinka LNLVA. FPV/RTV 2 x per parą – fosamprenaviras kartu su ritonaviru du kartus per parą, LPV/RTV 2 x per parą – lopinaviras / ritonaviras du kartus per parą.

Lentelė Nr. 4. AAUCMB 48-tą savaitę pagal OF genotipinio jautrumo balą ir pradinis atsparumas FPV/RTV

OF genotipinis jautrumas	AAUCMB 48-tą savaitę (n)		
	Visi pacientai	Jautrumas FPV/RTV < 4 mutacijų balui	Atsparumas FPV/RTV ≥ 4 mutacijų balui
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Visi pacientai	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Kaip parodyta aukščiau esančioje lentelėje, prieš paradedant tyrimą, tik 16 pacientų turėjo FPV/RTV atsparių virusų pagal ANRS balą. Šio mažo skaičiaus pacientų duomenis, toliau analizuojamus GJB pogrupyje, reikia interpretuoti atsargiai.

Nėra pakankamai duomenų, leidžiančių rekomenduoti skirti fosamprenavirą ir ritonavirą anksčiau intensyviai gydytiems pacientams.

Vyresni nei 6 metų vaikai ir paaugliai

Fosamprenaviro tabletės ir geriamoji suspensija su ritonaviru, skiriant kartu su NATI, buvo tiriama skiriant ją sergantiems vaikams ir paaugliams, jau gydytiems arba dar negydytiems proteazės inhibitoriais. Nauda šiai amžiaus grupei vertinta atvirame 48 savaičių trukmės tyrime APV29005, vertinančiame farmakokinetinius profilius, saugumą ir antivirusinį aktyvumą, skiriant fosamprenavirą su ritonaviru du kartus per parą ŽIV-1 proteazės inhibitoriais gydytiems ir dar negydytiems 2–18 metų ligoniams. Rezultatai po 48 gydymo savaičių pateikti žemiau.

Į APV29500 tyrimą buvo įtraukta 30 6–12 metų amžiaus pacientų (kurių dauguma buvo gydyti fosamprenaviru su ritonaviru 18/3 mg/kg du kartus per parą arba tabletėmis pagal suaugusiųjų planą) ir 40 12–18 metų amžiaus pacientų (kurių dauguma buvo gydyti suaugusiųjų tablečių dozėmis).

5 lentelė. Pradinės ypatybės ir veiksmingumo vertinamosios baigtys 48-ąją savaitę APV29005 tyrimo numatytų gydyti pacientų (ITT[E]) populiacijoje

	Pacientų amžius nuo 6 iki 11 metų N=30	Pacientų amžius nuo 12 iki 18 metų N=40
Pradinės ypatybės		
ARG/PI būklė, n (%)		
ARG nebuvo taikytas	2 (7)	14 (35)
ARG buvo taikytas, PI nebuvo vartota	8 (27)	12 (30)

PI buvo vartota	20 (67)	14 (35)
Ankstesnio ARG ekspozicijos trukmės mediana, savaitėmis		
NATI	386	409
PI	253	209
ŽIV-1 RNR <i>log10</i> kopijų/ml plazmoje mediana	4,6 (n=29)	4,7
> 100 000 kopijų/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
CD4 ląstelių/μl mediana	470	250
CD4 ląstelių kiekis < 350 ląstelių/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Veiksmingumo vertinamosios baigtys		
Pacientai, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml, momentinių duomenų analizė	16 (53%)	25 (63%)
CD4 ląstelių (ląstelių/μl) pokyčio, palyginti su pradiniu, mediana, stebėjimo duomenų analizė	210 (n=21)	140 (n=35)

Šie duomenys buvo įrodyti ir atliekant pagalbinį tyrimą APV20003; vis dėlto jame buvo skirtas kitoks dozavimas negu APV29005 tyrime.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Prieš patekdamas į sisteminę kraujotaką, beveik visas išgertas fosamprenaviras greitai hidrolizuojamas į amprenavirą ir neorganinį fosfatą. Atrodo, kad fosamprenaviro virtimas amprenaviru pirmiausia vyksta žarnų epitelyje.

Farmakokinetinės amprenaviro savybės, Telzir vartojant kartu su ritonaviru, buvo nustatytos ištyrus sveikus asmenis ir ŽIV infekuotus pacientus. Jokių esminių abiejų grupių skirtumų nepastebėta.

Jei Telzir tablečių ar geriamosios suspensijos išgeriama nevalgius, susidaro vienodos AUC_{∞} reikšmės plazmoje; išgėrus Telzir geriamosios suspensijos, amprenaviro C_{max} plazmoje susidaro 14 % didesnė, nei išgėrus tablečių.

Absorbcija

Išgėrus vienkartinę fosamprenaviro dozę, didžiausia amprenaviro koncentracija plazmoje susidaro maždaug po 2 valandų. Apskritai fosamprenaviro AUC reikšmės yra 1 % mažesnės nei amprenaviro. Absoliutus fosamprenaviro biologinis prieinamumas žmonių organizme nenustatytas.

Po kartotinių geriamųjų ekvivalentiškų fosamprenaviro ir amprenaviro dozių skyrimo stebėtos panašios amprenaviro AUC reikšmės; tačiau vartojant fosamprenavirą, C_{max} reikšmės buvo maždaug 30 % mažesnės, o C_{min} - maždaug 28 % didesnės.

Kartu su fosamprenaviru skiriant ritonavirą, padidėja amprenaviro AUC plazmoje maždaug 2 kartus ir $C_{\tau,ss}$ plazmoje nuo 4 iki 6 kartų, palyginti su duomenimis, gautais vartojant vieną fosamprenavirą.

Po kartotinių geriamųjų fosamprenaviro 700 mg ir ritonaviro 100 mg dozių skyrimo du kartus per parą amprenaviras rezorbuojamas greitai, o didžiausia vidutinė (95 % PI) pastovi amprenaviro koncentracija (C_{max} - 6,08 (5,38-6,86) μg/ml susidaro praėjus maždaug 1,5 (0,75-5,0) valandos po dozės išgėrimo (t_{max}). Vidutinė pastovi amprenaviro koncentracija (C_{min}) buvo 2,12 (1,77-2,54) μg/ml, o $AUC_{0-\tau}$ buvo 39,6 (34,5–45,3) val.*μg/ml.

Fosamprenaviro tabletes vartojant po valgio (įprastas riebus maistas: 967 kcal, 67 gramai riebalų, 33 gramai baltymų, 58 gramai angliavandenių) amprenaviro farmakokinetika plazmoje (C_{max} , t_{max} ar $AUC_{0-\infty}$) nekito, lyginant su fosamprenaviro tablečių vartojimu nevalgius. Telzir galima vartoti nepriklausomai nuo valgymo.

Amprenavirą vartojant su greipfrutų sultimis, jo farmakokinetinės savybės plazmoje žymiau nekito.

Pasiskirstymas

Išgėrus Telzir, vidutinis menamas pasiskirstymo tūris yra maždaug 430 l (skaičiuojant 6 l/kg 70 kg kūno svorio); tai leidžia įtarti didelį pasiskirstymo tūrį, kai amprenaviras lengvai įsiskverbia į audinius už sisteminės cirkuliacijos ribų. Šios reikšmės sumažėja maždaug 40 %, kai Telzir skiriamas kartu su ritonaviru daugiausia dėl padidėjusio amprenaviro biologinio prieinamumo.

Tyrimuose *in vitro* 90 % amprenaviro susijungia su baltymais. Jis jungiasi su alfa-1- rūgšties glikoproteinu (AAG) ir albuminu, bet pasižymi stipresniu afinitetu AAG. AAG koncentracija antiretrovirusinio gydymo metu sumažėja. Dėl šio pokyčio sumažėja bendra veikliosios medžiagos koncentracija plazmoje, tačiau tikėtina, kad nesusijungusio amprenaviro, kuris yra veikliosios medžiagos aktyvioji dalis, kiekis nesikeičia.

Žmonių organizme nedidelis kiekis amprenaviro patenka į cerebrospinalinį likvorą. Amprenaviras patenka į spermą, bet jo koncentracija spermoje yra mažesnė nei plazmoje.

Biotransformacija

Išgertas fosamprenaviras greitai ir beveik visas hidrolizuojamas į amprenavirą ir neorganinį fosfatą, nes jis yra rezorbuojamas per žarnų epitelį. Amprenaviras pirmiausia metabolizuojamas kepenyse, mažiau nei 1 % nepakitusio vaisto pašalinama su šlapimu. Pirmasis metabolizmo etapas vyksta dalyvaujant citochromo P450 3A4 fermentui. Amprenaviro metabolizmą stabdo ritonaviras, slopindamas CYP3A4, dėl ko padidėja amprenaviro koncentracija plazmoje. Be to, amprenaviras slopina CYP3A4 fermentą, nors ir silpniau nei ritonaviras. Dėl to vaistinius preparatus, kurie yra CYP3A4 induktoriai, inhibitoriai ar substratai, reikia atsargiai vartoti kartu su Telzir ir ritonaviru (žr. 4.3 ir 4.5 skyrių).

Eliminacija

Išgėrus Telzir, amprenaviro pusinės eliminacijos trukmė yra 7,7 valandos. Telzir skiriant kartu su ritonaviru, amprenaviro pusinės eliminacijos trukmė padidėja iki 15 – 23 valandų. Amprenaviras pirmiausia metabolizuojamas kepenyse, mažiau nei 1 % nepakitusio vaisto pašalinamas su šlapimu, jo neaptinkama išmatose. Apskaičiavus pagal metabolitus, maždaug 14 % suvartotos amprenaviro dozės pašalinama su šlapimu ir maždaug 75 % - su išmatomis.

Ypatingos populiacijos

Vaikai

Klinikiniame fosamprenaviro farmakokinetikos tyrime su vaikais aštuoni 12–18 metų tiriamieji gaudavo standartinę fosamprenaviro suaugusiųjų dozę 700 mg tabletėmis du kartus per parą (kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą). Lyginant su anksčiau tirta suaugusiųjų populiacija, kuriai buvo skirta 700 mg fosamprenaviro ir 100 mg ritonaviro dozės du kartus per parą, 12–18 metų asmenims plazmos APV $AUC_{(0-24)}$ buvo mažesnis 20 %, C_{max} , mažesnis 23 %, o C_{min} mažesnis 20 %. 6–11 metų vaikų (n = 9), kuriems skirtos fosamprenaviro ir ritonaviro 18/3 mg/kg dozės du kartus per parą, $AUC_{(0-24)}$ buvo 26 % didesnė, o C_{max} ir C_{min} dydžiai buvo panašūs, lyginant su anksčiau tirta suaugusiųjų populiacija, kuriai buvo skirtos 700 mg fosamprenaviro ir 100 mg ritonaviro dozės du kartus per parą.

APV20002 yra 48 savaičių, II fazės, atviras tyrimas, sudarytas fosamprenaviro farmakokinetikai, saugumui, toleravimui ir antivirusiniam aktyvumui kartu su ritonaviru ir be jo įvertinti vaikams nuo 4 savaičių iki 2 metų amžiaus. Lyginant su anksčiau tirta suaugusiųjų populiacija, kuriai buvo skirta 700 mg fosamprenaviro ir 100 mg ritonaviro dozės du kartus per parą, penkių 6–24 mėnesių tiriamųjų kūdikių, kuriems buvo skirta fosamprenaviro ir ritonaviro 45/7 mg/kg dozės du kartus per parą, poaišybe stebėta, kad, nepaisant fosamprenaviro ir ritonaviro dozės pagal mg/kg padidinimo 5 kartus, plazmoje amprenaviro $AUC_{(0-\tau)}$ buvo maždaug 48 % mažiau, C_{max} 26 % mažiau, o C_{τ} 29 % mažiau nei

vaikų. Negalima suformuluoti rekomendacijų labai mažo amžiaus (iki 2 metų) vaikams, todėl Telzir kartu su ritonaviru šiai ligonių populiacijai nerekomenduojamas (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Fosamprenaviro derinio su ritonaviru farmakokinetika netirta vyresniems kaip 65 metų pacientams.

Pacientai su inkstų funkcijos sutrikimu

Atskirai tirti nebuvo. Mažiau nei 1 % nepakitusio amprenaviro gydamosios dozės pašalinama su šlapimu. Ritonaviro inkstų klirensas nežymus; taigi, esant inkstų funkcijos sutrikimui, poveikis amprenaviro ir ritonaviro eliminacijai turėtų būti minimalus.

Pacientai su kepenų funkcijos sutrikimu

Žmonių organizme fosamprenaviras paverčiamas amprenaviru. Amprenaviras ir ritonaviras iš esmės pašalinami, metabolizuojant juos kepenyse.

Amprenaviro farmakokinetika plazmoje buvo įvertinta 14 dienų kartotinių dozių klinikiniame tyrime su ŽIV-1 užsikrėtusiais suaugusiais tiriamaisiais, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ir kurie buvo gydyti fosamprenaviru ir ritonaviru, lyginant su atitinkama kontroline grupe, kurios tiriamųjų kepenų funkcija buvo normali.

Tiriamiesiems su lengvu kepenų funkcijos nepakankamumu (5–6 balai pagal *Child-Pugh*) 2 kartus per parą skiriant 700 mg fosamprenaviro ir vieną kartą per parą (t.y. rečiau nei įprastai) skiriant 100 mg ritonaviro dozę, plazmoje nedaug padidėjo amprenaviro C_{max} (17 %), amprenaviro $AUC_{(0-12)}$ (22 %), bendras amprenaviro C_{12} lygis išliko panašus, o plazmoje esančio laisvo amprenaviro C_{12} lygis buvo maždaug 117 % didesnis, lyginant su tiriamaisiais, turinčiais normalią kepenų funkciją ir gavusiais standartines 700 mg fosamprenaviro ir 100 mg ritonaviro dozes du kartus per parą.

Tiriamiesiems su vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu (7–9 balai pagal *Child-Pugh*) 2 kartus per parą skiriant sumažintą 450 mg fosamprenaviro dozę ir vieną kartą per parą (t.y. rečiau nei įprastai) skiriant 100 mg ritonaviro dozę, amprenaviro C_{max} ir $AUC_{(0-12)}$ lygis plazmoje pakito panašiai, tačiau bendro amprenaviro C_{12} reikšmės buvo maždaug 35 % mažesnės, o laisvo amprenaviro C_{12} reikšmės maždaug 88 % didesnės, lyginant su tiriamaisiais, turinčiais normalią kepenų funkciją ir gavusiais standartines 700 mg fosamprenaviro ir 100 mg ritonaviro dozes du kartus per parą. Prognozuojamos ekspozicijos paremtos ekstrapoliacija iš stebėjimų duomenų, gautų du kartus per parą skiriant 300 mg fosamprenaviro ir vieną kartą per parą skiriant 100 mg ritonaviro pacientams su vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu.

Asmenims, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (10-13 balų pagal *Child-Pugh*) vartojant mažesnę 300 mg fosamprenaviro dozę du kartus per parą ir kartu rečiau vartojant 100 mg ritonaviro dozę vieną kartą per parą, amprenaviro C_{max} plazmoje buvo 19 % mažesnė, $AUC_{(0-12)}$ 23 % mažesnė, o C_{12} reikšmė 38 % mažesnė, bet panaši į neprisijungusio amprenaviro C_{12} reikšmę plazmoje, nustatytą asmenims, kurių kepenų funkcija normali, vartojantiems fosamprenavirą kartu su ritonaviru pagal įprastą dozavimo planą (po 700 mg/100 mg du kartus per parą). Nepaisant retesnio ritonaviro dozavimo, asmenų, kurie sirgo sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, organizme ritonaviro C_{max} buvo 64 %, ritonaviro $AUC_{(0-24)}$ – 40 % ir ritonaviro C_{12} – 38 % didesnės nei asmenų, kurių kepenų funkcija normali, vartojančių fosamprenavirą kartu su ritonaviru pagal įprastą dozavimo planą (po 700 mg/100 mg du kartus per parą).

Fosamprenaviras kartu su ritonaviru paprastai buvo gerai toleruotas tiriamųjų, kurie sirgo lengvu, vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu. Šie dozavimo režimai turėjo panašų šalutinį poveikį ir klinikinius laboratorinius duomenis, kaip ir ankstesniuose klinikiniuose tyrimuose su ŽIV-1 infekuotais tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija buvo normali.

Nėštumas

Buvo tirta amprenaviro (APV) farmakokinetika nėščių moterų, vartojančių 700/100 mg FPV/RTV du kartus per parą antrąjį (n = 6) arba trečiąjį (n = 9) nėštumo trimestrais ir po gimdymo, organizme. APV ekspozicija nėštumo metu buvo 25-35 % mažesnė. APV geometrinio vidurkio (95 % PI) ir C_{1au} rodmenys antrąjį trimestrą, trečiąjį trimestrą ir po gimdymo buvo atitinkamai 1,31 (0,97, 1,77), 1,34 (0,95, 1,89) ir 2,03 (1,46, 2,83) $\mu\text{g/ml}$ ir nenėščių moterų, gydomų pagal tokį pat planą, pagal kurį vartojamas FPV/RTV, rodmenų ribose.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinis poveikis panašus į amprenaviro ir pasireiškia, esant mažesnei amprenaviro koncentracijai plazmoje nei susidariusiai po gydymo rekomenduojamomis fosamprenaviro ir ritonaviro derinio dozėmis.

Atliekant toksinio kartotinių fosamprenaviro dozių poveikio tyrimą su žiurkėmis ir šunimis, pasireiškė virškinimo trakto sutrikimo požymiai (seilėtekis, vėmimas ir vidurių laisvumas - nuo minkštų iki skystų išmatų) bei kepenų pokyčiai (kepenų padidėjimas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas bei mikroskopiniai pokyčiai, taip pat hepatocitų nekrozė). Kai vaistas buvo skiriamas jauniems gyvūnams, toksinis poveikis nepadidėjo, tačiau duomenys rodė staigsnę atsaką į dozę.

Atlikus toksinio fosamprenaviro poveikio reprodukcijai tyrimą su žiurkėmis, nustatyta, kad patinų vaisingumas nekito. Patelėms vartojant dideles dozes, sumažėjo nėščių patelių gimdos svoris (nuo 0 iki 16 %), greičiausiai dėl geltonkūnių kiaušidėse ir implantacijų skaičiaus sumažėjimo. Tiriant vaikingas žiurkes ir triušius, stipraus poveikio embriono bei vaisiaus vystymuisi nepastebėta, tačiau padidėjo abortų skaičius. Skiriant didžiausias dozes triušiams, jų organizme susidarė tik 0,3 karto didesnė dozė nei žmogaus organizme, skiriant didžiausias klinikines dozes, todėl toksinis poveikis vystymuisi išsamiai ištirtas nebuvo. Žiurkiukams, iki ir po gimimo gavusiems fosamprenaviro, stebėtas sutrikęs fizinis ir funkcinis vystymasis bei sulėtėjęs augimas. Žiurkiukų išgyvenamumas buvo prastesnis. Be to, suporavus šiuos žiurkiukus subrendusius, stebėtas implantacijos vietų vadoje sumažėjimas, gestacijos trukmės pailgėjimas.

Atliekant standartinių testų rinkinio *in vitro* ir *in vivo* tyrimus, fosamprenaviras nepasizymėjo mutageniniu ar genotoksiniu poveikiu. Atliekant ilgalaikius fosamprenaviro kancerogeniškumo tyrimus su pelėmis ir žiurkėmis, hepatoceliulinių adenomų ir hepatoceliulinių karcinomų atvejų pelėms nustatyta daugiau, kai ekspozicijos lygis sudarė 0,1–0,3 žmonių ekspozicijos, skiriant joms 700 mg fosamprenaviro ir 100 mg ritonaviro du kartus per parą, ir nustatyta daugiau hepatoceliulinių adenomų bei skydliaukės folikulinių ląstelių adenomų atvejų žiurkėms, kai ekspozicijos lygis buvo 0,1–0,3 žmonių ekspozicijos, skiriant joms 700 mg fosamprenaviro ir 100 mg ritonaviro du kartus per parą. Neaišku, ar yra ryšys tarp šių hepatoceliulinių pakitimų graužikų ir žmonių organizme, be to, klinikiniai tyrimai ir duomenys, gauti vaistui patekus į rinką, neįrodo, kad šie pokyčiai yra kliniškai svarbūs. Kartotinių fosamprenaviro dozių tyrimai su žiurkėmis parodė poveikius, atitinkančius kepenų fermentų indukciją, dėl kurios žiurkėms gali atsirasti skydliaukės navikų. Tumorogeninis poveikis skydliaukei yra specifinis rūšies atžvilgiu. Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma. Tik žiurkių patinams, kai ekspozicijos lygis sudarė 0,5 žmonių ekspozicijos, pasitaikė daugiau intersticinių ląstelių hiperplazijos atvejų, o kai ekspozicijos lygis buvo 1,1 žmonių ekspozicijos, žiurkių patelėms buvo daugiau gimdos endometriumo karcinomų atvejų. Endometriumo pakitimų atvejų buvo šiek tiek daugiau negu kontrolinėje grupėje, tačiau jų kiekis nebuvo didesnis, nei natūraliai pasitaikantis žiurkių patelėms. Neaišku, ar tai susiję su gimdos endometriumo karcinomomis žmonėms, be to, klinikiniai tyrimai ir duomenys, gauti vaistui patekus į rinką, neįrodo, kad šie pokyčiai yra kliniškai svarbūs.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės užpildas

Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Povidonas K30
Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis
Magnio stearatas

Tabletę dengianti plėvelė

Hipromeliozė
Titano dioksidas (E171)
Glicerolio triacetatas
Raudonasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukai su vaikų neatidaromais polipropileno uždoriais; buteliuke yra 60 tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/282/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2004 m. liepos mėn. 12 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2009 m. gegužės mėn. 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Telzir 50 mg/ml geriamoji suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 50 mg fosamprenaviro kaip kalcio fosamprenaviro (atitinkančio apie 43 mg amprenaviro).

Pagalbinės medžiagos:

Metilo parahidroksibenzoatas (E 218) 1,5 mg/ml

Propilo parahidroksibenzoatas (E 216) 0,2 mg/ml

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamoji suspensija.

Suspensija baltos ar balkšvos spalvos.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Telzir kartu su mažomis ritonaviro dozėmis deriniuose su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais vartojamas žmogaus imunodeficito virusu 1 (ŽIV-1) infekuotų suaugusiųjų, paauglių ir vyresnių nei 6 metų vaikų gydymui.

Neįrodyta, kad saikingai antiretrovirusiniais vaistais gydytiems suaugusiems žmonėms, Telzir kartu su mažomis ritonaviro dozėmis būtų tiek pat veiksmingas kaip ir lopinaviras/ritonaviras. Palyginamųjų tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta.

Intensyviai gydytiems pacientams Telzir vartojimas kartu su mažomis ritonaviro dozėmis nėra pakankamai iširtas.

Telzir skiriant proteazių inhibitoriais (PI) gydytiems pacientams, reikia remtis individualiais virusų atsiradimo tyrimais ir gydymo anamneze (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Telzir reikia skirti tik su mažomis ritonaviro (kaip farmakokinetinio amprenaviro stiprintojo) dozėmis ir kartu su kitais antiretrovirusiniais preparatais. Todėl, prieš pradėdami gydymą Telzir, gydytojai turi susipažinti su ritonaviro preparato charakteristikų santrauka.

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Fosamprenaviras yra amprenaviro pirmtakas; jo negalima skirti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra amprenaviro.

Visus pacientus reikia įspėti, kad svarbu laikytis gydymo režimo.

Rekomenduojama elgtis atsargiai, jei skiriamos didesnės nei toliau pateiktos rekomenduojamos Telzir dozės kartu su ritonaviru (žr. 4.4 skyrių).

Telzir suspensija turi būti vartojama per burną.

Prieš vartojant pirmąją dozę, buteliuką reikia 20 sekundžių stipriai pakratyti, prieš kiekvieną kitą dozę buteliuką reikia kratyti 5 sekundes.

Taip pat tiekiamos Telzir 700 mg plėvele dengtos tabletės.

Suaugusieji

Suaugusieji geriamąją suspensiją **turi** gerti **be** maisto ir nevalgę.

Dozavimo rekomendacijas suaugusiesiems žr. toliau esančioje lentelėje.

Vaikai (vyresni kaip 6 metų)

Vaikai geriamąją suspensiją **turi** gerti **su** maistu, siekiant pagerinti vaistinio preparato skonį ir užtikrinti didesnę vaistinio preparato vartojimo drausmingumą (žr. 5.2 skyrių).

Telzir geriamoji suspensija yra rekomenduojamas pasirinkimas, norint tiksliausiai parinkti dozę vaikams pagal kūno svorį.

Dozavimo rekomendacijas vaikams žr. toliau esančioje lentelėje.

Mažiau nei 25 kg sveriantiems vaikams dozavimo rekomendacijų suformuluoti negalima.

Vaikai iki 6 metų

Telzir su ritonaviru nerekomenduojamas vaikams iki 6 metų, nes duomenų apie farmakokinetiką, saugumą ir antivirusinį atsaką nepakanka (žr. 5.2 skyrių).

Dozavimo rekomendacijos, Telzir vartojant kartu su ritonaviru

Amžius	Kūno svoris	Telzir dozė (DU KARTUS PER PARĄ)	Ritonaviro dozė (DU KARTUS PER PARĄ)
Suaugusieji (≥18 metų)		Tabletės arba geriamoji suspensija 700 mg (1 tabletė arba 14 ml suspensijos) Geriamąją suspensiją reikia vartoti be maisto.	Kapsulės arba tirpalas 100 mg
6-17 metų	≥39 kg	Tabletės arba geriamoji suspensija 700 mg (1 tabletė arba 14 ml suspensijos) Geriamąją suspensiją reikia vartoti valgant .	Kapsulės arba tirpalas 100 mg
	33-38 kg	Geriamoji suspensija 18 mg/kg (0,36 ml/kg) Didžiausia dozė 700 mg arba 14 ml	Kapsulės arba tirpalas 100 mg

		Geriamąją suspensiją reikia vartoti valgant .	
	25-32 kg	Geriamoji suspensija 18 mg/kg (0,36 ml/kg) Geriamąją suspensiją reikia vartoti valgant .	Tirpalas 3 mg/kg
	<25 kg	Dozavimo rekomendacijų nėra.	
<6 metų		Nerekomenduojama	

Senyvi pacientai (vyresni nei 65 metų)

Šioje pacientų populiacijoje fosamprenaviro farmakokinetika tirta nebuvo (žr. 5.2 skyrių). Todėl vartojimo rekomendacijų šios grupės pacientams pateikti negalima.

Sutrikus inkstų funkcijai

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikus kepenų funkcijai

Suaugusiems žmonėms, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos nepakankamumas (5–6 balai pagal *Child-Pugh*), per parą rekomenduojama 2 kartus skirti 700 mg fosamprenaviro ir **vieną kartą** 100 mg ritonaviro.

Suaugusiems žmonėms, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumas (7–9 balai pagal *Child-Pugh*), per parą rekomenduojama 2 kartus skirti 450 mg fosamprenaviro (t.y. 9 ml Telzir geriamosios suspensijos) ir **vieną kartą** 100 mg ritonaviro. Ši koreguota dozė nebuvo įvertinta klinikiniais tyrimais, ji išvesta ekstrapoliacijos metodu (žr. 5.2 skyrių).

Suaugusiems, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (10-15 balų pagal *Child-Pugh*). Fosamprenavirą reikia vartoti atsargiai ir vartoti mažesnę 300 mg fosamprenaviro dozę du kartus per parą kartu su 100 mg ritonaviro **vieną kartą** per parą.

Apibendrinant, net ir taip pritaikius dozes suaugusiems su sutrikusia kepenų veikla, kai kuriems pacientams gali būti didesnė arba mažesnė negu tikimasi amprenaviro ir (arba) ritonaviro koncentracija plazmoje, palyginti su pacientų, kurių kepenų funkcija normali, dėl didesnio kintamumo tarp pacientų (žr. 5.2 skyrių), todėl pacientus reikia atidžiai stebėti, kad būtų užtikrintas saugumas ir virusologinis atsakas.

Šios grupės pacientai geriamąją suspensiją **turi** gerti **be** maisto ir nevalgę.

Dozavimo rekomendacijų vaikams ir paaugliams, kurie serga kepenų funkcijos sutrikimu, pateikti negalima, nes tyrimų su šios grupės pacientais neatlikta.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas fosamprenavirui, amprenavirui ar ritonavirui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Telzir negalima skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra citochromo P450 3A4 (CYP 4A4) substratai ir turi siaurą terapinį langą, t.y. su alfuzozinu, amjodaronu, astemizolu, bepridiliu, cisapridu,

dihidroergotaminu, ergotaminu, pimozidu, kvetiapinu, chinidinu, terfenadinu, geriamuoju midazolamu (įspėjimą dėl parenteriniu būdu skiriamo midazolamo žr. 4.5 skyrių), geriamuoju triazolamu, sildenafiliu plaučių arterinei hipertenzijai gydyti (apie sildenafilio vartojimą erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti žr. 4.4 ir 4.5 skyriuose).

Paritapreviro ir fosamprenaviro / ritonaviro (FPV/RTV) negalima vartoti kartu dėl numatomo paritapreviro ekspozicijos padidėjimo ir klinikinių tyrimų, kuriais būtų įvertintas šio padidėjimo mastas, duomenų trūkumo (žr. 4.5 skyrių).

Telzir negalima skirti kartu su simvastatinu ar lovastatinu, nes padidėja lovastatino ir simvastatino koncentracija plazmoje, o tai gali padidinti miopatijos, įskaitant rabdomiolizę, riziką (žr. 4.5 skyrių).

Telzir su ritonaviru negalima skirti kartu su vaistiniais preparatais (flekainidu ir propafenonu), turinčiais siaurą terapinį langą, ir kurie yra labai priklausomi nuo CYP2D6 metabolizmo (žr. 4.5 skyrių).

Negalima vartoti Telzir ir rifampicino derinio kartu su mažos dozės ritonaviru (žr. 4.5 skyrių).

Žolinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*), negalima vartoti kartu su Telzir dėl to, kad gali sumažėti amprenaviro koncentracija plazmoje ir susilpnėti klinikinis poveikis (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nors įrodytas antiretrovirusinio gydymo virusų slopinimo veiksmingumas reikšmingai sumažinant kitų asmenų užkrėtimo virusais lytiniu keliu riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Kad būtų išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

Ligonius reikia įspėti, kad vartojant Telzir arba kitus antiretrovirusinius vaistus, nuo ŽIV infekcijos nepasveikstama; jie gali ir toliau sirgti sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltomis infekcinėmis ligomis bei kitomis ŽIV infekcijos komplikacijomis.

Fosamprenaviro sudėtyje yra sulfonamido. Sulfonamidų grupės preparatų ir fosamprenaviro kryžminio jautrumo tikimybė nėra žinoma. Pagrindiniai tyrimai su Telzir nepateikė duomenų apie padidėjusią bėrimų riziką pacientams, gydomiems fosamprenaviru kartu su ritonaviru ir anamnezėje patyrusiems alergiją sulfonamidui, lyginant su tais, kurie nėra alergiški sulfonamidui. Vis dėlto Telzir reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra žinoma alergija sulfonamidui.

Telzir geriamojoje suspensijoje yra propilo ir metiloparahidroksibenzoato. Kai kuriems asmenims šios medžiagos gali sukelti alerginę reakciją. Ši reakcija gali būti uždelsta.

Kartu skiriamų Telzir 700 mg du kartus per parą ir ritonaviro didesnėmis nei 100 mg du kartus per parą dozėmis poveikis nebuvo įvertintas kliniškai. Vartojant didesnes ritonaviro dozes, gali pakisti derinio saugumo profilis, todėl jų vartoti nerekomenduojama.

Kepenų ligos

Telzir kartu su ritonaviru reikia atsargiai ir sumažintomis dozėmis skirti suaugusiems žmonėms, sergantiems lengvu, vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.2 skyrių).

Lėtiniu B ar C hepatitu sergantiems ir kombinuotą antiretrovirusinį gydymą gaunantiems pacientams yra padidėjusi sunkių ir galbūt mirtinų nepageidaujamų su kepenimis susijusių reakcijų rizika. Tuo atveju, kai kartu taikomas antivirusinis B ar C hepatito gydymas, prašome perskaityti atitinkamų vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą pacientams, kuriems yra buvę kepenų funkcijos sutrikimų, tarp jų lėtinis aktyvus hepatitas, dažniau pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimai; todėl šiuos pacientus reikia atitinkamai tikrinti. Jei jiems pasunkėja kepenų liga, gydymą reikia sustabdyti arba nutraukti.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Telzir nerekomenduojama vartoti kartu su halofantrinu ar lidokainu (skiriamu sistemiskai) (žr. 4.5 skyrių).

FDE5 inhibitorių vartojimas erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti. Telzir nerekomenduojama vartoti kartu su FDE5 inhibitoriais (sildenafiliu, tadalafilu, vardenafiliu) (žr. 4.5 skyrių). Telzir vartojant kartu su maža ritonaviro doze ir šiais vaistiniais preparatais, turėtų reikšmingai padidėti jų koncentracijos ir gali pasireikšti su FDE5 inhibitoriumi susiję nepageidaujami reiškiniai, pavyzdžiui, hipotenzija, regėjimo pokyčiai ir priapizmas (žr. 4.5 skyrių). Pažymėtina, kad Telzir kartu su maža ritonaviro doze negalima vartoti kartu su sildenafiliu, vartojamu plaučių arterinei hipertenzijai gydyti (žr. 4.3 skyrių).

Rekomenduojama mažiausiai 75 % sumažinti rifabutino dozę, kai jis skiriamas kartu su Telzir ir ritonaviru. Gali reikėti papildomai mažinti dozę (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant fosamprenavirą, ritonavirą ir geriamuosius kontraceptinius preparatus, gali kilti pavojus, kad padidės kepenų fermentų aktyvumas bei pakis hormonų lygis, todėl vaisingo amžiaus moterims rekomenduojama naudoti nehormoninius kontracepcijos metodus (žr. 4.5 skyrių).

Nėra duomenų apie fosamprenaviro ir ritonaviro vartojimą kartu su estrogenais ir (arba) progesteronais pakeičiamosios hormonų terapijos metu. Tokio gydymo veiksmingumas ir saugumas kartu su fosamprenaviru ir ritonaviru nenustatytas.

Prieštraukulinius vaistus (karbamazepiną, fenobarbitalį) reikia vartoti atsargiai. Šiuos vaistinius preparatus vartojant kartu, Telzir gali būti mažiau efektyvus, nes sumažėja amprenaviro koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su Telzir vartojant imunosupresinius vaistus (ciklosporiną, takrolimą, rapamiciną), rekomenduojama kontroliuoti pastarųjų terapines koncentracijas (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su Telzir vartojant triciklius antidepresantus (dezipraminą ir nortriptiliną), rekomenduojama kontroliuoti pastarųjų terapines koncentracijas (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su Telzir paskyrus varfariną ar kitus geriamuosius antikoaguliantus, reikia atidžiai stebėti TNS (Tarptautinį Normalizuotą Santykį) (žr. 4.5 skyrių).

Rekomenduojama Telzir su ritonaviru nevertoti kartu su flutikazonu ar kitais gliukokortikoidais, kurie metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4, nebent galima gydymo nauda yra didesnė nei sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo (Cushing) sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą, rizika (žr. 4.5 skyrių).

Tiesiogiai veikiančys priešvirusiniai vaistiniai preparatai nuo hepatito C virusų (HCV)

Numatoma, kad tiesiogiai veikiančius priešvirusinius vaistinius preparatus (TVV) nuo hepatito C virusų (HCV), kurių metabolizmą veikia CYP3A4 arba kurie yra CYP3A4 induktoriai ar inhibitoriai, vartojant kartu su fosamprenaviru / ritonaviru, pakis vaistų koncentracijos plazmoje dėl CYP3A4 izofermentų aktyvumo sužadinimo ar slopinimo (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Bėrimas / odos reakcijos

Jei bėrimas nedidelis ar vidutiniškai išreikštas, daugelis pacientų gali toliau vartoti Telzir. Gydymas atitinkamais antihistamininiais vaistais (pvz., cetirizino dihidrochloridu) gali sumažinti niežulį ir

pagreitinti bėrimo išnykimą. Mažiau nei 1 % pacientų, dalyvavusių klinikinėje plėtros programoje, pasireiškė sunkių ar gyvybei pavojingų odos reakcijų bei Stivenso ir Džonsono sindromas. Telzir vartojimą reikia nutraukti visam laikui, jei atsiranda sunkus ar vidutiniškai išreikštas odos bėrimas kartu su sisteminiais ar gleivinių simptomais (žr. 4.8 skyrių).

Hemofilija sergantys pacientai

Yra pranešimų apie padažnėjusius kraujavimo atvejus, tarp jų odos hematomas ir hemoartrozes A ir B hemofilija sergantiems pacientams, gydomiems proteazių inhibitoriais (PI). Kai kuriems pacientams reikėjo skirti VIII faktorių. Daugiau nei pusei pacientų gydymas proteazių inhibitoriais buvo tęsiamas ar atnaujintas, jei jis buvo nutrauktas. Priežastinis ryšys nustatytas, bet veikimo mechanizmas nebuvo išaiškintas. Todėl hemofilija sergančius pacientus reikia įspėti dėl padidėjusios kraujavimo rizikos.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias klininkines būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis carinii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [*Graves*] ligą ir autoimuninį hepatitą), pasireiškusius imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais, vis dėlto praneštas tokių sutrikimų atsiradimo laikas labai skiriasi ir jie gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems KARG. Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Skiriant fosamprenavirą kartu su ritonaviru, ritonaviro metabolinė sąveika su vaistais gali dominuoti, nes jis yra stipresnis CYP3A4 inhibitorius. Todėl, pradedant gydymą Telzir kartu su ritonaviru, reikia išsamiai susipažinti su visa informacija apie ritonavirą. Ritonaviras taip pat slopina CYP2D6, bet silpniau nei CYP3A4. Ritonaviras indukuoja CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 ir gliukuroniltransferazę.

Be to, tiek amprenavirą, aktyvųjį fosamprenaviro metabolitą, tiek ritonavirą pirmiausia metabolizuoja CYP3A4 kepenyse. Todėl bet kurie vaistiniai preparatai, kurie metabolizuojami tuo pačiu būdu ar kurie keičia CYP3A4 aktyvumą, gali keisti amprenaviro ir ritonaviro farmakokinetiką. Fosamprenavirą skiriant su ritonaviru, panašiai gali keistis kitų veikliųjų medžiagų, metabolizuojamų tuo pačiu būdu, farmakokinetika.

Sąveikos tyrimai buvo atlikti tik suaugusiems žmonėms.

Jeigu nenurodyta kitaip, toliau aprašytų tyrimų metu buvo vartojamos rekomenduojamos fosamprenaviro/ritonaviro (t. y. 700/100 mg du kartus per parą) dozės ir sąveika įvertinta pusiausvyros apykaitos sąlygomis po to, kai vaistinio preparato buvo vartota 10-21 parą.

Vaistiniai preparatai pagal vartojimo sritį	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%) (galimas sąveikos būdas)	Vartojimo kartu rekomendacijos
ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai</i>		
Efavirenas 600 mg vieną kartą per parą	Kliniškai reikšmingos sąveikos nepastebėta.	Dozės keisti nebūtina.
Nevirapinas 200mg du kartus per parą	Kliniškai reikšmingos sąveikos nepastebėta.	Dozės keisti nebūtina.
Etravirinas (Tyrimė dalyvavo 8 pacientai)	Amprenaviras: $AUC \uparrow 69\%$ Amprenaviras: $C_{min} \uparrow 77\%$ Amprenaviras: $C_{max} \uparrow 62\%$ Etravirinas: $AUC \leftrightarrow^a$ Etravirinas: $C_{min} \leftrightarrow^a$ Etravirinas: $C_{max} \leftrightarrow^a$ ^a Palyginimas paremtas istorijos tikrinimu.	Gali prirėikti sumažinti Telzir dozę (vartojant geriamąją suspensiją)
<i>Nukleozidų / nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai</i>		
Abakaviras Lamivudinas Zidovudinas Tyrimai atlikti su amprenaviru. Sąveikos tyrimų su FPV/RTV vaistiniaais preparatais neatlikta.	Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nebūtina.
Didanozino kramtomosios tabletės Sąveikos tyrimų neatlikta.	Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima.	Dozių atskirti arba dozavimo keisti nebūtina (žr. skyrelį „Antacidiniai preparatai“).
Didanozino skrandyje neirios kapsulės Sąveikos tyrimų neatlikta.	Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima.	Dozės keisti nebūtina.

Tenofoviras 300 mg vieną kartą per parą	Kliniškai reikšmingos sąveikos nepastebėta.	Dozės keisti nebūtina.
---	---	------------------------

Proteazės inhibitoriai

Pagal dabartines gydymo rekomendacijas gydymas kartu su proteazių inhibitoriais nerekomenduojamas.

Lopinaviras / ritonaviras 400 mg/100 mg du kartus per parą	Lopinaviras: C_{max} ↑ 30% Lopinaviras: AUC ↑ 37% Lopinaviras: C_{min} ↑ 52% Amprenaviras: C_{max} ↓ 58% Amprenaviras: AUC ↓ 63% Amprenaviras: C_{min} ↓ 65% Lopinaviras: C_{max} ↔ * Lopinaviras: AUC ↔ * Lopinaviras: C_{min} ↔ * * palyginti su 400 mg/100 mg lopinaviro / ritonaviro du kartus per parą	Vartoti kartu nerekomenduojama.
Lopinaviras / ritonaviras 533 mg/133 mg du kartus per parą (Telzir 1400 mg du kartus per parą)	Amprenaviras: C_{max} ↓ 13% * Amprenaviras: AUC ↓ 26% * Amprenaviras: C_{min} ↓ 42% * * palyginti su 700 mg/100 mg fosamprenaviro / ritonaviro du kartus per parą (mišrus CYP3A4 sužadinimas/slopinimas, Pgp sužadinimas)	

Indinaviras Sakvinaviras Nelfinaviras Sąveikos tyrimų neatlikta.		Dozės rekomendacijų pateikti negalima.
--	--	---

Atazanaviras 300 mg vieną kartą per parą	Atazanaviras: C_{max} ↓ 24% * Atazanaviras: AUC ↓ 22% * Atazanaviras: C_{min} ↔ * * palyginti su 300 mg/100 mg atazanaviro/ ritonaviro vieną kartą per parą. Amprenaviras: C_{max} ↔ Amprenaviras: AUC ↔ Amprenaviras: C_{min} ↔	Dozės keisti nebūtina.
--	---	------------------------

Integrazės inhibitoriai

<p>Raltegraviras</p> <p>400 mg du kartus per parą</p>	<p><u>Nevalgius.</u></p> <p>Amprenaviras C_{max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{min} ↓ 19% (-42%; +13%)</p> <p>Raltegraviras C_{max} ↓ 51% (-75%; +3%) AUC ↓ 55% (-76%; +16%) C_{min} ↓ 36% (-57%; +3%)</p> <p><u>Pavalgius</u></p> <p>Amprenaviras C_{max} ↓ 25% (-41%; +4%) AUC ↓ 25% (-42%; +3%) C_{min} ↓ 33% (-50%; +10%)</p> <p>Raltegraviras C_{max} ↓ 56% (-70%; +34%) AUC ↓ 54% (-66%; +37%) C_{min} ↓ 54% (-74%; +18%)</p>	<p>Vartoti kartu nerekomenduojama. Stebėti tiek amprenaviro, tiek raltegraviro reikšmingi ekspozicijų ir C_{min} sumažėjimai, (ypač pavalgius) pacientams gali įtakoti virusologinio atsako nepakankamumą.</p>
<p>Dolutegraviras</p> <p>50 mg vieną kartą per parą</p>	<p>Dolutegraviras</p> <p>C_{max} ↓ 24% AUC ↓ 35% C_{τ} ↓ 49%</p> <p>Amprenaviras: C_{max} ↔ Amprenaviras: AUC ↔ Amprenaviras: C_{min} ↔</p>	<p>Remiantis klinikinių tyrimų metu stebėtos atsako priklausomybės nuo ekspozicijos duomenimis, fosamprenaviro ar dolutegraviro dozavimo keisti nerekomenduojama. Reikia imtis atsargumo priemonių ir rekomenduojama atidžiai stebėti šį derinį vartojančių integrazės inhibitorių atsparių pacientų klinikinę būklę.</p>

<i>CCR5 receptorių antagonistai</i>		
Maravirokas (300 mg maraviroko du kartus per parą)	Maravirokas: $AUC_{12} \uparrow 2,49$ Maravirokas: $C_{max} \uparrow 1,52$ Maravirokas: $C_{12} \uparrow 4,74$ Amprenaviras: $AUC_{12} \downarrow 0,65$ Amprenaviras: $C_{max} \downarrow 0,66$ Amprenaviras: $C_{12} \downarrow 0,64$ Ritonaviras: $AUC_{12} \downarrow 0,66$ Ritonaviras: $C_{max} \downarrow 0,61$ Ritonaviras: $C_{12} \leftrightarrow 0,86$	Vartoti kartu nerekomenduojama. Buvo stebėtas reikšmingas amprenaviro C_{min} sumažėjimas, todėl virusologinis atsakas pacientams gali būti nepakankamas.
<i>Vaistiniai preparatai hepatito C viruso gydymui</i>		
Telapreviras <i>(farmakokinetiniai duomenys iš telapreviro preparato charakteristikų santraukos)</i>	Amprenaviras ↓ AUC 0,53 (0,49-0,58) C_{max} 0,65 (0,59-0,70) C_{min} 0,44 (0,40-0,50) Telapreviras ↓ AUC 0,68 (0,63-0,72) C_{max} 0,67 (0,63-0,71) C_{min} 0,70 (0,64-0,77) Sąveikos būdas nežinomas.	Nerekomenduojama.
Bocepreviras	Netirtas. Tyrimų su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais ir bocepreviru rezultatai rodo, kad fosamprenaviro/ritonaviro vartojimas kartu su bocepreviru gali lemti reikšmingą fosamprenaviro ir bocepreviro koncentracijos sumažėjimą iki mažesnės už terapinę koncentracijos.	Nerekomenduojama
Simepreviras Daklatasviras	Netirta. Tyrimų su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais ir simepreviru ar daklatasviru duomenys rodo, kad fosamprenaviro / ritonaviro vartojimas kartu gali didinti simepreviro ar daklatasviro ekspozicijas plazmoje dėl CYP3A4 izofermentų slopinimo.	Nerekomenduojama.

Paritapreviras (sudėtinis preparatas su ritonaviru ir omitasviru, vartojamas kartu su dasabuviru)	Netirta. Tyrimų su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais ir paritapreviru / ritonaviru / ombitasviru +/- dasabuviru duomenys rodo, kad fosamprenaviro / ritonaviro vartojimas kartu su paritapreviru / ritonaviru / ombitasviru +/- dasabuviru gali didinti paritapreviro ekspoziciją plazmoje dėl CYP3A4 izofermentų slopinimo ir didesnės ritonaviro dozės.	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių).
ANTIARITMINIAI PREPARATAI		
Amjodaronas Bepridilas Chinidinas Flekainidas Propafenonas	Amjodaronas: numatomas ↑ Bepridilas: numatomas ↑ Chinidinas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4) Flekainidas: numatomas ↑ Propafenonas: numatomas ↑ (RTV slopina CYP2D6)	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių). Gali pasireikšti sunkios ir (arba) gyvybei pavojingos reakcijos, pavyzdžiui, širdies aritmijos.
SKALSIŲ PREPARATAI		
Dihidroergotaminas Ergotaminas Ergonovinas Metilergonovinas	Dihidroergotaminas: numatomas ↑ Ergonovinas: numatomas ↑ Ergotaminas: numatomas ↑ Metilergonovinas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių). Gali pasireikšti sunkios ir (arba) gyvybei pavojingos reakcijos, pavyzdžiui, ūminis apsinuodijimas skalsėmis, kuriam būdingas periferinių kraujagyslių spazmas ir galūnių bei kitų audinių išemija.
ŽARNYNO PERISTALTIKĄ VEIKIANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Cisapridas	Cisapridas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių). Gali pasireikšti sunkios ir (arba) gyvybei pavojingos reakcijos, pavyzdžiui, širdies aritmijos.
ANTIISTAMININIAI PREPARATAI (HISTAMINO H₁ RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI)		
Astemizolas Terfenadinas	Astemizolas: numatomas ↑ Terfenadinas: numatomas ↑	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių). Gali pasireikšti sunkios ir (arba) gyvybei pavojingos reakcijos,

	(FPV/RTV slopina CYP3A4)	pavyzdžiui, širdies aritmijos.
NEUROLEPTIKAI		
Pimozidas	Pimozidas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių). Gali pasireikšti sunkios ir (arba) gyvybei pavojingos reakcijos, pavyzdžiui, širdies aritmijos.
VAISTINIAI PREPARATAI PSICHOZĖMS GYDYTI		
Kvetiapinas	Tikimasi, kad dėl Telzir sukkelto CYP3A4 slopinimo, padidės kvetiapino koncentracijos.	Kontraindikuotina skirti Telzir vartoti kartu su kvetiapinu, nes gali sustiprėti su kvetiapinu susijęs toksinis poveikis. Padidėjus kvetiapino koncentracijoms plazmoje, gali ištikti koma.
INFEKCIJA		
<i>Antibakteriniai preparatai</i>		
Klaritromicinas Tyrimai atlikti su amprenaviru. Sąveikos tyrimų su FPV/RTV vaistiniais preparatais neatlikta.	Klaritromicinas: numatomas vidutinis ↑ (CYP3A4 slopinimas)	Vartoti atsargiai.
Eritromicinas Sąveikos tyrimų neatlikta.	Eritromicinas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Vartoti atsargiai.

<i>Prieštuberkulioziniai vaistiniai preparatai</i>		
Rifabutinas 150 mg kas antrą parą	Rifabutinas: $C_{max} \downarrow 14\%$ * Rifabutinas: $AUC_{(0-48)} \leftrightarrow$ * 25-O-dezacetilrifabutinas: $C_{max} \uparrow 6$ kartus * 25-O-dezacetilrifabutinas: $AUC_{(0-48)} \uparrow 11$ kartus * * palyginti su 300 mg rifabutino vieną kartą per parą. Amprenaviro ekspozicija nepakinta palyginus su istorijos duomenimis (mišrus CYP3A4 sužadinimas/slopinimas)	Dėl 25-O-dezacetilrifabutino (aktyvus metabolitas) padaugėjimo gali dažniau pasireikšti su rifabutinu susiję nepageidaujami reiškiniai, ypač uveitas. Rekomenduojama įprastą rifabutino dozę (t.y. 150 mg kas antrą parą) sumažinti 75%. Gali prireikti toliau mažinti dozę (žr. 4.4 skyrių).
Rifampicinas 600 mg vieną kartą per parą (Amprenaviras be ritonaviro) Sąveikos tyrimų su FPV/RTV vaistiniais preparatais neatlikta.	Amprenaviras: $AUC \downarrow 82\%$ Numatomas reikšmingas APV \downarrow (Rifampicinas sužadina CYP3A4)	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių). Dėl amprenaviro AUC sumažėjimo gali būti nepakankamas virusologinis atsakas ir pasireikšti atsparumas. Bandant ekspozicijos sumažėjimą atsverti didinant kitų proteazės inhibitorių su ritonaviru dozę, dažniau pasireiškė kepenų reakcijos.
<i>Priešgrybeliniai preparatai</i>		
Ketokonazolas 200 mg vieną kartą per parą keturias paras	Ketokonazolas: $C_{max} \uparrow 25\%$ Ketokonazolas: $AUC \uparrow 2,69$ karto. Amprenaviras: $C_{max} \leftrightarrow$ Amprenaviras: $AUC \leftrightarrow$ Amprenaviras: $C_{min} \leftrightarrow$	Nerekomenduojama vartoti didelių (> 200 mg per parą) ketokonazolo ar itrakonazolo dozių.
Itrakonazolas Sąveikos tyrimų neatlikta.	Itrakonazolas: numatomas \uparrow (FPV/RTV slopina CYP3A4)	

ANTACIDINIAI PREPARATAI, HISTAMINO H₂ RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI IR PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI

Viena 30 ml antacidinės suspensijos dozė (atitinka 3,6 gramų aliuminio	Amprenaviras: $C_{max} \downarrow 35\%$ Amprenaviras: $AUC \downarrow 18\%$ Amprenaviras: $C_{min} (C_{12val.})$	Vartojant kartu su antacidiniais preparatais, protonų siurblio inhibitoriais
---	--	--

<p>hidroksido ir 1,8 gramų magnio hidroksido (vienkartinė Telzir 1400 mg dozė)</p> <p>Ranitidinas vienkartinė 300 mg dozė (vienkartinė Telzir 1400 mg dozė)</p> <p>Ezomeprazolas 20 mg vieną kartą per parą</p>	<p>↔</p> <p>Amprenaviras: C_{max} ↓ 51% Amprenaviras: AUC ↓ 30% Amprenaviras: C_{min} ($C_{12val.}$) ↔</p> <p>Amprenaviras: C_{max} ↔ Amprenaviras: AUC ↔ Amprenaviras: C_{min} ($C_{12val.}$) ↔</p> <p>(skrandžio pH padidėjimas)</p>	<p>ar histamino H₂ receptorių antagonistais, dozės keisti nebūtina.</p>
VAISTINIAI PREPARATAI NUO TRAUKULIŲ		
<p>Fenitoinas 300 mg vieną kartą per parą</p>	<p>Fenitoinas: C_{max} ↓ 20% Fenitoinas: AUC ↓ 22% Fenitoinas: C_{min} ↓ 29%</p> <p>(FPV/RTV vidutiniškai sužadina CYP3A4)</p> <p>Amprenaviras: C_{max} ↔ Amprenaviras: AUC ↑ 20% Amprenaviras: C_{min} ↑ 19%</p>	<p>Rekomenduojama stebėti fenitoino koncentracijas plazmoje ir atitinkamai didinti fenitoino dozę.</p>
<p>Fenobarbitalis Karbamazepinas Sąveikos tyrimų neatlikta.</p>	<p>Amprenaviras: numatomas ↓ (Vidutiniškas CYP3A4 sužadinimas)</p>	<p>Vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).</p>
<p>Lidokainas (vartojamas sisteminiu būdu) Sąveikos tyrimų neatlikta.</p>	<p>Lidokainas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4)</p>	<p>Vartoti kartu nerekomenduojama, nes gali pasireikšti sunkios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.4 skyrių).</p>
<p>Halofantrinas Sąveikos tyrimų neatlikta.</p>	<p>Halofantrinas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4)</p>	<p>Vartoti kartu nerekomenduojama, nes gali pasireikšti sunkios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.4 skyrių).</p>
FDE5 INHIBITORIAI		
<p>Sildenafilis Vardenafilis Tadalafilis</p>	<p>FDE5 inhibitoriai: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina</p>	<p>Vartoti kartu nerekomenduojama, nes gali padaugėti su FDE5 inhibitoriais susijusių</p>

Sąveikos tyrimų neatlikta.	CYP3A4)	nepageidajamų reakcijų, įskaitant hipotenziją, regėjimo pokyčius ir priapizmą (žr. FDE5 inhibitoriaus skyrimo informaciją). Pacientus reikia įsėti apie šį galimą šalutinį poveikį vartojant FDE5 inhibitorius kartu su Telzir/ritonaviru (žr. 4.4 skyrių). Pažymėtina, kad Telzir kartu su maža ritonaviro doze negalima vartoti kartu su sildenafiliu, vartojamu plaučių arterinei hipertenzijai gydyti (žr. 4.3 skyrių).
----------------------------	---------	---

INHALIUOJAMIEJI/PER NOSĮ VARTOJAMI STEROIDAI

Flutikazono propionatas 50 µg į nosį 4 kartus per parą) 7 paras (100 mg ritonaviro kapsulės du kartus per parą 7 paras)	Flutikazono propionatas: ↑ Vidinio kortizolio kiekis: ↓ 86 %. Didelės sisteminės flutikazono ekspozicijos įtaka ritonaviro kiekiui plazmoje nežinoma. Inhaliavus flutikazono propionato, galima tikėtis stipresnio poveikio. (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Vartoti kartu nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai gydymo nauda persveria sisteminio kortikosteroidų poveikio riziką (žr. 4.4 skyrių). Reikia apgalvotai sumažinti gliukokortikoido dozę ir atidžiai stebėti lokalų ir sisteminį poveikį arba skirti kitokį gliukokortikoidą, kuris nėra CYP3A4 substratas (pvz., beklometazoną). Jeigu gliukokortikoidų vartojimas nutraukiamas, dozę gali tekti sumažinti per ilgesnį laikotarpį (žr. 4.4 skyrių).
---	--	---

ALFA 1 ADRENORECEPTORIŲ BLOKATORIAI

Alfuzozinas	Gali padidėti alfuzozino koncentracijos ir dėl to pasireikšti hipotenzija. Sąveika pasireiškia dėl CYP3A4 slopinimo, kurį sukelia fosamprenaviras/ritonaviras.	Telzir/ritonaviro negalima vartoti kartu su alfuzozinu (žr. 4.4 skyrių).
-------------	--	--

VAISTAŽOLIŲ PREPARATAI

Jonažolės preparatai (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenaviras: numatomas ↓ (Jonažolės preparatai sužadina CYP3A4)	Vaistažolių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės, vartoti kartu su Telzir negalima (žr. 4.3 skyrių). Jeigu pacientas jau vartoja
--	---	---

		jonažolės preparatų, reikia stebėti amprenaviro, ritonaviro ir ŽIV RNR koncentracijas bei nutraukti jonažolės preparatų vartojimą. Nutraukus jonažolės preparatų vartojimą, amprenaviro ir ritonaviro koncentracijos gali padidėti. Sužadinamasis poveikis gali išlikti bent 2 savaites po to, kai nutraukiamas jonažolės preparatų vartojimas.
HMG-KOA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Lovastatinas Simvastatinas Sąveikos tyrimų neatlikta.	Lovastatinas: numatomas ↑ Simvastatinas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių). Dėl HMG-KoA reduktazės inhibitorių koncentracijos padidėjimo gali pasireikšti miopatija, įskaitant rabdomiolizę. Rekomenduojama skirti vartoti pravastatiną ar fluvastatiną, nes jų metabolizmas nepriklauso nuo CYP 3A4 ir sąveikos su proteazės inhibitoriais nesitikima (žr. 4.4 skyrių).
Atorvastatinas 10 mg vieną kartą per parą 4 paras	Atorvastatinas: C_{max} ↑ 184% Atorvastatinas: AUC ↑ 153% Atorvastatinas: C_{min} ↑ 73% Amprenaviras: C_{max} ↔ Amprenaviras: AUC ↔ Amprenaviras: C_{min} ↔ (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Reikia vartoti ne didesnes kaip 20 mg paros dozes ir atidžiai stebėti, ar nepasireiškia atorvastatino toksinis poveikis.
IMUNOSUPRESANTAI		
Ciklosporinas Rapamicinas Takrolimuzas Sąveikos tyrimų neatlikta.	Ciklosporinas: numatomas ↑ Rapamicinas: numatomas ↑ Takrolimuzas: numatomas ↑ (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Rekomenduojama dažnai stebėti gydomąsias imunosupresantų koncentracijas, kol koncentracijos stabilizuojasi (žr. 4.4 skyrių).

BENZODIAZEPINAI		
Midazolamas Sąveikos tyrimų neatlikta.	Midazolamas: numatomas ↑ (3-4 kartus, vartojant midazolamą parenteriniu būdu) Remiantis duomenimis apie midazolamo koncentracijas plazmoje vartojant kitus proteazės inhibitorius, numatoma, kad vartojant midazolamą per burną, jo koncentracija reikšmingai padidės. (FPV/RTV slopina CYP3A4)	Telzir/ritonaviro negalima vartoti kartu su per burną vartojamu midazolamu (žr. 4.3 skyrių) ir Telzir/ritonavirą reikia atsargiai vartoti kartu su parenteriniu būdu vartojamu midazolamu. Jeigu Telzir/ritonaviras vartojamas kartu su parenteriniu būdu vartojamu midazolamu, tai reikia daryti intensyvios priežiūros (IPS) arba panašiam skyriuje, kur galimas atidus kliniškas stebėjimas ir būtų tinkamos gydymo priemonės, jeigu pasireikštų kvėpavimo slopinimas ir (arba) ilgalaikė sedacija. Reikia apgalvotai keisti midazolamo dozę, ypač, jeigu skiriama vartoti daugiau nei viena midazolamo dozė.
TRICIKLIAI ANTIDEPRESANTAI		
Dezipraminas Nortriptilinas Sąveikos tyrimų neatlikta.	Tricikliai antidepresantai: numatomas ↑ (RTV silpnai slopina CYP2D6)	Rekomenduojama atidžiai stebėti gydomąjį antidepresantų poveikį ir ar nepasireiškia jų nepageidaujamas poveikis (žr. 4.4 skyrių).
OPIJAUS PREPARATAI		
Metadonas ≤ 200 mg vieną kartą per parą	(R-) metadonas: C_{max} ↓ 21% (R-) metadonas: AUC ↓ 18% (FPV/RTV sužadina CYP)	Manoma, kad (R-) metadono (aktyvus enantiomeras) kiekio sumažėjimas nebus kliniškai reikšmingas. Dėl atsargumo reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia nutraukimo sindromas.
GERIAMIEJI ANTIKOAGULIANTAI		
Varfarinas Kiti geriamieji antikoagulantai Sąveikos tyrimų neatlikta.	Gali ↓ arba ↑ antitrombozinis poveikis. (RTV sužadina ir (arba) slopina CYP2C9)	Rekomenduojama sustiprintai stebėti tarptautinį normalizuotąjį santykį (žr. 4.4 skyrių).

GERIAMIEJI KONTRACEPTKAI		
<p>0,035 mg etinilestradiolio / 0,5 mg noretisterono vieną kartą per parą</p>	<p>Etinilestradiolis: C_{max} ↓ 28% <i>Etinilestradiolis</i>: AUC ↓ 37%</p> <p>Noretisteronas: C_{max} ↓ 38% Noretisteronas: AUC ↓ 34% Noretisteronas: C_{min} ↓ 26</p> <p>(FPV/RTV slopina CYP3A4)</p> <p>Amprenaviras: C_{max} ↔ * Amprenaviras: AUC ↔ * Amprenaviras: C_{min} ↔ * * palyginti su istorijos duomenimis.</p> <p>Ritonaviras: C_{max} ↑ 63%* Ritonaviras: AUC ↑ 45%* * palyginti su istorijos duomenimis.</p> <p>Kai kuriems tiriamiesiems kliniškai reikšmingai suaktyvėjo transaminazės.</p>	<p>Vaisingoms moterims rekomenduojama taikyti kitokius (nehormoninius) kontracepcijos metodus (žr. 4.4 skyrių).</p>
SELEKTYVŪS SEROTONINO REABSORBCIJOS INHIBITORIAI (SSRI)		
<p>Paroksetinas</p> <p>20 mg vieną kartą per parą</p>	<p>Paroksetinas: C_{max} ↓ 51% Paroksetinas: AUC ↓ 55%</p> <p>Amprenaviras: C_{max} ↔ * Amprenaviras: AUC ↔ * Amprenaviras: C_{min} ↔ * * palyginti su istorijos duomenimis.</p> <p>Sąveikos būdas nežinomas.</p>	<p>Rekomenduojama palaipsniui nustatyti paroksetino dozę, atsižvelgiant į klinikinį atsaką į antidepresantus įvertinimą. Pastovią paroksetino dozę vartojantiems pacientams, kurie pradkami gydyti Telzir ir ritonaviru, reikia stebėti atsaką į antidepresantus.</p>

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Paprastai, nusprendus skirti nėščioms moterims antiretrovirusinius vaistinius preparatus ŽIV infekcijai gydyti ir taip sumažinti ŽIV vertikalau perdavimo naujagimiui riziką, reikia atsižvelgti į tyrimų su gyvūnais duomenis (žr. 5.3 skyrių) ir nėščių moterų gydymo klinikinę patirtį.

Klinikinės fosamprenaviro vartojimo nėščiosioms patirties yra nedaug (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigčių). Amprenaviras prasiskverbia per žmogaus placentą.

Atliekant tyrimus su gyvūnais, kai amprenaviro koncentracija plazmoje (*AUC*) mažesnė nei terapinė koncentracija žmogaus organizme gydant Telzir, buvo stebėtas tam tikras toksinis poveikis vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Dėl mažos vaisto ekspozicijos toksiškumo reprodukcijai tyrimuose galimas Telzir toksinis poveikis vystymuisi išsamiai apibrėžtas nebuvo.

Todėl Telzir nėštumo laikotarpiu skiriamas tik tuo atveju, kai galima nauda didesnė už galimą žalą.

Žindymas

Amprenaviro veikliosios medžiagos rasta žiurkių piene, bet ar amprenaviras išsiskiria į moters pieną, nežinoma. Žiurkiukams, kurie iki gimimo ir po gimimo buvo paveikti amprenaviro ir fosamprenaviro, nustatytas toksinis poveikis vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Rekomenduojama, kad ŽIV infekuotos moterys nežindytų jokiais aplinkybėmis, kad neperduotų kūdikiams ŽIV.

Vaisingumas

Duomenų apie fosamprenaviro poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimų su žiurkėmis duomenimis, didelio fosamprenaviro poveikio vislumui arba reprodukcinei elgsenai nepastebėta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Telzir derinio su ritonaviru poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. Nustatant paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, reikia turėti galvoje Telzir nepageidaujamus reiškinius (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Reikia pastebėti, kad Telzir geriamoji suspensija nebuvo įvertinta kliniškai su suaugusiais žmonėmis, ir šiame skyriuje pateikiant nepageidaujamų reakcijų spektrą, remtasi duomenimis apie suaugusius žmones, vartojusius Telzir plėvele dengtas tabletes.

Saugumo savybių santrauka

Nepageidaujamų reakcijų spektras buvo panašus visų tyrimų su suaugusiais žmonėmis metu: ir antiretrovirusinio gydymo negavusių pacientų (APV30002, ESS100732), ir proteazių inhibitoriais (vartojamais du kartus per parą, APV30003) gydytų pacientų populiacijose. Ši santrauka paremta šių trijų saugumo tyrimų, kuriuose dalyvavo iš viso 864 pacientai, vartoję fosamprenavirą ir ritonavirą, duomenimis.

Vartojant fosamprenaviro/ritonaviro derinį, dažniausiai (> 5 % gydytų suaugusių tiriamųjų) pasireiškios nepageidaujamos reakcijos buvo virškinimo trakto reakcijos (pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas ir vėmimas) ir galvos skausmas. Dauguma nepageidaujamų reakcijų, susijusių su gydymu fosamprenaviro/ritonaviro deriniu, buvo lengvos ar vidutinio sunkumo, jos pasireiškė anksti ir retais atvejais buvo gydymą ribojančios. Pranešta ir apie sunkesnes reakcijas, pavyzdžiui, sunkų odos išbėrimą ir kepenų transaminazių suaktyvėjimą (žr. Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimą toliau).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal *MedDRA* organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) ir labai reti ($< 1/10\ 000$) arba dažnis nežinomas.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis išvestas remiantis klinikiniais tyrimais ir pranešimais, gautais vaistui patekus į rinką.

Dauguma toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų buvo nustatytos atliekant tris didelius klinikinius tyrimus su suaugusiais žmonėmis, jos buvo ne mažiau kaip vidutinio intensyvumo (2 laipsnio ar stipresnės), pasireiškė ne mažiau kaip 1 % pacientų ir tyrėjų apibūdintos kaip susijusios su vaistiniu preparatu, vartotu tyrimų metu.

Organų sistema	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Galvos skausmas, galvos svaigimas, burnos parestezija	Dažni
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Viduriavimas Laisvi viduriai, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas	Labai dažni Dažni
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Stivenso ir Džonsono sindromas Angioneurozinė edema Bėrimas (žr. toliau „Bėrimas / odos reakcijos“)	Reti Nedažni Dažni
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nuovargis	Dažni
<i>Tyrimai</i>	Cholesterolio padaugėjimas kraujyje Trigliceridų padaugėjimas kraujyje Alanino aminotransferazės suaktyvėjimas Aspartato aminotransferazės suaktyvėjimas Lipazės suaktyvėjimas	Labai dažni Dažni Dažni Dažni Dažni

Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Išbėrimas / odos reakcijos. Eriteminiai ar makulopapuliniai odos bėrimai su ar be niežulio gali atsirasti gydymo metu. Paprastai bėrimas išnyksta savaime, nenutraukiant gydymo fosamprenaviru ir ritonaviru.

Retai pasireiškė sunkūs ar gyvybei pavojingi bėrimai, įskaitant Stivenso ir Džonsono sindromą. Telzir vartojimą reikia nutraukti visam laikui, jei atsiranda sunkus odos bėrimas arba vidutinio intensyvumo odos bėrimas kartu su sisteminiais ar gleivinių simptomais (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių cheminių tyrimų pokyčiai. Klinikinių cheminių tyrimų pokyčiai (3 ar 4 laipsnio), kurie gali būti susiję su gydymu fosamprenaviru kartu su ritonaviru ir pasireiškė daugiau nei 1 % suaugusių pacientų:

ALT aktyvumo padidėjimas (dažnas), AST aktyvumo padidėjimas (dažnas), serumo lipazės aktyvumo padidėjimas (dažnas) ir trigliceridų koncentracijos padidėjimas (dažnas).

Metaboliniai rodmenys. Gydomo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Rabdomiolizė. Aprašytas KFK aktyvumo padidėjimas, mialgijos, miozitas ir retais atvejais - rabdomiolizė pacientams, gydomiems proteazių inhibitoriais, ypač derinant juos su nukleozidų analogais.

Imuninės reaktyvacijos sindromas. ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso [*Graves*] ligą ir autoimuninį hepatitą), pasireiškusius imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais; vis dėlto tokių sutrikimų atsiradimo laikas labai skiriasi ir jie gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų nekrozė. Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų ir kitos populiacijos

Vaikai ir paaugliai. Nepageidaujamų reakcijų spektras vaikams ir paaugliams nustatytas, remiantis integruotais saugumo duomenimis iš dviejų tyrimų (APV29005 tyrimo 24-osios savaitės duomenys ir APV20003 tyrimo 168-osios savaitės [galutiniai] duomenys), kuriuose 158 ŽIV-1 infekuoti 2–18 metų tiriamieji gavo fosamprenaviro ir ritonaviro, kartu skiriant gydymą nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (kiekvienoje amžiaus grupėje taikyti dozavimo planai pateikti 5.1 skyriuje). 79 % asmenų buvo gydyti daugiau kaip 48 savaites.

Bendrai saugumo spektras šiems 158 vaikams ir paaugliams buvo panašus į stebėtą suaugusiųjų populiacijoje. Vėmimas dažniau pasireiškė vaikų populiacijos pacientams. Su vaistiniu preparatu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo dažnesnės APV20003 tyrime (57 %), kur tiriamiesiems fosamprenaviras ir ritonaviras buvo skiriami vieną kartą per parą, palyginti su APV29005 (33 %), kur tiriamiesiems fosamprenaviras ir ritonaviras buvo skiriami du kartus per parą.

Analizuojant APV29005 ar APV20002 tyrimų, kurių metu 54 nuo 4 savaičių iki < 2 metų amžiaus tiriamieji vartojo fosamprenavirą / ritonavirą du kartus per parą kartu su pagrindiniu gydymu nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi, ir 5 tiriamieji vartojo fosamprenavirą tik vieną kartą per parą kartu su ritonaviru arba be jo, 48-osios savaitės duomenis, naujų saugumo signalų nenustatyta.

Hemofilija sergantys pacientai. Yra pranešimų apie padažnėjusius savaiminio kraujavimo atvejus hemofilija sergantiems pacientams, gydytiems antiretrovirusiniais proteazių inhibitoriais (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Telzir specifinis antidotas nežinomas. Nežinoma, ar peritoninė dializė arba hemodializė gali pašalinti amprenavirą. Perdozavus vaisto, reikia stebėti, ar ligoniui neatsirado toksinio poveikio požymių (žr. 4.8 skyrių), ir prireikus taikyti standartinį palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antivirusinis vaistas sisteminiam vartojimui, proteazių inhibitorius, ATC kodas: J05AE07

Veikimo mechanizmas

In vitro pastebimas fosamprenaviro antivirusinis poveikis priklauso nuo amprenaviro pėdsakų. Amprenaviras yra konkuruojantis ŽIV-1 proteazės inhibitorius. Amprenaviras prisijungia prie ŽIV-1 proteazės aktyvios vietos, sutrikdo viruso gago ir gago polo poliproteinų prekursorių susidarymą, ir tokiu būdu susidaro nesubrendusios neužkrečiamos viruso dalelės.

Skiriant 700 mg fosamprenaviro du kartus per parą su 100 mg ritonaviro du kartus per parą, susidaro tokios plazmos amprenaviro koncentracijos (duomenys iš APV30003 tyrimo su pacientais, gavusiais antiretrovirusinį gydymą), dėl kurių baltymų pakoreguotų medianų koeficientai tampa atitinkamai C_{min}/IC_{50} ir C_{min}/IC_{95} iš 21,7 (intervalas 1,19-240) ir 3,21 (intervale 0,26-30,0).

Antivirusinis poveikis *in vitro*

In vitro antivirusinis amprenaviro aktyvumas prieš ŽIV-1 IIIB buvo įvertintas tiek ūmiai, tiek lėtiniai infekuotose limfoblastinės eilės ląstelėse (MT-4, CEM-CCRF, H9) ir periferinio kraujo limfocituose. 50 % amprenaviro inhibicinė koncentracija (IC_{50}) ūmiai infekuotose ląstelėse svyravo nuo 0,012 iki 0,08 μ M, o lėtiniai infekuotose ląstelėse - 0,41 μ M (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Amprenaviro anti-ŽIV-1 aktyvumo *in vitro* ir ŽIV-1 replikacijos inhibicijos žmonių organizme santykis nenustatytas.

Atsparumas

In vivo

a) Pacientai, kuriems netaikytas ARG ar gydymas PI

Amprenaviro/fosamprenaviro vystymo programos metu buvo tiriamos įvairios gydymo schemas, pagal kurias buvo skiriama vartoti kartu ritonaviro arba neskiriama. Analizuojant pacientų, kurių virusologinis gydymas pagal schemas buvo nesėkmingas, mėginius, nustatyti keturi pagrindiniai atsparumo atsiradimo būdai: V32I+I47V, I50V, I54L/M ir I84V. Stebėta papildomų mutacijų, galinčių prisidėti prie atsparumo: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V ir I93L.

Suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo taikytas ARG, vartojant šiuo metu patvirtintas fosamprenaviro/ritonaviro dozes, kaip ir vartojant ritonavirą pagal kitas rekomenduojamas gydymo PI schemas, aprašytų mutacijų nustatyta nedažnai. Šešiolikai iš 434 pacientų, kuriems nebuvo taikytas ARG, kurie ESS100732 tyrimo metu vartojo 700 mg fosamprenaviro/100 mg ritonaviro du kartus per parą, 48-tą gydymo savaitę nustatytas virusologinio gydymo nepakankamumas pagal 14 genotipuotų izoliatų. Trijuose iš 14 izoliatų nustatyta proteazių atsparumo mutacijų. Kiekviename iš 3 izoliatų nustatyta po vieną atsparumo mutaciją (atitinkamai K20K/R, I54I/L ir I93I/L).

Penkiolikos (15) iš 81 pirmiau PI negydytų vaikų populiacijos pacientų, gydytų fosamprenaviru / ritonaviru, duomenys atitiko protokole aprašytą virusologinį neveiksmingumą per 48 savaites APV29005 tyrimo metu ir iki 108-osios savaitės APV20003 tyrimo metu. Iš 2 pacientų išskirtuose virusuose buvo stebėtos gydymo sukeltos pagrindinės arba su APV susijusios proteazės mutacijos. Atsparumo duomenys buvo panašūs į suaugusiųjų.

b) Pacientai, kurie buvo gydyti PI

Amprenaviras

Atliekant tyrimus su PI gydytais suaugusiais pacientais PRO30017 (600 mg amprenaviro/100 mg ritonaviro du kartus per parą tyrimo padaliniuose A ir B su atitinkamai 80 ir 37 pacientais), pacientams, kuriems antivirusinis gydymas buvo nesėkmingas, atsirado tokių viruso mutacijų: 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 ir I93L/M.

Fosamprenaviras

Atliekant tyrimus su PI gydytais suaugusiais pacientais APV30003 ir jo tęsinyje APV30005 (700 mg fosamprenaviro/100 mg ritonaviro du kartus per parą: n = 107), pacientams, per 96 gydymo savaites patyrusiems virusologinę nesėkmę, atsirado šių mutacijų: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V ir L90M.

Remiantis APV20003 ir APV29005 tyrimų su vaikų populiacijos pacientais duomenimis, 77 pirmiau PI vartoję pacientai buvo gydyti pagal planą, kurio pagrindą sudarė fosamprenaviras / ritonaviras, ir 43 pacientų duomenys atitiko protokole aprašytus virusologinio neveiksmingumo kriterijus per 48 savaites APV29005 tyrimo metu ir iki 108-osios savaitės APV20003 tyrimo metu. Iš 1 paciento, dalyvavusio APV29005 tyrime, ir iš 6 pacientų, dalyvavusių APV20003 tyrime, išskirtuose virusuose buvo stebėtos gydymo sukeltos pagrindinės proteazės arba su APV susijusios mutacijos. Mutacijos buvo panašaus pobūdžio kaip jau aprašytų PI gydytų suaugusiųjų, gydytų fosamprenaviru/ritonaviru.

Antivirusinis aktyvumas, atsižvelgiant į genotipinį/fenotipinį atsparumą

Genotipinio atsparumo tyrimas

Genotipinės interpretacijos sistemos gali būti pritaikytos norint įvertinti amprenaviro / ritonaviro ar fosamprenaviro / ritonaviro poveikį pacientams, kurių izoliatai yra atsparūs PI. Dabartinis (2006 m. liepos mėn.) ANRS AC-11 algoritmas fosamprenavirui / ritonavirui apibrėžia atsparumą, kai yra V32I+I47A/V arba I50V mutacijos, ar bent keturios mutacijos iš L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V ir L90M, o tai susiję su padidėjusiu fenotipiniu atsparumu fosamprenavirui su ritonaviru ir taip pat sumažėjusiu virusologiniu atsaku. Išvados apie atskirų mutacijų arba mutacijų struktūrų svarbą gali keistis gavus papildomų duomenų, todėl rekomenduojama visada atsižvelgti į dabartines interpretacijos sistemas, analizuojant atsparumo tyrimo rezultatus.

Fenotipinio atsparumo tyrimas

Kliniškai patvirtintos fenotipinio interpretavimo sistemos gali būti naudojamos kartu su genotipiniais duomenimis amprenaviro / ritonaviro ar fosamprenaviro / ritonaviro aktyvumui įvertinti pacientams, kurių izoliatai yra atsparūs PI. Atsparumą tiriančios diagnostinės kompanijos sukūrė klinikinio fenotipavimo ribas FPV/RTV, kurios gali būti naudojamos interpretuojant atsparumo tyrimų rezultatus.

Klinikinė patirtis

Klinikinė patirtis skirti fosamprenavirą, sustiprintą ritonaviru, iš esmės remiasi dviem atvirais tyrimais: vienas antiretrovirusinio gydymo negavusiems pacientams (ESS100732 tyrimas) ir kitas antivirusinį gydymą gavusiems pacientams (APV30003 tyrimas). Abiejų tyrimų metu fosamprenaviro/ritonaviro vartojimas buvo palygintas su lopinaviro/ritonaviro vartojimu.

Antiretrovirusinio gydymo negavę suaugę pacientai

Atvirame tyrime (ESS100732 - KLEAN) su antiretrovirusinio gydymo negavusiais pacientais, skiriant fosamprenavirą (700 mg) kartu su nedidele ritonaviro doze (100 mg) du kartus per parą ir vieną fiksuotos dozės abakaviro/lamivudino (600 mg/300 mg) tabletes kartą per parą, per 48 savaites

išaiškėjo panašus efektyvumas, kaip ir skiriant lopinaviro/ritonaviro (400 mg/100 mg) du kartus per parą kartu su abakaviru/lamivudinu (600 mg/300 mg vieną kartą per parą).

Nebuvo nustatyta mažesnio pacientų, kurių plazmos ŽIV-1 RNR lygiai < 400 kopijų/ml 48 savaitę (pirminis tyrimo tikslas) santykio tarp fozamprenavirą kartu su ritonaviru gavusių pacientų ir pacientų, gydytų lopinaviru/ritonaviru. Laiko, kai nebelieka virusologinio atsako (LNLVA), analizė *ITT(E)* populiacijoje parodė, kad santykis pacientų, kuriems buvo pasiekta < 400 kopijų/ml buvo 73 % (315/434) fozamprenaviro su ritonaviru grupėje, lyginant su 71 % (317/444) pacientų, gavusių gydymą lopinaviru/ritonaviru, esant 95 % skirtumo patikimumo intervalui [-4,84 %; 7,05 %].

Veiksmingumo vertinamosios baigtys pogrupiuose parodytos toliau esančioje lentelėje.

Lentelė Nr. 1. ESS100732 tyrimo veiksmingumo vertinamosios baigtys 48-tą savaitę (pacientai, kuriems nebuvo taikytas ARG)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 x per parą (n = 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 x per parą (n = 444)
<i>ITT-E</i> populiacija LNLVA analizė	Pacientų dalis, kurių ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml	
Visi tiriamieji	72,5 %	71,4 %
Pradinė ŽIV-1 RNR < 100 000 kopijų/ml	69,5 % (n = 197)	69,4 % (n = 209)
Pradinė ŽIV-1 RNR ≥ 100 000 kopijų/ml	75,1 % (n = 237)	73,2 % (n = 235)
	Pacientų dalis, kurių ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	
Visi tiriamieji	66 %	65 %
Pradinė ŽIV-1 RNR < 100 000 kopijų/ml	67 % (n = 197)	64 % (n = 209)
Pradinė ŽIV-1 RNR ≥ 100 000 kopijų/ml	65 % (n = 237)	66 % (n = 235)
	Vidutinis CD4 ląstelių pokytis, palyginti su pradiniu (ląstelių/μl)	
<i>ITT-E</i> stebėjimo analizė	176 (n = 323)	191 (n = 336)

Pasibaigus 48 gydymo savaitėms, tiriamieji Europoje ir Kanadoje galėjo būti pakviesti dalyvauti tyrimo pratęsime iki 144 savaičių ir gydyti pagal tą patį gydymo planą, kaip ir pirminio randomizavimo metu. Tik 22 % pirminės *KLEAN* tyrimo populiacijos dalyvavo tyrimo pratęsime.

Veiksmingumo vertinamosios baigtys parodytos toliau esančioje lentelėje.

Lentelė Nr. 2. ESS100732 tyrimo pratęsimo veiksmingumo vertinamosios baigtys 96-tą ir 144-tą savaitėmis (pacientai, kuriems nebuvo taikytas ARG)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 x per parą (n = 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 x per parą (n = 91)
<i>ITT</i> (pratęsimo) populiacija LNLVA analizė	Pacientų dalis, kurių ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml	
96-ta savaitė	93 %	87 %
144-ta savaitė	83 %	70 %
	Pacientų dalis, kurių ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	
96-ta savaitė	85 %	75 %
144-ta savaitė	73 %	60 %

ITT (pratęsimo) stebėjimo analizė	Vidutinis CD4 ląstelių pokytis, palyginti su pradiniu (ląstelių/ μ l)	
96-ta savaitė	292 (n = 100)	286 (n = 84)
144-ta savaitė	300 (n = 87)	335 (n = 66)

Antiretrovirusinį gydymą gavę suaugę pacientai

Atsitiktinių imčių atviro tyrimo (APV30003) metu proteazių inhibitoriais gydytų pacientų, kuriems ankstesnis antivirusinis gydymas (dviem ar mažiau PI) buvo nesėkmingas, gydymas fosamprenaviru ir ritonaviru (700/100 mg du kartus per parą arba 1400/200 mg vieną kartą per parą) po 48 savaičių nebuvo efektyvesnis už gydymą lopinaviru/ritonaviru, vertinant virusų slopinimą, nustatomą pagal vidutinį plotą po kreive, atmetus pradinius (AAUCMB) ŽIV-1 RNR plazmoje (pagrindinis tyrimo tikslas). Gauti rezultatai bylojo lopinaviro/ritonaviro naudai; smulkiau išdėstyta toliau.

Visiems pacientams, dalyvavusiems šiame tyrime, ankstesnis gydymas proteazių inhibitoriais buvo nesėkmingas (ŽIV-1 RNR niekada nebuvo mažiau kaip 1000 kopijų/ml mažiausiai 12 gydymo savaičių iš eilės arba pradžioje ŽIV-1 RNR buvo mažiau, o vėliau atsistatė iki \geq 1000 kopijų/ml). Tačiau tik 65 % pacientų tyrimo pradžioje buvo gydomi proteazių inhibitoriais.

Populiaciją daugiausiai sudarė saikingai antiretrovirusiniais preparatais gydyti pacientai. Ankstesnio gydymo NATI vidutinė trukmė buvo 257 savaitės tarp pacientų, vartojusių fosamprenavirą su ritonaviru du kartus per parą (79 % buvo gydyti anksčiau \geq 3 NATI), o tarp pacientų, gydytų lopinaviru/ritonaviru – 210 savaičių, (64 % buvo gydyti anksčiau \geq 3 NATI). Ankstesnio gydymo PI vidutinė trukmė buvo 149 savaitės tarp pacientų, vartojusių fosamprenavirą su ritonaviru du kartus per parą (49 % buvo gydyti anksčiau \geq 2 PI), o tarp pacientų, gydytų lopinaviru/ritonaviru – 130 savaičių, (40 % buvo gydyti anksčiau \geq 2 PI).

Vidutinės AAUCMB (\log_{10} c/ml) (stebėjimo analizė) reikšmės 48 savaitę (pirminė vertinamoji baigtis) ir kitos veiksmingumo vertinamosios baigtys pogrupiuose ITT (E) populiacijoje pateiktos toliau esančiose lentelėse.

Lentelė Nr. 3. APV30003 tyrimo veiksmingumo vertinamosios baigtys 48-tą savaitę ITT(E) populiacijoje (pacientai, kuriems buvo taikytas ARG)

	FPV/RTV 2 x per parą (N=107)	LPV/RTV 2 x per parą (N=103)
AAUCMB stebėjimo analizė	Vidurkis (n)	Vidurkis (n)
Visi pacientai	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000-10 000 kopijų/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
> 10 000-100 000 kopijų/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
> 100 000 kopijų/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV 2 x per parą, palyginti su LPV/RTV 2 x per parą	AAUCMB skirtumo vidurkis (97,5 % PI)	
Visi pacientai	0,244 (-0,047, 0,536)	
1000-10 000 kopijų/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
> 10 000-100 000 kopijų/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
> 100 000 kopijų/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
AAUCMB stebėjimo analizė	Vidurkis (n)	Vidurkis (n)
Visi pacientai	-1,53 (105)	-1,76 (103)
CD4 kiekis < 50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
\geq 50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
< 200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
\geq 200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
OF GJB¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)

≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Visi pacientai, AN=NP analizė²	n (%)	n (%)
Tiriamieji (%), kurių plazmoje ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	49 (46 %)	52 (50 %)
Tiriamieji (%), kurių plazmoje ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml	62 (58 %)	63 (61 %)
Tiriamieji, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR pokytis > 1 log₁₀, palyginti su pradiniu	62 (58 %)	71 (69 %)
CD4 ląstelių pokytis, palyginti su pradiniu (ląstelių/μl)	Mediana (n)	Mediana (n)
Visi pacientai	81 (79)	91 (85)

Santrumpos. ¹ OF GJB: optimizuoto fono genotipinio jautrumo balas. GJB apskaičiuotas pagal ANRS 2007 rekomendacijas. ² AN=NP: atkryčio arba nutraukimo, prilygintų nepakankamumui, analizė, kuri atitinka LNVA. FPV/RTV 2 x per parą – fosamprenaviras kartu su ritonaviru du kartus per parą, LPV/RTV 2 x per parą – lopinaviras / ritonaviras du kartus per parą.

Lentelė Nr. 4. AAUCMB 48-tą savaitę pagal OF genotipinio jautrumo balą ir pradinis atsparumas FPV/RTV

OF genotipinis jautrumas	AAUCMB 48-tą savaitę (n)		
	Visi pacientai	Jautrumas FPV/RTV < 4 mutacijų balui	Atsparumas FPV/RTV ≥ 4 mutacijų balui
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Visi pacientai	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Kaip parodyta aukščiau esančioje lentelėje, prieš paradedant tyrimą, tik 16 pacientų turėjo FPV/RTV atsparių virusų pagal ANRS balą. Šio mažo skaičiaus pacientų duomenis, toliau analizuojamus GJB pogrupyje, reikia interpretuoti atsargiai.

Nėra pakankamai duomenų, leidžiančių rekomenduoti skirti fosamprenavirą ir ritonavirą anksčiau intensyviai gydytiems pacientams.

Vyresni nei 6 metų vaikai ir paaugliai

Fosamprenaviro tabletės ir geriamoji suspensija su ritonaviru, skiriant kartu su NATI, buvo tiriama skiriant ją sergantiems 2–18 metų vaikams ir paaugliams, jau gydytiems arba dar negydytiems proteazės inhibitoriais. Nauda šiai amžiaus grupei vertinta atvirame 48 savaičių trukmės tyrime APV29005, vertinančiame farmakokinetinius profilius, saugumą ir antivirusinį aktyvumą, skiriant fosamprenavirą su ritonaviru du kartus per parą ŽIV-1 proteazės inhibitoriais gydytiems ir dar negydytiems 2–18 metų ligoniams. Rezultatai po 48 gydymo savaičių pateikti žemiau.

Į APV29500 tyrimą buvo įtraukta 30 6–12 metų amžiaus pacientų (kurių dauguma buvo gydyti fosamprenaviru su ritonaviru 18/3 mg/kg du kartus per parą arba tabletėmis pagal suaugusiųjų planą) ir 40 12–18 metų amžiaus pacientų (kurių dauguma buvo gydyti suaugusiųjų tablečių dozėmis).

5 lentelė. Pradinės ypatybės ir veiksmingumo vertinamosios baigtys 48-ąją savaitę APV29005 tyrimo numatytų gydyti pacientų (ITT[E]) populiacijoje

	Pacientų amžius nuo 6 iki 11 metų N=30	Pacientų amžius nuo 12 iki 18 metų N=40
Pradinės ypatybės		
ARG/PI būklė, n (%)		
ARG nebuvo taikytas	2 (7)	14 (35)

ARG buvo taikytas, PI nebuvo vartota	8 (27)	12 (30)
PI buvo vartota	20 (67)	14 (35)
Ankstesnio ARG ekspozicijos trukmės mediana, savaitėmis		
NATI	386	409
PI	253	209
ŽIV-1 RNR <i>log10</i> kopijų/ml plazmoje mediana	4,6 (n=29)	4,7
> 100 000 kopijų/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
CD4 ląstelių/μl mediana	470	250
CD4 ląstelių kiekis < 350 ląstelių/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Veiksmingumo vertinamosios baigtys		
Pacientai, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml, momentinių duomenų analizė	16 (53%)	25 (63%)
CD4 ląstelių (ląstelių/μl) pokyčio, palyginti su pradiniu, mediana, stebėjimo duomenų analizė	210 (n=21)	140 (n=35)

Šie duomenys buvo įrodyti ir atliekant pagalbinį tyrimą APV20003; vis dėlto jame buvo skirtas kitoks dozavimas negu APV29005 tyrime.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Prieš patekdamas į sisteminę kraujotaką, beveik visas išgertas fosamprenaviras greitai hidrolizuojamas į amprenavirą ir neorganinį fosfatą. Atrodo, kad fosamprenaviro virtimas amprenaviru pirmiausia vyksta žarnų epitelyje.

Farmakokinetinės amprenaviro savybės, Telzir vartojant kartu su ritonaviru, buvo nustatytos ištyrus sveikus asmenis ir ŽIV infekuotus pacientus. Jokių esminių abiejų grupių skirtumų nepastebėta.

Jei Telzir tablečių ar geriamosios suspensijos išgeriama nevalgius, susidaro vienodos AUC_{∞} reikšmės plazmoje; išgėrus Telzir geriamosios suspensijos, amprenaviro C_{max} plazmoje susidaro 14 % didesnė nei išgėrus tablečių. Tačiau geriamąją suspensiją vartojant valgymo metu, bioekvivalentiškumo įrodymų nėra. Todėl Telzir geriamąją suspensiją suaugusiems žmonėms reikia gerti **ne** su maistu ir nevalgius (žr. 4.2 skyrių).

Absorbcija

Išgėrus vienkartinę fosamprenaviro dozę, didžiausia amprenaviro koncentracija plazmoje susidaro maždaug po 2 valandų. Apskritai fosamprenaviro AUC reikšmės yra 1 % mažesnės nei amprenaviro. Absolūtus fosamprenaviro biologinis prieinamumas žmonių organizme nenustatytas.

Po kartotinių geriamųjų ekvivalentiškų fosamprenaviro ir amprenaviro dozių skyrimo stebėtos panašios amprenaviro AUC reikšmės; tačiau vartojant fosamprenavirą, C_{max} reikšmės buvo maždaug 30 % mažesnės, o C_{min} - maždaug 28 % didesnės.

Kartu su fosamprenaviru skiriant ritonavirą, padidėja amprenaviro AUC plazmoje maždaug 2 kartus ir $C_{\tau,ss}$ plazmoje nuo 4 iki 6 kartų, palyginti su duomenimis, gautais vartojant vieną fosamprenavirą.

Po kartotinių geriamųjų fosamprenaviro 700 mg ir ritonaviro 100 mg dozių skyrimo du kartus per parą amprenaviras rezorbuojamas greitai, o didžiausia vidutinė (95 % PI) pastovi amprenaviro koncentracija (C_{max} - 6,08 (5,38-6,86) μg/ml susidaro praėjus maždaug 1,5 (0,75-5,0) valandos po dozės išgėrimo (t_{max}). Vidutinė pastovi amprenaviro koncentracija (C_{min}) buvo 2,12 (1,77-2,54) μg/ml, o AUC_{0-1au} buvo 39,6 (34,5-45,3) val.*μg/ml.

Skiriant fosamprenaviro geriamąją suspensiją su riebiu maistu (967 kcal, 67 gramai riebalų, 33 gramai baltymų, 58 gramai angliavandenių), plazmoje amprenaviro $AUC_{(0-\tau)}$ sumažėjo 28 %, o C_{max} 46 %, o T_{max} sulėtėjo 0,72 val. Suaugusiems ligoniams fosamprenaviro geriamoji suspensija turi būti geriama

ne su maistu ir nevalgius. Vaikai ir paaugliai turi gerti fosamprenaviro geriamąją suspensiją **su maistu**. Todėl šiose dozavimo rekomendacijose yra atkreipiamas dėmesys į stebimą maisto efektą (žr. 4.2 skyrių).

Amprenavirą vartojant su greipfrutų sultimis, jo farmakokinetinės savybės plazmoje žymiau nekito.

Pasiskirstymas

Išgėrus Telzir, vidutinis menamas pasiskirstymo tūris yra maždaug 430 l (skaičiuojant 6 l/kg 70 kg kūno svorio); tai leidžia įtarti didelį pasiskirstymo tūrį, kai amprenaviras lengvai įsiskverbia į audinius už sisteminės cirkuliacijos ribų. Šios reikšmės sumažėja maždaug 40 %, kai Telzir skiriamas kartu su ritonaviru daugiausia dėl padidėjusio amprenaviro biologinio prieinamumo.

Tyrimuose *in vitro* 90 % amprenaviro susijungia su baltymais. Jis jungiasi su alfa-1- rūgšties glikoproteinu (AAG) ir albuminu, bet pasižymi stipresniu afinitetu AAG. AAG koncentracija antiretrovirusinio gydymo metu sumažėja. Dėl šio pokyčio sumažėja bendroji veikliosios medžiagos koncentracija plazmoje, tačiau tikėtina, kad nesusijungusio amprenaviro, kuris yra veikliosios medžiagos aktyvioji dalis, kiekis nesikeičia.

Žmonių organizme nedidelis kiekis amprenaviro patenka į cerebrospinalinį likvorą. Aprašyta, kad amprenaviro patenka į spermą, nors jo koncentracija spermoje yra mažesnė nei plazmoje.

Biotransformacija

Išgertas amprenaviras greitai ir beveik visas hidrolizuojamas į amprenavirą ir neorganinį fosfatą, nes jis yra rezorbuojamas per žarnų epitelį. Amprenaviras pirmiausia metabolizuojamas kepenyse, mažiau nei 1 % nepakitusio vaisto pašalinama su šlapimu. Pirmasis metabolizmo etapas vyksta dalyvaujant citochromo P450 3A4 fermentui. Amprenaviro metabolizmą stabdo ritonaviras, slopindamas CYP3A4, dėl ko padidėja amprenaviro koncentracija plazmoje. Be to, amprenaviras slopina CYP3A4 fermentą, nors ir silpniau nei ritonaviras. Dėl to vaistinius preparatus, kurie yra CYP3A4 induktoriai, inhibitoriai ar substratai, reikia atsargiai vartoti kartu su Telzir ir ritonaviru (žr. 4.3 ir 4.5 skyrių).

Eliminacija

Išgėrus Telzir, amprenaviro pusinės eliminacijos trukmė yra 7,7 valandos. Telzir skiriant kartu su ritonaviru, amprenaviro pusinės eliminacijos trukmė padidėja iki 15 – 23 valandų. Amprenaviras pirmiausia metabolizuojamas kepenyse, mažiau nei 1 % nepakitusio vaisto pašalinamas su šlapimu, jo neaptinkama išmatose. Apskaičiavus pagal metabolitus, maždaug 14 % suvartotos amprenaviro dozės pašalinama su šlapimu ir maždaug 75 % - su išmatomis.

Ypatingos populiacijos

Vaikai

Klinikiniame fosamprenaviro farmakokinetikos tyrime su vaikais aštuoni 12–18 metų tiriamieji gaudavo standartinę fosamprenaviro suaugusiųjų dozę 700 mg tabletėmis du kartus per parą (kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą). Lyginant su anksčiau tirta suaugusiųjų populiacija, kuriai buvo skirta 700 mg fosamprenaviro ir 100 mg ritonaviro dozės du kartus per parą, 12–18 metų asmenims plazmos APV $AUC_{(0-24)}$ buvo mažesnis 20 %, C_{max} , mažesnis 23 %, o C_{min} mažesnis 20 %. 6–11 metų vaikų (n=9), kuriems skirtos fosamprenaviro ir ritonaviro 18/3 mg/kg dozės du kartus per parą, $AUC_{(0-24)}$ buvo 26 % didesnis, o C_{max} ir C_{min} dydžiai buvo panašūs, lyginant su anksčiau tirta suaugusiųjų populiacija, kuriai buvo skirtos 700 mg fosamprenaviro ir 100 mg ritonaviro dozės du kartus per parą.

APV20002 yra 48 savaičių, II fazės, atviras tyrimas, sudarytas fosamprenaviro farmakokinetikai, saugumui, toleravimui ir antivirusiniam aktyvumui kartu su ritonaviru ir be jo įvertinti vaikams nuo 4 savaičių iki 2 metų amžiaus. Lyginant su anksčiau tirta suaugusiųjų populiacija, kuriai buvo skirta

700 mg fosamprenaviro ir 100 mg ritonaviro dozės du kartus per parą, penkių 6–24 mėnesių Tiriamųjų kūdikių, kuriems buvo skirta fosamprenaviro ir ritonaviro 45/7 mg/kg dozės du kartus per parą, poaišybe stebėta, kad, nepaisant fosamprenaviro ir ritonaviro dozės pagal mg/kg padidinimo 5 kartus, plazmoje amprenaviro $AUC_{(0-\tau)}$ buvo maždaug 48 % mažiau, C_{max} 26 % mažiau, o C_{τ} 29 % mažiau nei vaikų. Negalima suformuluoti rekomendacijų labai mažo amžiaus (iki 2 metų) vaikams, todėl Telzir kartu su ritonaviru šiai ligonių populiacijai nerekomenduojamas (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Fosamprenaviro derinio su ritonaviru farmakokinetika netirta vyresniems kaip 65 metų pacientams.

Pacientai su inkstų funkcijos sutrikimu

Atskirai tirti nebuvo. Mažiau nei 1 % nepakitusio amprenaviro gydomosios dozės pašalinama su šlapimu. Ritonaviro inkstų klirensas nežymus; taigi, esant inkstų funkcijos sutrikimui, poveikis amprenaviro ir ritonaviro eliminacijai turėtų būti minimalus.

Pacientai su kepenų funkcijos sutrikimu

Žmonių organizme fosamprenaviras paverčiamas amprenaviru. Amprenaviras ir ritonaviras iš esmės pašalinami, metabolizuojant juos kepenyse.

Amprenaviro farmakokinetika plazmoje buvo įvertinta 14 dienų kartotinių dozių klinikiniame tyrime su ŽIV-1 užsikrėtusiais suaugusiais tiriamaisiais, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ir kurie buvo gydyti fosamprenaviru ir ritonaviru, lyginant su atitinkama kontroline grupe, kurios tiriamųjų kepenų funkcija buvo normali.

Tiriamiesiems su lengvu kepenų funkcijos nepakankamumu (5–6 balai pagal *Child-Pugh*) 2 kartus per parą skiriant 700 mg fosamprenaviro ir vieną kartą per parą (t.y. rečiau nei įprastai) skiriant 100 mg ritonaviro dozę, plazmoje nedaug padidėjo amprenaviro C_{max} (17 %), amprenaviro $AUC_{(0-12)}$ (22 %), bendras amprenaviro C_{12} lygis išliko panašus, o plazmoje esančio laisvo amprenaviro C_{12} lygis buvo maždaug 117 % didesnis, lyginant su tiriamaisiais, turinčiais normalią kepenų funkciją ir gavusiais standartines 700 mg fosamprenaviro ir 100 mg ritonaviro dozes du kartus per parą.

Tiriamiesiems su vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu (7–9 balai pagal *Child-Pugh*) 2 kartus per parą skiriant sumažintą 450 mg fosamprenaviro dozę ir vieną kartą per parą (t.y. rečiau nei įprastai) skiriant 100 mg ritonaviro dozę, amprenaviro C_{max} ir $AUC_{(0-12)}$ lygis plazmoje pakito panašiai, tačiau bendro amprenaviro C_{12} reikšmės buvo maždaug 35 % mažesnės, o laisvo amprenaviro C_{12} reikšmės maždaug 88 % didesnės, lyginant su tiriamaisiais, turinčiais normalią kepenų funkciją ir gavusiais standartines 700 mg fosamprenaviro ir 100 mg ritonaviro dozes du kartus per parą. Prognozuojamos ekspozicijos paremtos ekstrapoliacija iš stebėjimų duomenų, gautų du kartus per parą skiriant 300 mg fosamprenaviro ir vieną kartą per parą skiriant 100 mg ritonaviro pacientams su vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumu.

Asmenims, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (10-13 balų pagal *Child-Pugh*) vartojant mažesnę 300 mg fosamprenaviro dozę du kartus per parą ir kartu rečiau vartojant 100 mg ritonaviro dozę vieną kartą per parą, amprenaviro C_{max} plazmoje buvo 19 % mažesnė, $AUC_{(0-12)}$ 23 % mažesnė, o C_{12} reikšmė 38 % mažesnė, bet panaši į neprisijungusio amprenaviro C_{12} reikšmę plazmoje, nustatytą asmenims, kurių kepenų funkcija normali, vartojantiems fosamprenavirą kartu su ritonaviru pagal įprastą dozavimo planą (po 700 mg/100 mg du kartus per parą). Nepaisant retesnio ritonaviro dozavimo, asmenų, kurie sirgo sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, organizme ritonaviro C_{max} buvo 64 %, ritonaviro $AUC_{(0-24)}$ – 40 % ir ritonaviro C_{12} – 38 % didesnės nei asmenų, kurių kepenų funkcija normali, vartojančių fosamprenavirą kartu su ritonaviru pagal įprastą dozavimo planą (po 700 mg/100 mg du kartus per parą).

Fosamprenaviras kartu su ritonaviru paprastai buvo gerai toleruotas tiriamųjų, kurie sirgo lengvu, vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu. Šie dozavimo režimai turėjo panašų šalutinį

poveikį ir klinikinius laboratorinius duomenis, kaip ir ankstesniuose klinikiniuose tyrimuose su ŽIV-1 infekuotais tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija buvo normali.

Nėštumas

Buvo tirta amprenaviro (APV) farmakokinetika nėščių moterų, vartojančių 700/100 mg FPV/RTV du kartus per parą antrąjį (n = 6) arba trečiąjį (n = 9) nėštumo trimestrais ir po gimdymo, organizme. APV ekspozicija nėštumo metu buvo 25-35 % mažesnė. APV geometrinio vidurkio (95 % PI) ir C_{1au} rodmenys antrąjį trimestrą, trečiąjį trimestrą ir po gimdymo buvo atitinkamai 1,31 (0,97, 1,77), 1,34 (0,95, 1,89) ir 2,03 (1,46, 2,83) $\mu\text{g/ml}$ ir nenėščių moterų, gydomų pagal tokį pat planą, pagal kurį vartojamas FPV/RTV, rodmenų ribose.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinis poveikis panašus į amprenaviro ir pasireiškia, esant mažesnei amprenaviro koncentracijai plazmoje nei susidariusiai po gydymo rekomenduojamomis fosamprenaviro ir ritonaviro derinio dozėmis.

Atliekant toksinio kartotinių fosamprenaviro dozių poveikio tyrimą su žiurkėmis ir šunimis, pasireiškė virškinimo trakto sutrikimo požymių (seilėtekis, vėmimas ir vidurių laisvumas - nuo minkštų iki skystų išmatų) bei kepenų pokyčiai (kepenų padidėjimas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas bei mikroskopiniai pokyčiai, taip pat hepatocitų nekrozė). Kai vaistas buvo skiriamas jauniems gyvūnams, toksinis poveikis nepadidėjo, tačiau duomenys rodė staigsnį atsaką į dozę.

Atlikus toksinio fosamprenaviro poveikio reprodukcijai tyrimą su žiurkėmis, nustatyta, kad patinų vaisingumas nekito. Patelėms vartojant dideles dozes, sumažėjo nėščių patelių gimdos svoris (nuo 0 iki 16 %), greičiausiai dėl geltonkūnių kiaušidėse ir implantacijų skaičiaus sumažėjimo. Tiriant vaikingas žiurkes ir triušius, stipraus poveikio embriono bei vaisiaus vystymuisi nepastebėta, tačiau padidėjo abortų skaičius. Skiriant didžiausias dozes triušiams, jų organizme susidarė tik 0,3 karto didesnė dozė nei žmogaus organizme, skiriant didžiausias klinikines dozes, todėl toksinis poveikis vystymuisi išsamiai ištirtas nebuvo. Žiurkiukams, iki ir po gimimo gavusiems fosamprenaviro, stebėtas sutrikęs fizinis ir funkcinis vystymasis bei sulėtėjęs augimas. Žiurkiukų išgyvenamumas buvo prastesnis. Be to, suporavus šiuos žiurkiukus subrendusius, stebėtas implantacijos vietų vadoje sumažėjimas, gestacijos trukmės pailgėjimas.

Atliekant standartinių testų rinkinio *in vitro* ir *in vivo* tyrimus, fosamprenaviras nepasižymėjo mutageniniu ar genotoksiniu poveikiu. Atliekant ilgalaikius fosamprenaviro kancerogeniškumo tyrimus su pelėmis ir žiurkėmis, hepatoceliulinių adenomų ir hepatoceliulinių karcinomų atvejų pelėms nustatyta daugiau, kai ekspozicijos lygis sudarė 0,1–0,3 žmonių ekspozicijos, skiriant joms 700 mg fosamprenaviro ir 100 mg ritonaviro du kartus per parą, ir nustatyta daugiau hepatoceliulinių adenomų bei skydliaukės folikulinių ląstelių adenomų atvejų žiurkėms, kai ekspozicijos lygis buvo 0,1–0,3 žmonių ekspozicijos, skiriant joms 700 mg fosamprenaviro ir 100 mg ritonaviro du kartus per parą. Neaišku, ar yra ryšys tarp šių hepatoceliulinių pakitimų graužikų ir žmonių organizme, be to, klinikiniai tyrimai ir duomenys, gauti vaistui patekus į rinką, neįrodo, kad šie pokyčiai yra kliniškai svarbūs. Kartotinių fosamprenaviro dozių tyrimai su žiurkėmis parodė poveikius, atitinkančius kepenų fermentų indukciją, dėl kurios žiurkėms gali atsirasti skydliaukės navikų. Tumorogeninis poveikis skydliaukei yra specifinis rūšies atžvilgiu. Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma. Tik žiurkių patinams, kai ekspozicijos lygis sudarė 0,5 žmonių ekspozicijos, pasitaikė daugiau intersticinių ląstelių hiperplazijos atvejų, o kai ekspozicijos lygis buvo 1,1 žmonių ekspozicijos, žiurkių patelėms buvo daugiau gimdos endometriumo karcinomų atvejų. Endometriumo pakitimų atvejų buvo šiek tiek daugiau negu kontrolinėje grupėje, tačiau jų kiekis nebuvo didesnis nei natūraliai pasitaikantis žiurkių patelėms. Neaišku, ar tai susiję su gimdos endometriumo karcinomomis žmonėms, be to, klinikiniai tyrimai ir duomenys, gauti vaistui patekus į rinką, neįrodo, kad šie pokyčiai yra kliniškai svarbūs.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Hipromeliozė
Sukralozė
Propileno glikolis
Metilo parahidroksibenzoatas (E218)
Propilo parahidroksibenzoatas (E216)
Polisorbatas 80
Kalcio chlorido dihidratas
Dirbtinis vynuogių kramtomosios gumos aromatas
Natūralus pipirmėčių aromatas
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Kadangi suderinamumo tyrimų duomenų nėra, šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais preparatais.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.
Suvartoti per 28 paras po atidarymo.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Neužšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukai su vaikų neatidaromais polipropileno uždoriais; buteliuke yra 225 ml geriamosios suspensijos. Be to, pakuotėje yra polietileno švirškšto adapteris ir 10 ml geriamasis švirškštas, kurį sudaro polipropileno vamzdelis (su sužymėtais mililitrais) ir polietileno stūmoklis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/282/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2004 m. liepos mėn. 12 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2009 m. gegužės mėn. 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AD), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Plėvele dengtos tabletės

Glaxo Wellcome Operations, Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Jungtinė Karalystė

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

Geriamoji suspensija

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

arba

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

arba

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOSAR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Registruotojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos orientacinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONINĖ TABLEČIŲ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Telzir 700 mg plėvele dengtos tabletės
Fosamprenaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 700 mg fosamprenaviro kaip kalcio fosamprenaviro (atitinkančio apie 600 mg amprenaviro).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/04/282/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

telzir 700 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**TABLEČIŲ BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Telzir 700 mg plėvele dengtos tabletės
Fosamprenaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 700 mg fosamprenaviro kaip kalcio fosamprenaviro (atitinkančio apie 600 mg amprenaviro).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/04/282/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Tik ant išorinės kartono dėžutės

19. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**20. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONINĖ GERIAMOSIOS SUSPENSIJOS DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Telzir 50 mg/ml geriamoji suspensija
Fosamprenaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 50 mg fosamprenaviro kaip kalcio fosamprenaviro (atitinkančio apie 43 mg amprenaviro).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šiame produkte taip pat yra:
Metilo parahidroksibenzoato (E218) ir propilo parahidroksibenzoato (E216). Išsamesnė informacija pateikta informaciniame lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Buteliuke yra 225 ml geriamosios suspensijos.

Pakuotėje taip pat yra 10 ml graduotas dozavimo švirkštas ir polietileno adapteris.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Prieš vartojimą stipriai sukratykite buteliuką.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Suvartoti per 28 paras po atidarymo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Neužšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/04/282/002

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

telzir 50 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

GERIAMOSIOS SUSPENSIJOS BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Telzir 50 mg/ml geriamoji suspensija
Fosamprenaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 50 mg fosamprenaviro kaip kalcio fosamprenaviro (atitinkančio apie 43 mg amprenaviro).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šiame produkte taip pat yra:
Metilo parahidroksibenzoato (E218) ir propilo parahidroksibenzoato (E216).
Išsamesnė informacija pateikta informaciniame lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

225 ml geriamosios suspensijos.

Pakuotėje taip pat yra 10 ml graduotas dozavimo švirkštas ir polietileno adapteris.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Prieš vartojimą stipriai sukratykite buteliuką.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Suvalgyti per 28 paras po atidarymo.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Neužšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/04/282/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Tik ant išorinės kartono dėžutės

21. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

22. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Telzir 700 mg plėvele dengtos tabletės Fosamprenaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- **Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.**

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

- 1. Kas yra Telzir ir kam jis vartojamas**
- 2. Kas žinotina prieš vartojant Telzir**
- 3. Kaip vartoti Telzir**
- 4. Galimas šalutinis poveikis**
- 5. Kaip laikyti Telzir**
- 6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

1. Kas yra Telzir ir kam jis vartojamas

Telzir vartojamas gydyti ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) sukeltai infekcijai.

Telzir priklauso vadinamųjų antiretrovirusinių vaistų grupei. Jis vartojamas kartu su nedidele doze kito vaisto ritonaviro, kuris padidina Telzir koncentraciją kraujyje. Telzir priklauso antiretrovirusinių vaistų, vadinamųjų *proteazės inhibitoriais*, grupei. Proteazė yra fermentas, kurį gamina ŽIV. Šis fermentas leidžia virusui daugintis baltosiose Jūsų kraujo ląstelėse (*CD4 ląstelėse*). Telzir, nuslopindamas proteazės veikimą, stabdo ŽIV dauginimąsi ir kitų CD4 ląstelių užkrėtimą.

Telzir yra derinamas su nedidelėmis ritonaviro dozėmis ir kitais antiretrovirusiniais vaistais (kombinuotas gydymas) ir taikomas gydyti ŽIV infekuotiems suaugusiems žmonėms, paaugliams ir vaikams.

ŽIV gali tapti atsparus vaistams nuo ŽIV. Kad taip neatsitiktų ir liga nesunkėtų, labai svarbu vartoti visus Jums paskirtus vaistus, kaip nurodyta.

Telzir nesustabdo ŽIV perdavimo. ŽIV infekcija plinta per lytinius santykius su užsikrėtusiu ŽIV ar perpilant infekuotą kraują (pvz., naudojant tas pačias adatas injekcijoms).

2. Kas žinotina prieš vartojant Telzir

Telzir turi būti vartojamas kartu su mažomis ritonaviro dozėmis ir su kitais antiretrovirusiniais vaistais. Todėl labai svarbu, kad įdėmiai perskaitytumėte šių vaistų pakuotės lapelius. Jei kiltų daugiau klausimų apie ritonavirą ar kitus Jums paskirtus vaistus, klauskite gydytojo ar vaistininko.

Telzir vartoti negalima:

- **jeigu yra alergija** fosamprenavirui, amprenavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) ar ritonavirui;
- **jeigu vartojate kurį nors iš išvardytų vaistų:**
- alfuzoziną (**priešinės liaukos sutrikimui** gydyti);

- astemizolą ar terfenadiną (šiais vaistais, kurių galima įsigyti be recepto, dažnai gydomi **alergijos** simptomai);
- pimozidą (gydoma **šizofrenija**);
- kvetiapiną (vartojamas **šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir didžiosios depresijos sutrikimui** gydyti);
- cisapridą (gydomas **virškinimo sutrikimas**);
- skalsių alkalaidų (gydomi **galvos skausmai**);
- rifampiciną (gydoma **tuberkuliozė**);
- amjodaroną, chinidiną, flekainidą ir propafenoną (**vaistai nuo širdies sutrikimų**);
- bepridilą (gydomas **kraujospūdžio padidėjimas**);
- midazolamą ar triazolamą per burną (gydomas **nerimas**);
- preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*);
- lovastatiną, simvastatiną (vartojami **cholesterolio** kiekiui mažinti);
- sildenafilį, jeigu vartojamas **plaučių arterinei hipertenzijai** (būklei, kuri veikia plaučių kraujagysles) gydyti;
- paritaprevirą (vartojamas hepatito C virusų sukeltai infekcijai gydyti).

→ Jei tai, kas pasakyta aukščiau, tinka Jums, pasakykite gydytojui.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Telzir

- **Jeigu esate alergiški vaistams, kurių sudėtyje yra sulfonamidų.** Jūs galite būti alergiškas ir Telzir.
- **Jeigu sergate kepenų liga.** Jūsų gydytojas galbūt tuomet sumažins Telzir ir ritonaviro dozę, atsižvelgdamas į kepenų pažeidimo laipsnį. Gydomo Telzir metu bus kontroliuojama kepenų funkcija. Jei kepenų liga sunkės, Jums gali prireikti laikinai ar visai nutraukti gydymą Telzir. Žmonėms, sergantiems B ar C hepatitu, yra didesnis kepenų pažeidimo pavojus.
- **Jeigu sergate hemofilija.** Gydant proteazės inhibitoriais (pvz., Telzir) gali padidėti kraujavimas. Jo priežastis nėra žinoma. Jums gali prireikti papildomai skirti VIII faktoriaus, norint sustabdyti kraujavimą.
- **Jeigu sergate diabetu.** Kai kuriems pacientams, vartojantiems antiretrovirusinius preparatus, įskaitant proteazės inhibitorius, padidėja cukraus kiekis kraujyje ir pasunkėja diabetas. Be to, gydant šiais vaistais, kai kuriems žmonėms išsivysto diabetas.
- Jeigu vartojate kokių nors kitų vaistų, žr. toliau esantį skyrelį „Kitų vaistų vartojimas“.

→ Praneškite savo gydytojui, jei tai, kas pasakyta aukščiau tinka Jums. Gydomo metu Jums gali prireikti papildomų tyrimų, įskaitant kraujo tyrimus.

Prieš pradėdami gydymą Telzir, jūsų gydytojas ištirs gliukozės kiekį Jūsų kraujyje ir jį stebės gydymo metu.

Stebėkite, ar neatsiranda svarbių simptomų

Kai kuriems žmonėms, vartojantiems vaistų nuo ŽIV infekcijos, gali išsivystyti kitos sunkios būklės. Tokios būklės yra:

- Senos infekcijos paūmėjimas
- Kūno formos pokyčiai
- Kaulų sutrikimai

Jums reikia žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, kurie gali pasireikšti vartojant Telzir.

Perskaitykite informaciją skyrelyje „Kitoks šalutinis poveikis, taikant kombinuotą ŽIV gydymą“ šio lapelio 4 skyriuje. Jeigu Jums kyla daugiau klausimų arba reikia patarimo,

→kreipkitės į gydytoją.

Gali pasireikšti odos išbėrimas. Vis dėlto galite ir toliau vartoti Telzir. Išbėrimą galima gydyti antihistamininiais preparatais. Odos išbėrimas retais atvejais gali būti sunkus ir pavojingas (*Stivenso ir Džonsono sindromas*). Jeigu taip atsitiko, reikia nedelsiant nutraukti Telzir vartojimą ir niekada daugiau jo nevartoti.

Apsaugokite kitus žmones. ŽIV galima užsikrėsti lytinių santykių metu nuo užsikrėtusio žmogaus arba per užkrėstą kraują (pvz., keičiantis panaudotomis injekcinėmis adatomis). Vartodami šį vaistą, Jūs vis dar galite užkrėsti ŽIV kitus žmones, nors rizika dėl efektyvaus antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų žmonių.

Kiti vaistai ir Telzir

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ar augalinius preparatus, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Jūsų gydytojas nuspręs, ar tuos vaistus galima vartoti kartu su Telzir ir ritonaviru. **Tai labai svarbu**, nes Telzir arba ritonaviras gali sustiprinti ar susilpninti kitų vaistų poveikį, o tai gali pasunkinti Jūsų būklę.

Yra vaistų, kurių negalima vartoti kartu su Telzir. Patikrinkite vaistų sąrašą skyrelyje „Telzir vartoti negalima“ šio lapelio 2 skyriaus pradžioje.

Šių vaistų nerekomenduojama vartoti kartu su Telzir / ritonaviru:

- didesnių kaip 200 mg per parą ketokonazolo ir itrakonazolo dozių (šie vaistai vartojami **grybelinėms infekcijoms** gydyti);
- didesnių nei 150 mg rifabutino dozių kasdien (**antibiotikas**);
- lidokaino injekcijų;
- halofantrino (vartojamo **maliarijai** gydyti);
- sildenafilio, vardenafilio ar tadalafilio (vartojamų **erekcijos sutrikimams** gydyti);
- didesnių kaip 20 mg per parą atorvastatino dozių (vartojama sumažinti **cholesterolio** kiekiui);
- flutikazono propionato ir panašių vaistų, vartojamų **astmai** gydyti, nebent tai būtų gyvybiškai būtina. Tuomet reikia atidžiai stebėti pacientą;
- lopinaviro / ritonaviro derinio (vartojami **ŽIV infekcijai** gydyti);
- raltegraviro (vartojamo **ŽIV infekcijai** gydyti);
- telapreviro, bocepreviro, simepreviro, daklatasviro (vartojamų **hepatito C viruso infekcijai** gydyti);
- maraviroko (vartojamo **ŽIV infekcijai** gydyti).

Vartojant šiuos vaistus kartu su Telzir / ritonaviru, reikia atidžiai stebėti Jūsų būklę:

- atorvastatiną iki 20 mg per parą (vartojamą **cholesterolio** kiekiui mažinti);
- karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną (vartojamus **epilepsijai** gydyti);
- ciklosporiną, rapamiciną, takrolimužą (vaistus, slopinančius **imuninę sistemą**);
- dolutegravirą (vartojamą **ŽIV infekcijai** gydyti);
- dezipraminą, nortriptiliną, paroksetiną ir panašius vaistus (vartojamus **depresijai** gydyti);
- varfariną ir kitus vaistus, vartojamus **kraujo krešulių susidarymui slopinti**;
- švirkščiamą midazolamą (gydomas **nerimas**);
- klaritromiciną, eritromiciną (**antibiotikus**);
- metadoną (**heroino pakeičiamąjį vaistą**).

Jūsų vartojamą Telzir dozę gali prirėikti pakeisti, jeigu vartojate

- etraviriną (vartojamas **ŽIV infekcijai** gydyti).

Hormoninė kontracepcija

Vartojant Telzir ir ritonavirą, kontraceptiniai vaistai gali pažeisti Jūsų kepenis ir nebesaugoti nuo nėštumo.

→ **Naudokite kitas alternatyvias kontracepcijos priemones, pvz., prezervatyvą.**

Nebuvo atlikta tyrimų skiriant Telzir / ritonavirą kartu su kitu gydymu hormonais, pvz., kartu su pakeičiamąja hormonų terapija (PHT).

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą

→ **pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.**

Žindymo laikotarpis

ŽIV užsikrėtusios moterys neturi žindyti, nes ŽIV infekcija su motinos pienu gali būti perduodama kūdikiui. Be to, nežinoma, ar Telzir sudėtyje esančios medžiagos gali išsiskirti į motinos pieną. Jei žindote kūdikį arba ruošiatės žindyti,

→ **nedelsdama pasitarkite su savo gydytoju.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Telzir kartais sukelia svaigulį ir kitą šalutinį poveikį, kuris gali sulėtinti Jūsų reakciją.

→ **Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų**, jei nesijaučiate gerai.

Reguliariai bendraukite su savo gydytoju

Telzir padeda kontroliuoti Jūsų būklę, bet jis neišgydo ŽIV infekcijos. Šį vaistą Jums reikia vartoti kiekvieną dieną, kad liga nepasunkėtų. Dėl ŽIV infekcijos Jums vis tiek gali kilti kitų infekcijų ir ligų.

→ **Palaikykite ryšį su savo gydytoju ir nenustokite vartoti Telzir**, jei to Jums nenurodė gydytojas.

3. Kaip vartoti Telzir

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Labai svarbu, kad vartotumėte **visą** Telzir ir ritonaviro paros dozę, kurią Jums paskyrė gydytojas. **Negerkite daugiau**, negu rekomenduota. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nurykite tabletę visą, užsigerdami vandeniu ar kitu gėrimu. Telzir galima gerti valgant ar nevalgius. Tie žmonės, kuriems sunku nuryti tabletę, gali vartoti skystą Telzir (geriamąją suspensiją). (Perskaitykite Telzir geriamosios suspensijos pakuotės lapelį, kur nurodyta, ar jį gerti valgant ar nevalgius.)

Suaugusieji

Rekomenduojama dozė yra **viena 700 mg Telzir tabletė du kartus per parą** kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą.

Vyresni kaip 6 metų vaikai, kurių svoris ne mažesnis kaip 39 kg

Vaikai gali vartoti suaugusiųjų dozę (**po vieną 700 mg Telzir tabletę du kartus per parą** kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą, jeigu gali praryti visą tabletę).

Vyresni kaip 6 metų vaikai, kurių kūno svoris mažesnis nei 39 kg

Turi vartoti Telzir geriamąją suspensiją.

Suaugusieji, sergantys kepenų liga

Jei sergate lengva kepenų liga, dozė yra **viena Telzir tabletė (700 mg) du kartus per parą** kartu su 100 mg ritonaviro **tik vieną kartą per parą**. Jei yra vidutinio sunkumo arba sunki kepenų liga, Telzir dozė turi būti sumažinama. Toks dozės priderinimas vartojant Telzir tabletes yra neįmanomas. Jums tikriausiai reikės gerti Telzir geriamąją suspensiją.

Pavartojus per didelę Telzir dozę

Jei pavartojote didesnę Telzir dozę, negu Jums paskirta,

→ **nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.**

Pamiršus pavartoti Telzir

Jei pamiršote pavartoti Telzir, išgerkite dozę tuoj pat, kai prisiminsite, ir toliau vartokite, kaip įprasta.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nenustokite vartoti Telzir, jei Jums tai nebuvo nurodyta.

Vartokite Telzir tiek laiko, kiek rekomendavo gydytojas. Nenutraukite vaisto vartojimo be gydytojo nurodymo.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gydant ŽIV, kartais sunku pasakyti, ar šalutinį poveikį sukėlė Telzir, ar kiti kartu vartojami vaistai, ar pati ŽIV liga. Todėl labai svarbu **pasakyti gydytojui apie bet kokius Jūsų sveikatos pokyčius**.

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **daugiau kaip 1 iš 10 žmonių**:

- viduriavimas;
- *cholesterolio* (kraujo riebalų rūšis) kiekio padidėjimas.

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių**:

- *trigliceridų* (kraujo riebalų rūšis) kiekio padidėjimas;
- šleikštulys (*pykinimas*) ar vėmimas, skrandžio skausmas, laisvi viduriai;
- odos bėrimas (raudonas, gumbeliais ar niežintis) – jei odos bėrimas sunkus, turite nustoti vartoti šį vaistą;
- galvos skausmas, svaigulys;
- nuovargis;
- kepenų fermentų, vadinamų *transaminazėmis*, aktyvumo padidėjimas, kasos gaminamo fermento *lipazės* aktyvumo padidėjimas;
- dilgčiojimas arba tirpimas aplink lūpas ir burną.

Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių**:

- veido, lūpų ir liežuvio patinimas (*angioedema*).

Retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių**:

- sunki arba gyvybei pavojinga odos reakcija (*Stivenso ir Džonsono sindromas*).

Jums gali pasireikšti raumenų pažeidimai.

Yra aprašyti atvejai, kai pasireiškė raumenų skausmas ar silpnumas, ypač gydant antiretrovirusiniais vaistais, įskaitant proteazės inhibitorius ir nukleozido analogus. Retais atvejais šie raumenų pažeidimai buvo sunkūs (*rabdomiolizė*). Jei Jums atsirado kokių nors raumenų pažeidimų,

→praneškite gydytojui.

Sergantys hemofilija gali daugiau kraujuoti.

Yra aprašyti atvejai, kai pasireiškė padidėjęs kraujavimas **A ir B hemofilija sergantiems** pacientams, kurie buvo gydomi proteazės inhibitoriais.

Jei taip atsitiktų Jums,

→tuoj pat kreipkitės į gydytoją.

Jeigu pasireiškė koks nors šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą,

→ pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kitoks šalutinis poveikis, taikant kombinuotą ŽIV gydymą

Gali paūmėti senos infekcijos.

Sergant pažengusia ŽIV infekcija (AIDS), imuninė sistema yra silpna ir greičiau gali išsivystyti sunkios infekcijos (oportunistinės infekcijos). Kai šie žmonės pradeda gydyti, gali būti, kad

paūmėja senos infekcijos, atsiranda jų simptomų ir uždegimas. Šie simptomai pasireiškia tikriausiai todėl, kad sustiprėja organizmo imuninė sistema ir organizmas pradeda kovoti su šiomis infekcijomis.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcijai gydyti, kartu su oportunistinėmis infekcijomis, gali pasireikšti autoimuniniai sutrikimai (būklė, kuri pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus organizmo audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite infekcinės ligos arba kitokius simptomus (pvz.: atsiranda raumenų silpnumas, rankose ir kojose atsiranda silpnumas, kuris išplinta aukštyje į liemens sritį, dažno širdies plakimo jutimas, drebulys ar pernelyg didelis aktyvumas), apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui, kad būtų paskirtas reikiamas gydymas.

Jei vartojant Telzir Jums pasireiškia kokie nors infekcijos ar uždegimo simptomai, → nedelsdami apie tai praneškite gydytojui. Nevartokite jokių vaistų nuo infekcijos, nepasitarę su gydytoju.

Gali atsirasti pakitimų kauluose.

Kai kuriems žmonėms, gydomiems kombinuota terapija nuo ŽIV, išsivysto būklė, vadinama *osteonekroze*. Tai tokie kaulų pažeidimai, kai dalis kaulinio audinio žūva dėl sumažėjusio kraujo pritekėjimo.

Šių pažeidimų dažniau gali atsirasti tiems:

- kuriems ilgą laiką skiriamas kombinuotas gydymas;
- kuriems kartu yra taikomas gydymas nuo uždegimo vaistais, vadinamais kortikosteroidais;
- kurie geria alkoholį;
- kurių imuninė sistema yra labai silpna;
- kurie turi antsvorio.

Šio pažeidimo požymiai:

- sąnarių sustingimas;
- skausmas (ypač šlaunų, kelių ar pečių);
- sunkumas judėti.

Jei pastebite šiuos simptomus,

→ pasakykite savo gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Telzir

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Telzir specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Telzir sudėtis

- **Veiklioji medžiaga yra fosamprenaviras.** Kiekvienoje tabletėje yra 700 mg fosamprenaviro fosamprenaviro kalcio druskos pavidalu (maždaug 600 mg amprenaviro ekvivalentas).
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, natrio kroskarmeliozė, povidonas K30, magnio stearatas, koloidinis bevandenis silicio oksidas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), glicerolio triacetatas, raudonasis geležies oksidas (E172).

Telzir išvaizda ir kiekis pakuotėje

Telzir tiekiamas plastiko buteliukais, kuriuose yra 60 plėvele dengtų tablečių. Tabletės yra kapsulės pavidalo, abipus išgaubtos, rausvos spalvos ir vienoje pusėje pažymėtos „GXLL7“.

Taip pat yra Telzir geriamoji suspensija tiems pacientams, kurie negali nuryti tablečių.

Registruotojas ir gamintojas

Gamintojas

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Jungtinė Karalystė

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

Registruotojas

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

ГлаксоСмитКлайн 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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Nederland

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

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal,
LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.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
repcia.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

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Telzir 50 mg/ml geriamoji suspensija Fosamprenaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- **Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.**

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. **Kas yra Telzir ir kam jis vartojamas**
2. **Kas žinotina prieš vartojant Telzir**
3. **Kaip vartoti Telzir**
4. **Galimas šalutinis poveikis**
5. **Kaip laikyti Telzir**
6. **Pakuotės turinys ir kita informacija**

1. Kas yra Telzir ir kam jis vartojamas

Telzir vartojamas gydyti ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) sukeltai infekcijai.

Telzir priklauso vadinamųjų antiretrovirusinių vaistų grupei. Jis vartojamas kartu su nedidele doze kito vaisto ritonaviro, kuris padidina Telzir koncentraciją kraujyje. Telzir priklauso antiretrovirusinių vaistų, vadinamųjų *proteazės inhibitoriais*, grupei. Proteazė yra fermentas, kurį gamina ŽIV. Šis fermentas leidžia virusui daugintis baltosiose Jūsų kraujo ląstelėse (*CD4 ląstelėse*). Telzir, nuslopindamas proteazės veikimą, stabdo ŽIV dauginimąsi ir kitų CD4 ląstelių užkrėtimą.

Telzir yra derinamas su nedidelėmis ritonaviro dozėmis ir kitais antiretrovirusiniais vaistais (kombinuotas gydymas) ir taikomas gydyti ŽIV infekuotiems suaugusiems žmonėms, paaugliams ir vaikams.

ŽIV gali tapti atsparus vaistams nuo ŽIV. Kad taip neatsitiktų ir liga nesunkėtų, labai svarbu vartoti visus Jums paskirtus vaistus, kaip nurodyta.

Telzir nesustabdo ŽIV perdavimo. ŽIV infekcija plinta per lytinius santykius su užsikrėtusiu ŽIV ar perpilant infekuotą kraują (pvz., naudojant tas pačias adatas injekcijoms).

2. Kas žinotina prieš vartojant Telzir

Telzir turi būti vartojamas kartu su mažomis ritonaviro dozėmis ir su kitais antiretrovirusiniais vaistais. Todėl labai svarbu, kad įdėmiai perskaitytumėte šių vaistų pakuotės lapelius. Jei kiltų daugiau klausimų apie ritonavirą ar kitus Jums paskirtus vaistus, klauskite gydytojo ar vaistininko.

Telzir vartoti negalima:

- **jeigu yra alergija** fosamprenavirui, amprenavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje) ar ritonavirui;
- **jeigu vartojate kurį nors iš išvardytų vaistų:**

- alfuzoziną (**priešinės liaukos sutrikimui** gydyti);
- astemizolą ar terfenadiną (šiais vaistais, kurių galima įsigyti be recepto, dažnai gydomi **alergijos** simptomai);
- pimozidą (gydoma **šizofrenija**);
- kvetiapiną (vartojamas **šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir didžiosios depresijos sutrikimui** gydyti);
- cisapridą (gydomas **virškinimo sutrikimas**);
- skalsių alkalaidų (gydomi **galvos skausmai**);
- rifampiciną (gydoma **tuberkuliozė**);
- amjodaroną, chinidiną, flekainidą ir propafenoną (**vaistai nuo širdies sutrikimų**);
- bepridilą (gydomas **kraujospūdžio padidėjimas**);
- midazolamą ar triazolamą per burną (gydomas **nerimas**);
- jonažolės preparatų (*Hypericum perforatum*);
- lovastatiną, simvastatiną (vartojami **cholesterolio** kiekiui mažinti);
- sildenafilį, jeigu vartojamas **plaučių arterinei hipertenzijai** (būklei, kuri veikia plaučių kraujagysles) gydyti;
- paritaprevirą (vartojamas hepatito C virusų sukeltai infekcijai gydyti).

→**Jei tai, kas pasakyta aukščiau, tinka Jums, pasakykite gydytojui.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Telzir

- **Jeigu esate alergiški vaistams, kurių sudėtyje yra sulfonamidų.** Jūs galite būti alergiškas ir Telzir.
- **Jeigu sergate kepenų liga.** Jūsų gydytojas galbūt tuomet sumažins Telzir ir ritonaviro dozę, atsižvelgdamas į kepenų pažeidimo laipsnį. Gydomo Telzir metu bus kontroliuojama kepenų funkcija. Jei kepenų liga sunkės, Jums gali prireikti laikinai ar visai nutraukti gydymą Telzir. Žmonėms, sergantiems B ar C hepatitu, yra didesnis kepenų pažeidimo pavojus.
- **Jeigu sergate hemofilija.** Gydant proteazės inhibitoriais (pvz., Telzir) gali padidėti kraujavimas. Jo priežastis nėra žinoma. Jums gali prireikti papildomai skirti VIII faktoriaus, norint sustabdyti kraujavimą.
- **Jeigu sergate diabetu.** Kai kuriems pacientams, vartojantiems antiretrovirusinius preparatus, įskaitant proteazės inhibitorius, padidėja cukraus kiekis kraujyje ir pasunkėja diabetas. Be to, gydant šiais vaistais, kai kuriems žmonėms išsivysto diabetas.
- Jeigu vartojate kokių nors kitų vaistų, žr. toliau esantį skyrelį „Kitų vaistų vartojimas“.

→**Praneškite savo gydytojui, jei tai, kas pasakyta aukščiau tinka Jums.** Gydomo metu Jums gali prireikti papildomų tyrimų, įskaitant kraujo tyrimus.

Prieš pradėdant gydymą Telzir, jūsų gydytojas ištirs gliukozės kiekį Jūsų kraujyje ir jį stebės gydymo metu.

Stebėkite, ar neatsiranda svarbių simptomų

Kai kuriems žmonėms, vartojantiems vaistų nuo ŽIV infekcijos, gali išsivystyti kitos sunkios būklės. Tokios būklės yra:

- Senos infekcijos paūmėjimas
- Kūno formos pokyčiai
- Kaulų sutrikimai

Jums reikia žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, kurie gali pasireikšti vartojant Telzir.

Perskaitykite informaciją skyrelyje „Kitoks šalutinis poveikis, taikant kombinuotą ŽIV gydymą“ šio lapelio 4 skyriuje. Jeigu Jums kyla daugiau klausimų arba reikia patarimo,

→ **kreipkitės į gydytoją.**

Gali pasireikšti odos išbėrimas. Vis dėlto galite ir toliau vartoti Telzir. Išbėrimą galima gydyti antihistamininiais preparatais. Odos išbėrimas retais atvejais gali būti sunkus ir pavojingas (*Stivenso ir*

Džonsono sindromas). Jeigu taip atsitiko, reikia nedelsiant nutraukti Telzir vartojimą ir niekada daugiau nevartoti.

Apsaugokite kitus žmones. ŽIV galima užsikrėsti lytinių santykių metu nuo užsikrėtusio žmogaus arba per užkrėstą kraują (pvz., keičiantis panaudotomis injekcinėmis adatomis). Vartodami šį vaistą, Jūs vis dar galite užkrėsti ŽIV kitus žmones, nors rizika dėl efektyvaus antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų žmonių.

Kiti vaistai ir Telzir

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ar augalinius preparatus, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Jūsų gydytojas nuspręs, ar tuos vaistus galima vartoti kartu su Telzir ir ritonaviru. **Tai labai svarbu**, nes Telzir arba ritonaviras gali sustiprinti ar susilpninti kitų vaistų poveikį, o tai gali pasunkinti Jūsų būklę.

Yra vaistų, kurių negalima vartoti kartu su Telzir. Patikrinkite vaistų sąrašą skyrelyje „Telzir vartoti negalima“ šio lapelio 2 skyriaus pradžioje.

Šių vaistų nerekomenduojama vartoti kartu su Telzir / ritonaviru:

- didesnių kaip 200 mg per parą ketokonazolo ir itrakonazolo dozių (šie vaistai vartojami **grybelinėms infekcijoms** gydyti);
- didesnių nei 150 mg rifabutino dozių kasdien (**antibiotikas**);
- lidokaino injekcijų;
- halofantrino (vartojamo **maliarijai** gydyti);
- sildenafilio, vardenafilio ar tadalafilio (vartojamų **erekcijos sutrikimams** gydyti);
- didesnių kaip 20 mg per parą atorvastatino dozių (vartojama sumažinti **cholesterolio** kiekiui);
- flutikazono propionato ir panašių vaistų, vartojamų **astmai** gydyti, nebent tai būtų gyvybiškai būtina. Tuomet reikia atidžiai stebėti pacientą;
- lopinaviro / ritonaviro derinio (vartojami **ŽIV infekcijai** gydyti);
- raltegraviro (vartojamo **ŽIV infekcijai** gydyti);
- telapreviro, bocepreviro, simepreviro, daklatasviro (vartojamų **hepatito C viruso infekcijai** gydyti);
- maraviroko (vartojamas **ŽIV infekcijai** gydyti).

Vartojant šiuos vaistus kartu su Telzir / ritonaviru, reikia atidžiai stebėti Jūsų būklę:

- atorvastatiną iki 20 mg per parą (vartojamą **cholesterolio** kiekiui mažinti);
- karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną (vartojamus **epilepsijai** gydyti);
- ciklosporiną, rapamiciną, takrolimužą (vaistus, slopinančius **imuninę sistemą**);
- dolutegravirą (vartojamą **ŽIV infekcijai** gydyti);
- dezipraminą, nortriptiliną, paroksetiną ir panašius vaistus (vartojamus **depresijai** gydyti);
- varfariną ir kitus vaistus, vartojamus **kraujo krešulių susidarymui slopinti**;
- švirkščiamą midazolamą (gydomas **nerimas**);
- klaritromiciną, eritromiciną (**antibiotikus**);
- metadoną (**heroino pakeičiamąjį vaistą**).

Jūsų vartojamą Telzir dozę gali prirėikti pakeisti, jeigu vartojate

- etraviriną (vartojamas **ŽIV infekcijai** gydyti).

Hormoninė kontracepcija

Vartojant Telzir ir ritonavirą, kontraceptiniai vaistai gali pažeisti Jūsų kepenis ir nebesaugoti nuo nėštumo.

→ **Naudokite kitas alternatyvias kontracepcijos priemones, pvz., prezervatyvą.**

Nebuvo atlikta tyrimų skiriant Telzir / ritonavirą kartu su kitu gydymu hormonais, pvz., kartu su pakeičiamąja hormonų terapija (PHT).

Telzir vartojimas su maistu ir gėrimais

Suaugusiems žmonėms Telzir geriamąją suspensiją reikia gerti **ne su maistu** ir nevalgius.

Vaikai ir paaugliai Telzir geriamąją suspensiją turi vartoti **su maistu**.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą → **pasitarkite su gydytoju arba vaistininku**.

Žindymo laikotarpis

ŽIV užsikrėtusios moterys neturi žindyti, nes ŽIV infekcija su motinos pienu gali būti perduodama kūdikiui. Be to, nežinoma, ar Telzir sudėtyje esančios medžiagos gali išsiskirti į motinos pieną. Jei žindote kūdikį arba ruošiatės žindyti,

→ **nedelsdama pasitarkite su savo gydytoju**.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Telzir geriamosios suspensijos medžiagas

Telzir geriamojoje suspensijoje yra **propilo ir metilo parahidroksibenzoato**. Kai kuriems asmenims šios medžiagos gali sukelti alerginę reakciją (ji gali būti uždelsta).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Telzir kartais sukelia svaigulį ir kitą šalutinį poveikį, kuris gali sulėtinti Jūsų reakciją.

→ **Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų**, jei nesijaučiate gerai.

Reguliariai bendraukite su savo gydytoju

Telzir padeda kontroliuoti Jūsų būklę, bet jis neišgydo ŽIV infekcijos. Šį vaistą Jums reikia vartoti kiekvieną dieną, kad liga nepasunkėtų. Dėl ŽIV infekcijos Jums vis tiek gali kilti kitų infekcijų ir ligų.

→ **Palaikykite ryšį su savo gydytoju ir nenustokite vartoti Telzir**, jei to Jums nenurodė gydytojas.

3. Kaip vartoti Telzir

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Labai svarbu, kad vartotumėte **visą** Telzir ir ritonaviro paros dozę, kurią Jums paskyrė gydytojas. **Negerkite daugiau**, negu rekomenduota. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Papurtykite buteliuką 20 sek. prieš pirmą kartą vartodami. Prieš vartodami kitas dozes purtykite buteliuką 5 sek.

Pakuotėje yra 10 ml dozuojamasis švirkštas su žymomis, todėl galite tiksliai atmatuoti reikiamą dozę.

Suaugusieji

Suaugusieji Telzir geriamąją suspensiją turi gerti **be** maisto ir nevalgę.

Rekomenduojama Telzir dozė yra **14 ml geriamosios suspensijos** (700 mg fosamprenaviro) **du kartus per parą** kartu su 100 mg ritonaviro (kapsulės arba geriamojo tirpalo pavidalu) du kartus per parą.

Vyresni kaip 6 metų vaikai, kurių kūno svoris ne mažesnis kaip 25 kg

Vaikai Telzir geriamąją suspensiją turi vartoti kartu **su** maistu.

Gydytojas nustatys dozę, atsižvelgdamas į Jūsų **kūno svorį**.

Rekomenduojama dozė yra **0,36 ml/kg** Telzir geriamosios suspensijos (18 mg/kg fosamprenaviro) **du kartus per parą** kartu su 3 mg/kg ritonaviro geriamojo tirpalo doze du kartus per parą.

Dozavimo rekomendacijų vaikams, kurių kūno svoris mažesnis kaip 25 kg, pateikti negalima.

Vaikai gali vartoti suaugusiųjų ritonaviro kapsulių dozę (100 mg du kartus per parą), jeigu jų kūno svoris ne mažesnis kaip 33 kg ir vaikas gali praryti visą kapsulę.

Alternatyva Telzir geriamosios suspensijos vartojimui

Vaikai gali vartoti suaugusiųjų dozę – **po vieną 700 mg Telzir tabletę du kartus per parą** (kartu su 100 mg ritonaviro doze du kartus per parą), jeigu jų kūno svoris ne mažesnis kaip 39 kg ir vaikas gali praryti visą tabletę.

Jaunesni kaip 6 metų vaikai

Telzir nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams.

Suaugusieji, sergantys kepenų liga

Jei sergate lengva kepenų liga, dozė yra **14 ml Telzir geriamosios suspensijos** (700 mg fosamprenaviro) **du kartus per parą** kartu su 100 mg ritonaviro tik vieną kartą per parą. Jei kepenų liga vidutinio sunkumo, rekomenduojama dozė yra **9 ml Telzir geriamosios suspensijos** (450 mg fosamprenaviro) du kartus per parą kartu su 100 mg ritonaviro **tik vieną kartą per parą**. Jeigu kepenų liga yra sunki, reikia vartoti 6 ml Telzir geriamosios suspensijos dozę (300 mg fosamprenaviro) du kartus per parą kartu su 100 mg ritonaviro **tik vieną kartą per parą**.

Vartojimo instrukcija

Nemaišykite Telzir su kitais vaistais nei buteliuke, nei švirkšte.

1. **Smarkiai papurtykite buteliuką** prieš vartojimą.
2. **Nuimkite buteliuko dangtelį.**
3. **Giliai įstumkite plastikinį adapterį į buteliuko kaklelį**, tvirtai laikydami buteliuką.
4. Tvirtai **įdėkite švirkštą** į adapterį.
5. **Apverskite buteliuką** dugnu aukštyn.
6. **Traukite švirkšto stūmoklį**, kol ištrauksite pirmąją jūsų visos dozės porciją.
7. **Pasukite butelį į dešinę ir aukštyn** ir išimkite švirkštą iš adapterio.
8. **Įdėkite švirkštą į burną**, jo galas turi liesti vidinį skruosto paviršių. **Lėtai stumkite stūmoklį** ir neskubėdami rykite skystį. **Nespauskite** per stipriai ir nešvirkškite skysčio į gerklę, nes pradėsite kosėti.
9. **Pakartokite 4–8 veiksmus, kol išgersite visą dozę.**
10. **Nepalikite švirkšto buteliuke.** Išimkite švirkštą ir adapterį bei švariai išplaukite vandeniu. Prieš vartodami dar kartą gerai išdžiovinkite.
11. **Užkimškite buteliuką** dangteliu.

Pavartojus per didelę Telzir dozę

Jei pavartojote didesnę Telzir dozę, negu Jums paskirta,

→**nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.**

Pamiršus pavartoti Telzir

Jei pamiršote pavartoti Telzir, išgerkite dozę tuoj pat, kai prisiminsite, ir toliau vartokite, kaip įprasta.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nenustokite vartoti Telzir, jei Jums tai nebuvo nurodyta.

Vartokite Telzir tiek laiko, kiek rekomendavo gydytojas. Nenutraukite vaisto vartojimo be gydytojo nurodymo.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydant ŽIV, kartais sunku pasakyti, ar šalutinį poveikį sukėlė Telzir, ar kiti kartu vartojami vaistai, ar pati ŽIV liga. Todėl labai svarbu **pasakyti gydytojui apie bet kokius Jūsų sveikatos pokyčius.**

Labai dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **daugiau kaip 1 iš 10 žmonių**:

- viduriavimas;
- *cholesterolio* (kraujo riebalų rūšis) kiekio padidėjimas.

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių**:

- *trigliceridų* (kraujo riebalų rūšis) kiekio padidėjimas;
- šleikštulys (*pykinimas*) ar vėmimas, skrandžio skausmas, laisvi viduriai;
- odos bėrimas (raudonas, gumbeliais ar niežintis) – jei odos bėrimas sunkus, turite nustoti vartoti šį vaistą;
- galvos skausmas, svaigulys;
- nuovargis;
- kepenų fermentų, vadinamų *transaminazėmis*, aktyvumo padidėjimas, kasos gaminamo fermento *lipazės* aktyvumo padidėjimas;
- dilgčiojimas arba tirpimas aplink lūpas ir burną.

Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių**:

- veido, lūpų ir liežuvio patinimas (*angioedema*).

Retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti **ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių**:

- sunki arba gyvybei pavojinga odos reakcija (*Stivenso ir Džonsono sindromas*).

Jums gali pasireikšti raumenų pažeidimai.

Yra aprašyti atvejai, kai pasireiškė raumenų skausmas ar silpnumas, ypač gydant antiretrovirusiniais vaistais, įskaitant proteazės inhibitorius ir nukleozido analogus. Retais atvejais šie raumenų pažeidimai buvo sunkūs (*rabdomiolizė*). Jei Jums atsirado kokių nors raumenų pažeidimų,

→praneškite gydytojui.

Sergantys hemofilija gali daugiau kraujuoti.

Yra aprašyti atvejai, kai pasireiškė padidėjęs kraujavimas **A ir B hemofilija sergantiems** pacientams, kurie buvo gydomi proteazės inhibitoriais.

Jei taip atsitiktų Jums,

→tuoj pat kreipkitės į gydytoją.

Jeigu pasireiškė koks nors šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą,

→ pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kitoks šalutinis poveikis taikant kombinuotą ŽIV gydymą

Gali paūmėti senos infekcijos.

Sergant pažengusia ŽIV infekcija (AIDS), imuninė sistema yra silpna ir greičiau gali išsivystyti sunkios infekcijos (oportunistinės infekcijos). Kai šie žmonės pradeda gydyti, gali būti, kad paūmėja senos infekcijos, atsiranda jų simptomų ir uždegimas. Šie simptomai pasireiškia tikriausiai todėl, kad sustiprėja organizmo imuninė sistema ir organizmas pradeda kovoti su šiomis infekcijomis.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcijai gydyti, kartu su oportunistinėmis infekcijomis, gali pasireikšti autoimuniniai sutrikimai (būklė, kuri pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus organizmo audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite infekcinės ligos arba kitokius simptomus (pvz.: atsiranda raumenų silpnumas, rankose ir kojose atsiranda silpnumas, kuris išplinta aukštyr į liemens sritį, dažno širdies plakimo jautimas, drebulys ar pernelyg didelis aktyvumas), apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui, kad būtų paskirtas reikiamas gydymas.

Jei vartojant Telzir Jums pasireiškia kokie nors infekcijos ar uždegimo simptomai, → nedelsdami apie tai praneškite gydytojui. Nevartokite jokių vaistų nuo infekcijos, nepasitarę su gydytoju.

Gali atsirasti pakitimų kauluose.

Kai kuriems žmonėms, gydomiems kombinuota terapija nuo ŽIV, išsivysto būklė, vadinama *osteonekroze*. Tai tokie kaulų pažeidimai, kai dalis kaulinio audinio žūva dėl sumažėjusio kraujo pritekėjimo.

Šių pažeidimų dažniau gali atsirasti tiems:

- kuriems ilgą laiką skiriamas kombinuotas gydymas;
- kuriems kartu yra taikomas gydymas nuo uždegimo vaistais, vadinamais kortikosteroidais;
- kurie geria alkoholį;
- kurių imuninė sistema yra labai silpna;
- kurie turi antsvorio.

Šio pažeidimo požymiai:

- sąnarių sustingimas;
- **skausmas** (ypač šlaunų, kelių ar pečių);
- sunkumas judėti.

Jei pastebite šiuos simptomus,

→ pasakykite savo gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Telzir

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Negalima užšaldyti. Telzir kitų specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ant dėžutės ir buteliuko nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Išmeskite buteliuką praėjus 28 dienoms nuo pirmojo atidarymo, bet vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Telzir sudėtis

- **Veiklioji medžiaga yra fosamprenaviras.** Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 50 mg fosamprenaviro fosamprenaviro kalcio druskos pavidalu (maždaug 43 mg amprenaviro ekvivalentas).
- Pagalbinės medžiagos yra hipromeliozė, sukralozė, polisorbato 80, kalcio chlorido dihidratas, dirbtinis vynuogių kramtomosios gumos aromatas, natūralus pipirmėčių aromatas, išgrynintas vanduo, propileno glikolis, metilo parahidroksibenzoatas (E218), propilo parahidroksibenzoatas (E216).

Telzir išvaizda ir kiekis pakuotėje

Telzir tiekiamas plastikiniuose buteliukuose, kuriuose yra 225 ml geriamosios suspensijos. Pakuotėje yra 10 ml graduotas dozavimo švirkštas ir adapteris. Suspensija yra baltos ar balkšvos spalvos.

Telzir taip pat tiekiamas 700 mg plėvele dengtomis tabletėmis.

Registruotojas ir gamintojas

Gamintojas

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

arba

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

arba

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

Registruotojas

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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@viivhealthcare.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@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

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

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

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

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>