ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Telzir 700 mg pilloli miksijin b'rita

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 700 milligramma ta' fosamprenavir bħala fosamprenavir calcium (ekwivalenti bejn wieħed u ieħor għal 600 mg ta' amprenavir).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli roża miksijin b'rita, għamla ta' kapsuli, imbuzzati fuq iż-żewġ naħat, immarkati GXLL7 fuq naħa waħda.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Telzir flimkien ma' doża żgħira ta' ritonavir hu indikat fil-kura ta' adulti, adolexxenti u tfal ta' 6 snin u aktar infettati bil-Virus ta' l-Immunodefiċjenza tal-Bniedem Tip 1 (HIV-1) flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra.

F'adulti li diġà ngħataw ammonti moderati ta' antiretrovirali, Telzir flimkien ma' doża żgħira ta' ritonavir ma weriex l-istess effikaċja ta' lopinavir / ritonavir. Ma sarux studji komparattivi fi tfal jew adolexxenti.

F'pazjenti li ngħataw kura qawwija minn qabel, l-użu ta' Telzir flimkien ma' doża żgħira ta' ritonavir ma ġiex studjat biżżejjed.

F'pazjenti li diġà ngħataw l-impeditur protease (PI) l-għażla ta' Telzir trid tkun ibbażata fuq it-testijiet tar-reżistenza għal virus ta' l-individwu, u l-kura li kien ingħata qabel (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Telzir għandu jingħata biss ma' doża żgħira ta' ritonavir bħala enħanser farmakokinetiku ta' amprenavir u flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħrajn. Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ritonavir għandu għalhekk jinqara bir-reqqa qabel tinbeda l-kura b'Telzir

It-terapija għandha tinbeda minn tabib li għandu esperjenza fil-qasam tal-kura ta' l-infezzjoni ta' HIV.

Fosamprenavir huwa pro-droga ta' amprenavir u m'għandux jingħata fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali oħra li jkun fihom amprenavir.

L-importanza li l-pazjenti kollha jsegwu eżatt ir-reġimen kif rakkomandat mit-tabib trid tiġi emfasizzata.

Għandha tiġi irrikkmandata l-kawtela jekk il-limiti tad-dożi ta' Telzir ma' ritonavir irrakkomandati hawn taħt jinqabżu (ara sezzjoni 4.4).
Il-pillola ta' Telzir tingħata mill-ħalq.
Il-pillola ta' Telzir tista' tittieħdu bi jew mingħajr ikel.

Telzir issibu wkoll bħala suspensjoni li tittieħed mill-ħalq għall-użu f'pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli, u pazjenti pedjatriċi li jiżnu anqas minn 39kg (jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għas-suspensjoni orali ta' Telzir.

Adulti

Id-doża rakkomandata hi ta' 700 mg fosamprenavir darbtejn kuljum ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum.

Pazjenti pedjatriċi mill-età ta' 6 snin

Id-doża tal-pilloli ta' Telzir għall-kbar (700mg darbtejn kuljum ma' ritonavir 100mg darbtejn kuljum) tista' tintuża fit-tfal li jiżnu 39 kilo jew aktar u jibilgħu il-pilloli sħaħ.
Għal tfal li jiżnu anqas minn 39 kilo, is-suspensjoni orali ta'Telzir hija l-għażla rakkomandata għall-aktar dożaġġ eżatt fit-tfal ibbażat fuq il-piż tal-ġisem (jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għas-suspensjoni orali ta' Telzir).

Tfal ta' anqas minn 6 snin

Telzir ma' ritonavir m'huwiex rakkomandat fi tfal taħt is-6 snin minħabba li m'hemmx informazzjoni biżżejjed fuq farmakokinetika, sigurtà u rispons antivirali (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani ('l fuq minn 65 sena)

Il-farmakokinetiċi ta' fosamprenavir ma ġewx studjati f'dan il-grupp ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet f'dan il-grupp ta' pazjenti.

Indeboliment tal-kliewi

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża għal pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Id-doża rakkomandata għall-adulti b'indeboliment tal-fwied ħafif (*Child-Pugh score*: 5-6) hija ta' 700 mg fosamprenavir darbtejn kuljum ma' 100 mg ritonavir **darba** kuljum.

Id-doża rakkomandata għall-adulti b'indeboliment tal-fwied moderat (*Child-Pugh score*: 7-9) hija ta' 450 mg fosamprenavir darbtejn kuljum ma' 100 mg ritonavir **darba** kuljum. Din id-doża aġġustata ma ġietx evalwata fi studju kliniku u ġiet derivata minn estrapolazzjoni (ara sezzjoni 5.2). Minħabba li mhux possibli li din id-doża tintlaħaq bl-użu tal-pilloli, dawn il-pazjenti għandhom jirċievu t-trattament permezz ta' suspensjoni orali ta' fosamprenavir.

Għal adulti b'indeboliment sever tal-fwied (*Child-Pugh score:* 10-15): fosamprenavir għandu jintuża b 'kawtela u f'dożi mnaqqsa ta' 300mg fosamprenavir darbtejn kuljum ma' 100mg ritonavir **darba** kuljum. Billi mhux possibli li tasal għal din id-doża ta' fosamprenavir billi tuża il-formulazzjoni tal-pilloli, dawn il-pazjenti għandhom ikunu kkurati bis-suspensjoni orali ta' fosamprenavir.

Kollox ma' kollox, anki b'dawn l-aġġustamenti fid-doża għal adulti b'indeboliment tal-fwied, xi pazjenti jista' jkollhom konċentrazzjonijiet aktar għolja jew baxxi ta' amprenavir jew/u ritonavir fil-plażma milli mistenni meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied, minħabba varjeta' akbar bejn pazjent u ieħor (ara sezzjoni 5.2), għalhekk huwa indikat monitoraġġ mill-qrib tar-rispons tas-sigurta' u viroloġika.

Ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet ta' doża għal tfal u adolexxenti b'indebboliment tal-fwied billi ma sarux studji f'dawn il-gruppi ta' eta'

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal fosamprenavir, amprenavir, jew ritonavir, jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Telzir m'għandux jingħata fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali b' *therapeutic windows* dojoq li huma sottostrati (*substrates*) ta' cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), eż. alfuzosin, amiodarone, astemizole, bepridil, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, pimozide, quetiapine, quinidine, terfenadine, midazolam mill-ħalq (għal kawtela meta midazolam jingħata ġol-vini ara sezzjoni 4.5), triazolam mill-ħalq, sildenafil użat għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterja pulmonari (għall-użu ta' sildenafil f'pazjenti b'disfunzjoni erettili, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

L-għoti ta' paritaprevir flimkien ma' fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) huwa kontroindikat minħabba żidiet mistennija tal-esponiment ta' paritaprevir u n-nuqqas ta' dejta klinika li tivvaluta d-daqs ta' din iż-żieda (ara sezzjoni 4.5).

L-użu fl-istess ħin ta' Telzir ma' simvastatin jew lovastatin huwa kontraindikat minħabba żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' lovastatin u simvastatin fil-plażma li jistgħu jżidu r-riskju ta' mijopatija, inkluż rhabdomyolisis (ara sezzjoni 4.5).

Telzir ma' ritonavir m'għandhomx jingħataw fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali *b'therapeutic windows* dojoq li jiddependu ħafna mill-metaboliżmu ta' CYP2D6, e.ż. flecainide, u propafenone (ara sezzjoni 4.5).

Il-kombinazzjoni ta' rifampicin ma' Telzir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.5).

Preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*) m'għandhomx jintużaw fl-istess waqt li qed jintuża Telzir minħabba r-riskju ta' tnaqqis fil-konċentrazzjoni fil-plażma u fl-effetti klinici mnaqqsa ta' amprenavir (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Filwaqt li trażżin virali effettiv b'terapija antiretrovirali ntwera li jnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trasmissjoni sesswali, riskju residwu ma jistax jiġi eskluż. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet skont linji gwida nazzjonali sabiex tiġi pprevenuta trasmissjoni.

Il-pazjenti għandhom jigu mgħarrfa li kura b'Telzir, jew kull xorta ta' terapija antiretrovirali li teżisti bħalissa, ma jfejjaqx l-HIV u li xorta waħda jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u komplikazzjonijiet oħra marbuta ma' l-HIV.

Fosamprenavir fih nofs li tikkonsisti f'sulphonamide. Il-potenzjal ta' cross sensitivity bejn prodotti mediċinali tal-klassi tas-sulphonamides u fosamprenavir mhux magħruf. Fi studji pivotali dwar Telzir, f'pazjenti li qed jieħdu fosamprenavir ma' ritonavir ma kien hemm l-ebda evidenza ta' riskju akbar ta' raxx f'pazjenti b'passat ta' allergiji għas-sulfonamidi meta mqabbla ma' dawk li ma kellhomx allerġiji għas-sulphonamides. Madankollu, Telzir għandu jintuża b'prekawzjoni f'pazjenti magħrufa li jsofru minn allerġija għas-sulphonamides.

L-użu ta' Telzir 700 mg darbtejn kuljum ma' ritonavir f'dożi akbar minn 100 mg darbtejn kuljum ma ġiex evalwat klinikament. L-użu ta' doża akbar ta' ritonavir jista' jkollha effett fuq is-sigurtà ta' din it-terapija kombinata u għalhekk dan mhux rakkomandat.

Mard tal-Fwied

Telzir flimkien ma' ritonavir għandu jintuża b'prekawzjoni u b'doża mnaqqsa f'adulti b'mard tal-fwied ħafif, moderat jew sever (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti bl-epatite B jew C kronika u li jingħataw terapija antiretrovirali kombinata jinsabu f'riskju akbar li jsofru minn reazzjonijiet epatiċi avversi severi u li jistgħu jkunu fatali. Fil-każ ta' terapija antivirali kombinata għall-epatite B jew C wieħed għandu dejjem jikkonsulta mas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Pazjenti li jkollhom fwied diġà ma jaħdimx normali, inkluża l-epatite attiva u kronika, ibatu minn rata aktar frekwenti ta' abnormalità fil-funzjoni tal-fwied meta jirċievu terapija kombinata antiretrovirali u għalhekk għandhom jinżammu taħt osservazzjoni kif isir issoltu f'dawn il-każijiet. Jekk ikun hemm evidenza li turi li l-mard tal-fwied mar għall-agħar, wieħed għandu jikkunsidra jwaqqafx it-terapija għal ftit taż-żmien jew anke għal kollox.

<u>Prodotti mediċinali – interazzjonijiet</u>

L-użu ta' Telzir fl-istess ħin ma' halofantrine jew lidocaine (sistemiku) mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Impedituri ta' PDE5 użati għall-kura ta' disfunzjoni erettili: L-użu ta' Telzir fl-istess ħin ma' impedituri PDE5 (eż. sildenafil, tadalafil, vardenafil) mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).
L-għoti ta' Telzir u doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' dawn il-prodotti mediċinali huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet tagħhom b'mod sostanzjali u jista' jwassal għal każijiet avversi marbuta mal-impedituri PDE5 bħal ma huma pressjoni baxxa, tibdil fil-vista u prijapiżmu (ara sezzjoni 4.5).
Innota li l-għoti ta' Telzir u doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' sildenafil użat għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmuni huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

Tnaqqis ta' mill-anqas 75% tad-doża ta' rifabutin huwa rakkomandat meta jittieħed ma' Telzir flimkien ma' ritonavir. Jista' jkun hemm il-bżonn ta' aktar tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.5).

Minħabba li jista jkun hemm riskju akbar li jogħlew il-livelli tat-transaminase fil-fwied u l-livelli ormonali jistgħu jinbidlu meta fosamprenavir, ritonavir u kontraċettivi li jittieħdu mill-ħalq jingħataw flimkien, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali huma rakkomandati għal nisa li jistgħu joħorġu tqal (ara sezzjoni 4.5).

Ma hemm l-ebda data fuq fosamprenavir u ritonavir meta jingħataw flimkien ma' estroġeni u/jew proġestoġeni meta dawn jintużaw bħala terapija ta' sostituzzjoni ta' l-ormoni. Għada ma ġietx stabbilita l-effikaċja u s-sigurtà ta' dawn it-terapiji ma' fosamprenavir u ritonavir

Mediċini anti-konvulsivi (carbamazepine, phenobarbital) għandhom jintużaw b'prekawzjoni. Telzir jista' jkun inqas effettiv minħabba tnaqqis tal-konċentrazzjonijiet ta' amprenavir fil-plażma f'pazjenti li jkunu qed jieħdu dawn il-mediċini fl-istess ħin (ara sezzjoni 4.5).

Monitoraġġ ta' konċentrazzjonijiet terapewtiċi hu rakkomandat għal meta prodotti mediċinali immunosuppressivi (cyclosporine, tacrolimus, rapamycin) jittieħdu flimkien ma' Telzir (ara sezzjoni 4.5).

Monitoraġġ ta' konċentrazzjonijiet terapewtiċi hu rakkomandat għal meta antidepressanti triċikliki (e.g desipramine u nortriptyline) jittieħdu flimkien ma' Telzir (ara sezzjoni 4.5).

Meta warfarin u antikoagulanti oħra li jittieħdu mill-ħalq jingħataw flimkien ma' Telzir hu rakkomandat monitoraġġ aktar strett ta' l-INR (Proporzjon Internazzjonali Normalizzat) (ara sezzjoni 4.5).

L-użu ta' Telzir flimkien ma' ritonavir u fluticasone jew glukokortikojdi oħra li huma mmetabolizzati minn CYP3A4 mhuhiex rakkomandat sakemm il-benefiċċju potenzjali tal-kura ma jkunx akbar mir-riskju ta' effetti tal-kortikojdi fiċ-ċirkulazzjoni, bħas-sindromu ta' Cushing u trażżin tal-glandola adrenali (ara sezzjoni 4.5)

Antivirali li Jaġixxu Direttament tal-virus tal-Epatite Ċ (HCV): Meta l-mediċini antivirali li jaġixxu direttament (DAA) tal-virus tal-epatite Ċ, li huma metabolizzati minn CYP3A4 jew huma indutturi/inibituri ta' CYP3A4, jingħataw flimkien ma' fosamprenavir/ritonavir, huwa mistenni tibdil fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma tal-mediċini minħabba l-inibizzjoni jew l-induzzjoni tal-attività tal-enzima CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5)

Raxx/reazzjonijiet fil-ġilda

Il-maġġoranza ta' pazjenti b'raxx ħafif jew moderat jistgħu jibqgħu jieħdu Telzir. Anti-istamini indikati (eż. cetirizine dihydrochloride) jistgħu jnaqqsu l-prurite u jħaffu l-proċess biex jgħaddi r-raxx. Reazzjonijiet fil-ġilda severi u li jipperikolaw il-ħajja, inkluża s-sindromu Stevens-Johnson, ġew rappurtati f'inqas minn 1% ta' pazjenti li ħadu sehem fil-programm ta' żvilupp kliniku. Telzir għandu jitwaqqaf għal kollox f'każ ta' raxx severi, jew f'każ ta' raxx b'intensità moderata b'sintomi sistemiċi jew mukużi (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti bl-emofilja

Kien hemm xi rapporti ta' żieda fil-fsada inklużi ematomi spontanji u emartrożi fil-ġilda ta' pazjenti bl-emofilja tat-tipi A u B fuq kura ta' impedituri protease (PIs). Xi pazjenti kellhom il-bżonn li jingħataw fattur VIII. F'iżjed minn nofs il-każi rappurtati, il-kura b'impedituri protease tkompliet, jew reġgħat inbdiet wara li kienet twaqqfet. Relazzjoni kawżali kienet suġġerita, għalkemm il-mekkaniżmu ta' l-azzjoni ma kienx iċċarat. Pazjenti bl-emofilja għandhom għalhekk jiġu nfurmati bil-possibiltà ta' żieda fil-fsada.

Parametri tal-piż u metaboliċi
Żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glucose fid-demm tista' sseħħ matul terapija antiretrovirali. Tibdil bħal dan jista' jkun parzjalment relatat ma' kontroll tal-marda u mal-istil tal-ħajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza għal effett ta' kura, filwaqt li għal gwadann fil-piż ma hemm ebda evidenza b'saħħitha li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glucose fid-demm, issir referenza għal linji gwida ta' kuri tal-HIV stabbiliti. Distrubi fil-lipidi għandhom jiġu ġestiti skont kif ikun klinikament xieraq.

Sindromu tar-Reattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV b'deffiċjenza severa fl-immunità fiż-żmien li tkun bdiet it-terapija antiretrovirali konġunt (TARK), jista jkun hemm reazzjoni nfjammatorja għal mikrobi asintomatiċi jew mikrobi opportunistiċi residwali li jwasslu għal kundizzjonijiet kliniċi serji, jew sintomi li jmorru għall-agħar. Dawn ir-reazzjonijiet tipikament ġew osservati fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu tat-TARK. Eżempji relevanti jinkludu retinite minħabba cytomegalovirus, infezzjonijiet bil-mycobacterium mifruxa jew lokaliżżati u pulmonite bi *Pneumocystis carinii.* Kull sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġi vvalutat u fejn neċessarju tinbeda l-kura. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ukoll kienu rrappurtati li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni immuni mill-ġdid; madankollu, il-ħin irrappurtat sal-bidu huwa aktar varjabbli u jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tal-kura.

Ostejonekrożi

Għalkemm il-kawża tista' tkun minħabba ħafna fatturi, (li jinkludu l-użu ta' kortikosterojdi, il-konsum ta' alkoħol, trażżin severi fl-immunità, indiċi tal-massa tal-ġisem għoli), każijiet ta' nekrożi fl-għadam partikolarment f'pazjenti b'HIVavvanzat u/jew esponiment għal CART fit-tul. Il-pazjenti għandhom ifittxu parir mediku jekk iħossu xi uġigħ jew egħbusija fil-ġogi jew isibuha diffiċli biex jiċċaqilqu.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Meta fosamprenavir u ritonavir jingħataw flimkien, il-profil ta' interazzjoni metabolika tad-droga ta' ritonavir jista' jkun predominanti għaliex ritonavir hu impeditur CYP3A4 aktar potenti. L-informazzjoni kollha ta' preskrizzjoni għal ritonavir għandha għalhekk tinqara sew qabel tinbeda t-terapija ta' Telzir ma' ritonavir. Ritonavir jinibixxi wkoll is-CYP2D6 imma mhux daqs is-CYP3A4. Ritonavir jinduċi CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 u glucuronosyl transferase .

Barra minn hekk, kemm amprenavir, il-metabolit attiv ta' fosamprenavir, u kemm ritonavir huma primarjament metabolizzati fil-fwied b'CYP3A4. Għalhekk, kull prodott mediċinali li jew juża wkoll dan il-passaġġ metaboliku jew li jibdel l-attività ta' CYP3A4 jista' jibdel il-farmakokinetika ta' amprenavir u ritonavir. Hekk ukoll meta fosamprenavir jingħata ma' ritonavir dan jista' jġib tibdil fil-farmakokinetika ta' sustanzi attivi oħra li jużaw dan il-passaġġ metaboliku.

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

Sakemm mhux dikjarat mod ieħor, l-istudji msemmija fid-dettal hawn taħt sasru bid-doża rakkomandata ta' fosamprenavir/ritonavir (i.e. 700mg/100mg darbtejn kuljum), u l-interazzjoni kienet assessjata taħt kondizzjonijiet fi stat stabbli fejn il-mediċini ittieħdu minn 10 sa 21 ġurnata.

Mediċini skond l-Erja Terapewtika	**Interazzjoni** **Bidla fil-medja ġeometrika (%)** **(Mekkaniżmu possibbli)**	**Rakkommandazzjoni dwar tehid flimkien**
PRODOTTI MEDIĊINALI ANTI-RETROVIRALI *Inibituri ta' reverse transcriptase mhux nukleosidi:*		
Efavirenz 600 mg darba kuljum	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti osservata.	Ma kienx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Nevirapine 200mg darbtejn kuljum	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti osservata.	Ma kienx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Etravirine (Studju li sar fi 8 pazjenti)	Amprenavir AUC ↑ 69% Amprenavir C_{min}↑ 77% Amprenavir C_{max}↑ 62% Etravirine AUC ↔[a] Etravirine C_{min}↔[a] Etravirine C_{max}↔[a] [a] Tqabbil ibbażat fuq kontroll fil-passat.	Jista' jku hemm bżonn tnaqqis fid-doża b'Telzir (bl-użu ta' sospensjoni orali).

Inibituri ta' reverse transcriptase nukleosidi/nukleotidi:		
Abacavir **Lamivudine** **Zidovudine** Studju li sar b'amprenavir. L-ebda studji ta' interazzoni ta' mediċina FPV/RTV.	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti mistennija.	Ma kienx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża..
Pillola li timgħad ta' Didanosine L-ebda studji ta' interazzjoni fuq mediċini.	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti mistennija.	Ma kienx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża.(ara Antiaċidi).
Didanosine gastro-resistant capsule L-ebda studji ta' interazzjoni fuq mediċini.	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti mistennija.	Ma kienx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Tenofovir 300 mg darba kuljum	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti osservata.	Ma kienx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża.

Inibituri protease: Skond gwidi kurrenti ta' kura, terapija doppja b'inibituri ta' protease ġeneralment ma hijiex rakkomandata		
Lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg darbtejn kuljum **Lopinavir / ritonavir** 533 mg/133 mg darbtejn kuljum (Telzir 1400 mg darbtejn kuljum)	Lopinavir: C_{max}↑ 30% Lopinavir: AUC ↑ 37% Lopinavir: C_{min} ↑ 52% Amprenavir: C_{max} ↓ 58% Amprenavir: AUC ↓ 63% Amprenavir: C_{min} ↓ 65% Lopinavir: C_{max} ↔* Lopinavir: AUC ↔* Lopinavir: C_{min} ↔* * meta mqabbla ma' lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mgdartbejn kuljum Amprenavir: C_{max} ↓ 13%* Amprenavir: AUC ↓ 26%* Amprenavir: C_{min} ↓ 42 %* * meta mqabbla ma' fosamprenavir / ritonavir 700 mg/100 mg darbtejn kuljum (Induzzjoni/inibizzjoni CYP3A4 mħallta, induzzjoni Pgp)	Mhuwiex rakkomandat l-użu flimkien.
Indinavir **Saquinavir** **Nelfinavir** L-ebda studi ta' interazzjoni ta' mediċini.		Ma jistgħux jingħataw rakkomandazzjonijiet fuq doża.
Atazanavir 300 mg darba kuljum	Atazanavir: C_{max} ↓ 24%* Atazanavir: AUC↓ 22%* Atazanavir: C_{min}↔* *mqabbla ma' atazanavir/ ritonavir 300 mg/ 100 mg darba kuljum Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	Ma hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.

Inibituri ta' integrase		
Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum	<u>Stat ta' sawm</u> Amprenavir : C_{max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{min} ↓ 19% (-42%; +13%) Raltegravir: C_{max} ↓ 51% (-75%; -3%) AUC ↓ 55% (-76%; -16%) C_{min} ↓ 36 % (-57%; -3%) <u>Stat mitmugħ</u> Amprenavir: C_{max} ↓25% (-41%; -4%) AUC ↓25% (-42%; -3%) C_{min} ↓ 33% (-50%; -10%) Raltegravir: C_{max} ↓56% (-70%; -34%) AUC ↓54% (-66%; -37%) C_{min} ↓ 54 % (-74%; -18%)	L-użu tagħhom flimkien mhux irrakkomandat. Tnaqqis sinifikanti fl-esponiment u fis-C_{min} osservat kemm għal amprenavir kif ukoll għal raltegravir (speċjalment fl-istat mitmugħ) jista' jwassal għal falliment viroloġiku fil-pazjenti.
Dolutegravir 50 mg darba kuljum	<u>Dolutegravir</u> C_{max} ↓ 24% AUC ↓ 35% Cτ ↓ 49% Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	Ma huwa irrakkomandat l-ebda aġġustament fid-dożaġġ ta' fosamprenavir jew dolutegravir abbażi tar-relazzjonijiet tar-rispons għall-espożizzjoni osservati ta' dejta klinika. Hija meħtieġa kawtela u huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta dawn il-kombinazzjonijiet jingħataw f'pazjenti reżistenti għall-inibitur integrase.
Antagonisti tar-riċettur CCR5		
Maraviroc 300 mg darbtejn kuljum	Maraviroc: AUC_{12} ↑ 2.49 Maraviroc: C_{max} ↑ 1.52 Maraviroc: C_{12} ↑ 4.74 Amprenavir: AUC_{12} ↓ 0.65 Amprenavir: C_{max} ↓ 0.66 Amprenavir: C_{12} ↓ 0.64 Ritonavir AUC_{12} ↓ 0.66 Ritonavir C_{max} ↓ 0.61 Ritonavir C_{12} ↔ 0.86	Użu flimkien mhux irrakkomandat. Tnaqqis sinifikanti osservat f'C_{min} ta' amprenavir jista' jwassal għal falliment viroloġiku fil-pazjenti.
Prodotti mediċinali kontra l-virus tal-epatite Ċ		
Telaprevir	Amprenavir ↓ AUC 0.53 (0.49-0.58)	Mhux irrakkomandat.

(Dejta PK minn informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' telaprevir)	C_{max} 0.65 (0.59-0.70) C_{min} 0.44 (0.40-0.50) Telaprevir ↓ AUC 0.68 (0.63-0.72) C_{max} 0.67 (0.63-0.71) C_{min} 0.70 (0.64-0.77) Mekkaniżmu mhux magħruf.	
Boceprevir	Ma kienx studjat. Riżultati minn studji b'inibituri oħra tal-protease ta' HIV u boceprevir jissuġġerixxu li l-għoti ta' fosamprenavir/ritonavir flimkien ma' boceprevir x'aktarx li jwassal għal livelli sottoterapewtiċi ta' fosamprenavir u boceprevir.	Mhux irrakkomandat.
Simeprevir **Daclatasvir**	Ma ġewx studjati. Riżultati minn studji b'inibituri oħra tal-protease ta' HIV u simeprevir jew daclatasvir jissuġġerixxu li l-għoti ma' fosamprenavir/ritonavir x'aktarx li jwassal għal żieda fl-esponimenti tal-plażma ta' simeprevir jew daclatasvir minħabba l-inibizzjoni tal-enzima CYP3A4.	Mhux irrakkomandat.
Paritaprevir (magħmul flimkien ma' ritonavir u ombitasvir u mogħti flimkien ma' dasabuvir)	Ma ġewx studjati. Riżultati minn studji b'inibituri oħra tal-protease ta' HIV u paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir +/- dasabuvir jissuġġerixxu li l-għoti ta' fosamprenavir/ritonavir flimkien ma' paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir +/- dasabuvir x'aktarx li jwassal għal żieda fl-esponimenti tal-plażma ta' paritaprevir minħabba l-inibizzjoni tal-enzima CYP3A4 u doża ogħla ta' ritonavir.	Kontroindikat (ara sezzjoni 4.3).

ANTI-ARRITMIĊI		
Amiodarone **Bepridil** **Quinidine** **Flecainide**	Amiodarone: ↑ mistennija Bepridil: ↑ mistennija Quinidine: ↑ mistennija	Kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). Potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta'

Propafenone	(Inibizzjoni CYP3A-4 minn FPV/RTV) Flecainide: ↑ mistennija Propafenone: ↑ mistennija (Inibizzjoni CYP2D6 minn RTV)	periklu għall-ħajja bħal arritmi tal-qalb.
DERIVATTIVI TA' ERGOT		
Dihydroergotamine **Ergotamine** **Ergonovine** **Methylergonovine**	Dihydroergotamine: ↑ mistennija Ergonovine: ↑ mistennija Ergotamine: ↑ mistennija Methylergonovine: ↑ mistennija (Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn FPV/RTV)	Kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). Potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja bħal tossicita' akuta b'ergot ikkaratterizzata bi spażmu ta' l-arterji periferali u iskemja ta' l-dejn u s-saqajn u tessuti oħra.
MEDIĊINA LI TAFFETTWA IL-MOTIILITA' GASTROINTESTINALI		
Cisapride	Cisapride: ↑ mistennija (Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn FPV/RTV)	Kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). Potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja bħal arritmi tal-qalb.
ANTI-ISTAMINIĊI (ANTAGONISTI TAR-RIĊEVITURI ANTI-ISTAMINIĊI H1)		
Astemizole **Terfenadine**	Astemizole: ↑ mistennija Terfenadine: ↑ mistennija (Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn FPV/RTV)	Kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). Potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja bħal arritmi tal-qalb.
NEWROLEPTIĊI		
Pimozide	Pimozide: ↑ mistennija (Inibizzjoni CYP3A4 minn FPV/RTV)	Kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). Potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja bħal arritmi tal-qalb.
ANTIPSIKOTIĊI		
Quetiapine	Minħabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn Telzir, il-konċentrazzjonijiet ta' quetiapine huma mistennija li jiżdiedu.	L-għoti flimkien ta' Telzir u quetiapine huwa kontra-indikat peress li dan jista' jżid it-tossiċità relatata ma' quetiapine.

		Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta’ quetiapine fil-plasma tista' twassal għal koma.
INFEZZJONI *Antibatteriċi:*		
Clarithromycin Studju li sar b’amprenavir. L-ebda studju ta’ interazzjoni ta’ mediċini FPV/RTV.	Clarithromycin: ↑ moderata mistennija (Inibizzjoni ta’ CYP3A4)	Uża b’kawtela.
Erythromycin L-ebda studji ta’ interazzjoni ta’ mediċini.	Erythromycin: ↑ mistennija (Inibizzjoni ta’ CYP3A4 minn FPV/RTV)	Uża b’kawtela.
Anti-mikobatteriċi:		
Rifabutin 150 mg ġurnata iva u oħra le	Rifabutin: C_{max} ↓ 14%* Rifabutin: AUC(0-48) ↔* 25-O-desacetylrifabutin: C_{max} ↑ 6-fold* 25-O-desacetylrifabutin: AUC(0-48) ↑ 11-fold* *mqabbla ma’ rifabutin 300 mg darba kuljum L-espożizzjoni ta’ amprenavir mhix mibdula meta mqabbla ma’ dejta minn qabel. (Induzzjoni/inibizzjoni ta’ CYP3A4 mħallta)	Iż-żieda ta’ 25-O-desacetylrifabutin (prodott attiv tal-metaboliżmu) potenzjalment jista’ jwassal għal żieda fl-eventi avversi relatati ma’ rifabutin, l-aktar infjammazzjoni fl-uvea ta’ l-għajn. Hu rakkomandat tnaqqis ta’ 75 % fid-doża bażika ta’ rifabutin (i.e. għal 150 mg ġurnata iva u oħra le). Jista’ jkun hemm bżonn ta’ aktar tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.4).
Rifampicin 600 mg darba kuljum (Amprenavir mingħajr ritonavir) Lebda studji ta’ interazzjoni fuq mediċina FPV/RTV	Amprenavir: AUC ↓ 82% ↓ sinifikanti f’APV mistenni (Induzzjoni ta’ CYP3A4 minn rifampicin)	Kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). It-tnaqqis fl-AUC ta’ amprenavir jista’ jirriżulta f’falliment viroloġiku u l-iżvilupp ta’ reżistenza. Kienu innutati frekwenzi għoljin ta’ reazzjonijiet fil-fwied waqt attentati biex jingħeleb it-tnaqqis fl-espożizzjoni billi tiżdied id-doża ta’ inibituri oħra ta' protease ma' ritonavir.

Anti-fungali:

Ketoconazole 200 mg darba kuljum għal erbat ijiem **Itraconazole** L-ebda studji ta' interazzjoni.	Ketoconazole: C_{max} ↑ 25% Ketoconazole: AUC ↑ 2.69-fold. Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔ Itraconazole: ↑ mistennija (Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn FPV/RTV)	Mhumiex rakkomandati dożi għoljin (> 200 mg/ġurnata) ta' ketoconazole jew itraconazole.
ANTIAĊIDI, ANTAGONIST TAR-RIĊEVITUR ISTAMINIKU H_2 U INIBITURI TAL-PROTON-PUMP		
Doża waħda ta' 30 ml ta' suspensjoni ta' antiaċidu (ekwivalenti għal 3.6 grams aluminium hydroxide u 1.8 grams magnesium hydroxide (Doża waħda ta' Telzir 1400 mg) **Ranitidine** Doża waħda ta' 300 mg (Doża waħda ta' Telzir 1400 mg) **Esomeprazole** 20 mg darba kuljum	Amprenavir: C_{max} ↓ 35% Amprenavir: AUC ↓ 18% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔ Amprenavir: C_{max} ↓ 51% Amprenavir: AUC ↓ 30% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔ Amprenavir C_{max} ↔ Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C_{min} (C_{12h}) ↔ (Żieda fil-pH gastrika)	L-ebda aġġustament tad-doża ma hu neċessarju bl-antiaċidi, inibituri tal-proton pump jew antagonisti tar-riċevituri istaminiċi.
ANTIKONVULŻIVI		
Phenytoin 300 mg darba kuljum	Phenytoin: C_{max} ↓ 20% Phenytoin: AUC ↓ 22% Phenytoin: C_{min} ↓ 29% (Induzzjoni modesta ta' CYP3A4 by FPV/RTV) Amprenavir: C_{max} ↔	Huwa rakkomnadat li l-konċentrazzjoni ta' phenytoin fil-plażma tkun sorveljata u d-doża ta' phenytoin miżjuda kif approprjat.

	Amprenavir: AUC ↑ 20% Amprenavir: C_{min} ↑ 19%	
Phenobarbital **Carbamazepine** L-ebda studji ta' interazzjoni ta' mediċina.	Amprenavir: ↓ mistenni (Induzzjoni modesta ta' CYP3A4)	Uża b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).

Lidocaine (mill-vina) L-ebda studji ta’ interazzjoni ta’ mediċina.	Lidocaine: ↑ mistennija (InibizzjoniCYP3A4 minn FPV/RTV)	L-użu flimkien mhuwiex rakkomandat. Jista' jikkawża reazzjonijiet avversi serji (ara sezzjoni 4.4).
Halofantrine L-ebda studji ta’ interazzjoni ta’ mediċina.	Halofantrine: ↑ mistennija (Inibizzjoni CYP3A4 minn FPV/RTV)	L-użu flimkien mhuwiex rakkomandat. Jista' jikkawża reazzjonijiet avversi serji (ara sezzjoni 4.4).
INIBITURI PDE5		
Sildenafil **Vardenafil** **Tadalafil** L-ebda studji ta’ interazzjoni ta’ mediċina.	Inibituri PDE5: ↑ mistennija (Inibizzjoni CYP3A4 minn FPV/RTV)	L-użu flimkien mhuwiex rakkomandat. Jista’ jirriżulta f’żieda f’reazzjonijiet avversi assoċjati ma’ żieda f’PDE5, li jinkludu pressjoni baxxa, bdil fil-vista u prijapiżmu (irreferi għall-informazzjoni dwar kif wieħed għandu jippreskrivi impedituri PDE5). Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar dawn l-effetti sekondarji li jista’ jkun hemm meta jużaw impedituri ta’ PDE5 flimkien ma’ Telzir/ritonavir (ara sezzjoni 4.4). Innota li l-għoti flimkien ta’ Telzir u doża baxxa ta’ ritonavir flimkien ma’ sildenafil użat għall-kura ta’ pressjoni għolja fil-pulmuni huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
STEROJDI INALATI/NAŻALI		
Fluticasone propionate 50 µg ġo l-imnieħer 4 darbiet kuljum) għal 7 ijiem (Kapsuli ta’ Ritonavir 100 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem)	Fluticasone propionate: ↑ Livelli tal-kortisol fil-ġisem: ↓ 86 %. L-effetti ta’ espożizzjoni ta’ livelli għolja ta’ fluticasone fid-demm mhumiex magħrufa. Jistgħu ikunu mistennija benefiċċji akbar meta ikun inalat fluticasone propionate.	L-użu flimkien mhuwiex rakkomandat sakemm il-benefiċċju possibli tal-kura ma tkunx akbar mir-riskju ta’ l-effetti tal-kortikosterojdi fid-demm (ara sezzjoni 4.4). Tnaqqis fid-doża tal-glukokortikorjde b’sorveljanza mill-viċin ta’ effetti lokali jew sistemiċi għandha tiġi ikkonsidrata jew qlib għal glukokortikojde li ma huwiex substrat għal for CYP3A4 (e.ż.

	(Inibizzjoni CYP3A4 minn FPV/RTV)	beclomethasone). F'każ li l-glukokortikojdi jitwaqqfu, jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis progressive fid-doża fuq perjodu itwal ta' żmien. (ara sezzjoni 4.4).
ANTAGONIST TAL-ADRENORIĊETTUR ALPHA 1		
Alfuzosin,	Jista' jkun hemm żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' alfuzosin li jistgħu jwasslu għal pressjoni baxxa. Il-mekkaniżmu tal-interazzjoni huwa l-impediment ta' CYP3A4 permezz ta' fosamprenavir/ritonavir.	L-għoti ta' TELZIR/ritonavir flimkien ma' alfuzosin huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3)

PRODOTTI ERBALI		
St. John's wort *(Hypericum perforatum)*	Amprenavir ↓ mistenni (Induzzjoni CYP3A4 minn St.John's wort)	Preparazzjonijiet erbali li fihom St John's wort m'għandhomx jiġu ikkumbinati ma' Telzir (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjent ikun diġa qed jieħu St John's wort, iċċekkja amprenavir, ritonavir l-RNA ta' HIV u waqqaf St John's wort. Il-livelli ta' amprenavir u ritonavir jistgħu jiżdiedu kif jitwaqqaf St John's wort. Dan l-effett ta' induzzjoni jista' jippersisti għal amenu ġimgħatejn wara li titwaqqaf il-kura b'St John's wort.
INIBITURI TA' HMG-COA REDUCTASE		
Lovastatin **Simvastatin** L-ebda studju ta' interazzjoni tal-mediċina.	Lovastatin: ↑ mistennija Simvastatin: ↑ mistennija (Inibizzjoni CYP3A4 minn FPV/RTV)	Kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' inibituri ta' HMG-CoA reductase jistgħu jikkawżaw mijopatija, inkluż rabdomijoliżi. Pravastatin jew fluvastatin huma rakkomandati għax il-metaboliżmu tagħhom ma jiddependix fuq CYP 3A4 m'humiex mistennija

		interazzjonijiet b'inibituri ta' protease.
Atorvastatin 10 mg darba kuljum għal 4-ijiem	Atorvastatin: C_{max} ↑ 184% Atorvastatin: AUC ↑ 153% Atorvastatin: C_{min} ↑ 73% Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔ (Inibizzjoni CYP3A4 minn FPV/RTV)	Għandhom jingħataw dożi ta' atorvastatin ta' mhux aktar minn 20 mg/kuljum b'sorveljanza mill-qrib għal-tossiċita' b'atorvastatin.
MEDIĊINA LI IDDAJJEF IS-SISTEMA IMMUNI		
Cyclosporin **Rapamycin** **Tacrolimus** L-ebda studji ta' interazzjoni ta' mediċina.	Cyclosporin: ↑ mistennija Rapamycin: ↑ mistennija Tacrolimus: ↑ mistennija (Inibizzjoni CYP3A4 minn FPV/RTV)	Hija rakkomandata sorveljanza ta' spiss tal-konċentrazzjoni terapewtika ta' livelli ta' mediċina li iddajjef is-sistema immuni sakemm jistabilixxu ruħhom il-livelli. (ara sezzjoni 4.4).
BENZODIAZEPINES		
Midazolam L-ebda studji ta' interazzjoni ta' mediċina.	Midazolam: mistennija ↑ (ta' 3-4 aktar għal midazolam fil-vina) Fuq bażi ta' dejta bi inibituri ta' protease oħra, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' midazolam mistennija li jkunu aktar għoljin b'mod sinifikanti meta midazolam jingħata mill-ħalq. (Inibizzjoni CYP3A4 minn FPV/RTV)	Telzir/ritonavir m'għandhomx jingħataw flimkien ma' midazolam mill-ħalq (ara sezzjoni 4.3), filwaqt li għandha tintuża kawtela mat-tehid flimkien ta' Telzir/ritonavir u midazolam fil-vina. Jekk Telzir/ritonavir jingħata flimkien ma' midazolam fil-vina, dan għandu jsir f'taqsima ta' kura intensiva (ICU) jew ambjent simili li jassigura sorveljanza klinika mill-viċin u trattament mediku addattat f'kaz ta' dipressjoni respiratorju u/ jew sedazzjoni fit-tul. Għandha jkun ikkonsidrat aġġustar tad-doża, speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda.

ANTIDIPRESSANTI TRIĊIKLIĊI		
Desipramine **Nortriptyline** L-ebda studji ta' interazzjoni ta' mediċina. .	Tricyclic antidepressant: ↑ mistennija (Inibizzjoni ħafifa ta' CYP2D6 minn RTV)	Hija rakkomandata sorveljanza mill-qrib tar-reazzjonijiet terapewtiċi u avversi ta' l-antidipressanti triċikliċi (ara sezzjoni 4.4).
OPJOJDI		
Methadone ≤ 200 mg darba kuljum	(R-) methadone: C_{max} ↓ 21% (R-) methadone: AUC ↓ 18% (Induzzjoni ta' CYP minn FPV/RTV)	It-tnaqqis ta' (R-) methadone (*enantiomer* attiv) mhuwiex mistenni li jkun klinikament sinifikanti. Il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati għal sindromu ta' *withdrawal* bħala prekawzjoni.
ANTIKOAGULANTI MILL-ĦALQ		
Warfarina **Anitkoagulanti mill-ħalq oħra** L-ebda studji ta' interazzjoni ta' mediċina.	Possible ↓ jew ↑ ta' effett antitrombotiku. (Induzzjoni u/jew inibizzjoni ta' CYP2C9 minn RTV)	Hija rakkomandata sorveljanza rinforzata ta' l-*International Normalised Ratio* (ara sezzjoni 4.4).
KONTRAĊETTIVI LI JITTIEĦDU MILL-ĦALQ		
Ethinyl estradiol 0.035 mg/norethisterone 0.5 mg darba kuljum	Ethinyl estradiol: C_{max} ↓28% Ethinyl estradiol: AUC ↓37% Norethisterone: C_{max} ↓38% Norethisterone: AUC ↓34% Norethisterone: C_{min} ↓ 26 Induzzjoni CYP3A4 minn FPV/RTV Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * meta mqabbla ma' dejta minn qabel Ritonavir: C_{max} ↑63%*	Rakkomandati metodi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali alternattivi għal nisa li jista' jkollhom it-tfal (ara sezzjoni 4.4).

	Ritonavir: AUC ↑45%* * meta mqabbla ma’ dejta minn qabel Kien hemm żidiet sinifikanti klinikament fit-transaminase tal-fwied f'xi individwi.	
INIBITURI SELETTIVI TAT-TEHID LURA TA’ SEROTONINA(SSRIS)		
Paroxetine 20 mg darba kuljum	Paroxetine: C_{max} ↓ 51% Paroxetine: AUC ↓55% Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * meta mqabbla ma’ dejta minn qabel Mekkaniżmu mhux magħruf.	Hija rakkomandata titrazzjoni tad-doża ta’ paroxetine fuq bażi ta’ assessjar kliniku ta’ rispons ta’ antidipressant. Pazjenti fuq doża stabbli ta’ paroxetine li jibdew kura b’Telzir u ritonavir għandhom ikunu sorveljati għal rispons antidepressanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Tqala

Bħala regola ġenerali, meta tittieħed deċiżjoni sabiex jittieħdu aġenti antiretrovirali għat-trattament ta’ infezzjoni tal-HIV f’nisa tqal u konsegwentement biex jitnaqqas ir-riskju ta’ trażmissjoni vertikali tal-HIV għat-tarbija, għandhom jiġu kkunsidrati d-dejta dwar l-annimali (ara sezzjoni 5.3) kif ukoll l-esperjenza klinika f’nisa tqal.

Hemm esperjenza klinika limitata (inqas minn 300 riżultat tat-tqala) mill-użu ta’ fosamprenavir f’nisa tqal. Intwera li fil-bniedem iseħħ it-trasferiment ta’ amprenavir mil-plaċenta .

Fi studji fuq annimali b’esponimenti sistemiċi ta’ amprenavir fil-plażma (AUC) inqas minn esponimenti terapewtiċi f’pazjenti li jkunu qed jieħdu Telzir, ġie osservat xi żvilupp ta’ tossiċità (ara sezzjoni 5.3). Minħabba l-esponiment baxx fi studji dwar tossiċità fuq is-sistema riproduttiva, it-tossiċità potenzjali ta’ Telzir fuq l-iżvilupp għada ma ġietx stabbilita għal kollox.

Telzir għandu jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju li jista’ jkollu jiġġustifika r-riskju li jista’ jkun hemm għall-fetu.

Treddigħ

Sustanzi relatati ma’ amprenavir instabu fil-ħalib tal-firien, iżda mhux magħruf jekk amprenavir joħroġx fil-ħalib tal-bnedmin. Firien tat-twelid li kienu esposti għal amprenavir u fosamprenavir qabel u wara t-twelid urew tossiċità ta’ l-iżvilupp (ara sezzjoni 5.3).

Hu rakkomandat li nisa infettati bl-HIV m’għandhomx ireddgħu taħt l-ebda ċirkostanza biex ma jgħaddux il-marda ta’ l-HIV.

Fertilità

M'hemmx dejta tal-bniedem disponibbli dwar l-effett ta' fosamprenavir fuq il-fertilità. Fil-firien, ma kien hemm l-ebda effett maġġuri fuq il-fertilità jew il-prestazzjoni riproduttiva b'fosamprenavir (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti ta' Telzir flimkien ma' ritonavir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Il-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' Telzir għandu jitqies meta tkun qed tiġi kkunsidrata l-ħila ta' pazjent biex isuq jew iħaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Il-profil ta' sigurtà fil-qosor

Il-profil ta' reazzjonijiet avversi kien simili għall-istudji kollha rispettivi f'adulti: gruppi ta' pazjenti li m'għandhomx esperjenza ta' trattament antiretrovirali (APV30002, ESS100732) u pazjenti b'esperjenza ta' impedituri protease (doża ta' darbtejn kuljum, APV30003). Dan huwa bbażat fuq dejta ta' sigurtà minn total ta' 864 pazjent esposti għal fosamprenavir/ritonavir f'dawn it-tliet l-istudji.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati bl-akbar frekwenza (> 5% ta' suġġetti adulti li ħadu t-trattament) bit-taħlita ta' fosamprenavir/ritonavir kienu reazzjonijiet gastro-intestinali (dardir, dijarea, uġigħ addominali u rimettar) u uġigħ ta' ras. Ħafna mir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' terapija kombinata ta' fosamprenavir/ritonavir kienu ta' serjetà ħafifa għal moderata, seħħew fil-bidu tat-trattament u rarament kellhom effett fuq it-tkomplija tat-trattament. Kienu rrappurtati wkoll reazzjonijiet avversi aktar serji bħal raxx serju fil-ġilda u livell ta' transaminase tal-fwied li jogħla (cf paragrafu Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi).

Reazzjonijiet avversi fil-qosor miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skond is-sistema MedDRA, klassi ta' organi u frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala Komuni ħafna (≥1/10), Komuni (≥1/100 sa <1/10), Mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100), Rari (≥1/10,000 sa <1/1,000) jew Rari ħafna (≤1/10,000), jew Mhux magħruf.

Il-kategoriji ta' frekwenza għal dawn ir-reazzjonijiet msemmija hawn taħt ġew ibbażati fuq studji kliniċi u informazzjoni wara t-tqegħid fis-suq.

Ħafna mir-reazzjonijiet avversi hawn taħt ġew irrapurtati minn tliet studji kliniċi kbar fuq adulti, fejn l-effetti avversi kienu għall-inqas ta' intensità moderata (Grad 2 jew iżjed), li seħħew għall-inqas f'1% ta' pazjenti u li l-investigaturi rrapurtawhom li jista' jkunu attribwiti għal prodotti mediċinali wżati f'dawn l-istudji.huma nklużi.

Sistema tal-Ġisem	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġigħ ta' ras, sturdament, parasiteżija tal-ħalq	Komuni
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea Ippurgar maħlul, dardir, rimettar, uġigħ addominali	Komuni ħafna Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit- tessuti ta' taħt il-ġilda	Sindromu Stevens Johnson Anġjoedema Raxx (ara l-kliem hawn taħt "raxx/reazzjonijiet tal-ġilda")	Rari Mhux komuni Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja	Komuni
Investigazzjonijiet	Żjieda ta' kolesterol fid-demm Żjieda ta' trigliċerides fid-demm Żjieda f'Alanine aminotransferase Żjieda f'Aspartate aminotransferase Żjieda f'Lipase	Komuni ħafna Komuni Komuni Komuni Komuni

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Raxx/Reazzjonijiet fil-ġilda: Ħruġ eritematuż jew makulopapulari fil-ġilda, bil- jew mingħajr ħakk fil-ġilda, jistgħu jiżviluppaw waqt it-terapija. Ġeneralment ir-raxx jgħaddi waħdu mingħajr il-bżonn li titwaqqaf il-kura ta'fosamprenavir b'ritonavir.

Każijiet ta' raxx severi jew li jipperikolaw il-ħajja, inkluża s-sindromu Stevens-Johnson huma rari. It-terapija b'fosamprenavir ma' ritonavir trid tiġi mwaqqfa għall-kollox fil-każ ta' raxx severi jew fil-każ ta' raxx ħafif jew moderat assoċjat ma' sinjali sistemiċi jew mukużi (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet kliniċi ta' kimika: anormalitajiet kliniċi ta' kimika (Grad 3 jew 4) li setgħu kienu relatati ma' kura b'fosamprenavir b'ritonavir u li ġew rappurtati f'1% jew aktar ta' pazjenti adulti, kienu jinkludu: żieda ta' ALT (*komuni*), ta' AST (*komuni*), ta' serum lipase (*komuni*) u ta' trigliċeridi (*komuni*).

Parametri metaboliċi: Il-piż u l-livelli tal-lipidi u l-glucose fid-demm jistgħu jiżdiedu matul terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Rabdomajoliżi: żieda ta' CPK, mijalġa, mijosite, u rarament ta' rabdomajoliżi ġew rappurtati ma' impedituri protease, speċifikament aktar f'assoċjazzjoni ma' analogi nuklejosidi.

Sindromu tar-Riattivazzjoni Immunitarja: f'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza severa fl-immunità fiż-żmien tal-bidu tat-terapija antiretrovirali kombinata (TARK), reazzjoni nfjammatorja tista' tinħoloq ghal infezzjonijiet mingħajr sintomi jew opportunistiċi residwi. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ukoll kienu rrappurtati li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni immuni mill-ġdid; madankollu, il-ħin irrappurtat sal-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Ostejonekrożi: Każijet ta' nekrożi fl-għadam ġew irrappurtati partikolarment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa, b'HIVavvanzat u/jew esponiment għal CART fit-tul. Il-frekwenza ta' din m'hijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika/popolazzjonijiet oħra

Tfal u adoloxxenti: Il-profil ta' reazzjonijiet avversi fit-tfal u l-adoloxxenti hu bbażat fuq dejta integrata ta' sigurtà minn żewġ studji (APV29005 dejta ta' Ġimgħa 24 u APV20003 dejta ta' Ġimgħa 168 [dejta finali]) fejn 158 individwu mill-età ta' sentejn sa 18 il-sena infettati bl-HIV-1 irċivew fosamprenavir ma' ritonavir bi sfond ta' terapija ta' inibitur nuklejosida ta' reverse tanscriptase (ara sezzjoni 5.1 għal tagħrif dwar l-iskedi tad-doża applikati għal kull età). 79 % tal-individwi rċivew aktar minn 48 ġimgħa ta' esponiment.
Globalment il-profil ta' sigurtà f'dawn il-158 tifel u tifla u adolexxenti kien jixbah lil dak osservat fil-popolazzjoni adulta. Rimettar seħħ b'mod iktar frekwenti fost pazjenti pedjatriċi. Reazzjonijiet avversi marbuta mal-mediċina kienu aktar komuni f'APV20003 (57%) fejn l-individwi rċivew fosamprenavir/ritonavir darba kuljum meta mqabbla ma' APV29005 (33%) fejn l-individwi rċivew fosamprenavir/ritonavir darbtejn kuljum.
L-ebda tħassib ġdid dwar is-sigurtà ma ġie identifikat minn analiżi ta' dejta ta' 48 ġimgħa mill-istudji APV29005 jew APV20002, li fihom 54 individwu minn 4 ġimgħat sa <sentejn irċivew fosamprenavir/ritonavir darbtejn kuljum ma' terapija ta' inibitur nucleoside reverse transcriptase ta' sfond u 5 individwi rċevew biss dożi waħdanin ta' fosamprenavir bi jew mingħajr ritonavir.

Pazjenti bl-emofilja: Kien hemm rapporti ta' żieda fil-fsada spontanja f'pazjenti bl-emofilja meta dawn kienu qed jirċievu impedituri antiretrovirali ta' protease (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati
Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V

4.9 Doża eċċessiva

Ma hawnx antidotu magħruf għal Telzir. Mhux magħruf jekk amprenavir jistax jitneħħa b'dijaliżi peritonali jew b'dijaliżi tad-demm. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jkun monitorat għal xi sinjali ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8) u biex jingħata l-kura standard li hemm bżonn.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, impeditur protease, Kodiċi ATC: J05AE07.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

L-attività antivirali *in vitro* osservata b'fosamprenavir kienet minħabba il-preżenza ta' traċċi ta' amprenavir.Amprenavir huwa impeditur kompetittiv tal-HIV-1 protease. Amprenavir jeħel mas-sit attiv tal-protease HIV-1 li ma jħallix il-proċessar ta' prekursuri virali ta' gag u gag-pol polyprotein u b'hekk jiġu ffurmati partiċelli virali mhux maturi li ma jinfettawx.

L-għoti ta' 700 mg fosamprenavir darbtejn kuljum ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum tirriżulta f'konċentrazzjonijiet ta' amprenavir fil-plażma (data mill-istudju APV30003 f'pazjenti b'esperjenza ta' kura antiretrovirali) li tirriżulta fil-medja ta' proporzjon aġġustata ta' proteina ta' C_{min}/IC_{50} u C_{min}/IC_{50} ta' 21.7 (medda 1.19-240) u 3.21 (medda 0.26-30.0) rispettivament

Attività antivirali *in vitro*

L-attività antivirali *in vitro* ta' amprenavir ġiet valutata ma' l-HIV-1 IIIB f'razzez ta' ċelluli limfoblastiċi infettati b'mod akut u b'mod kroniku (MT-4, CEM-CCRF,H9) u f'limfoċiti periferali tad-demm. Il-50% konċentrazzjoni inibitorja (IC_{50}) ta' amprenavir infirxet minn 0.012 sa 0.08 µM f'ċelluli infettati b'mod akut u kienet 0.41 µM f'ċelluli infettati b'mod kroniku (1 µM=0.50µg/ml). Ir-relazzjoni bejn l-attività in *vitro* anti-HIV-1 ta' amprenavir u l-impediment tar-replikazzjoni ta' HIV-1 fil-bniedem għada ma ġietx definita.

Reżistenza

In vivo

a) Pazjenti mingħajr esperjenza ART jew PI

Ġew assessjati diversi sistemi ta' kura differenti fil-programmi ta' żvilupp amprenavir/fosamprenavir kemm meta jingħata ma' ritonavir u kemm meta le. Analiżi ta' kampjuni ta' fallimenti viroloġiċi f'dawn is-sistemi ta' kura iddefinixxew erba' passaġġi ta' reżistenza prinċipali: V32I+I47V, I50V, I54L/M and I84V. Mutazzjonijiet oħra osservati li jistgħu iwasslu għal reżistenza kienu : L10V/F/R, II3V, K20R/T, L33F/V, M361, M461/L, 147V/L Q58E, 162V, L63P, V771, 185V, u 193L.

Meta pazjenti adulti mingħajr esperjenza ta' kura ART ingħataw kura b'dożi approvati bħalissa ta' fosamprenavir/ritonavir, bħal sistemi oħra ta' kura PI imsaħħin b'ritonavir, il-mutazzjonijiet deskritti ma kienux osservati spiss. Sittax mill-434 pazjent mingħajr esperjenza ART li ingħataw fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg darbtejn kuljum f'ESS100732 esperjenzaw falliment viroloġiku sa Ġimgħa 48 b'14-iliżolat ġenotipat. Tlieta mill-14-il iżolat kellhom mutazzjonijiet ta' reżistenza ta' protease. Kienet osservata mutazzjoni ta' reżistenza waħda f'kull waħda mit-tlett iżolati rispettivament: K20K/R, I54I/L and I93I/L.

Fost il-81 pazjent pedjatriku li qatt ma ħadu PI qabel, ikkurati b'fosamprenavir/ritonavir, 15-il pazjent issodisfaw falliment viroloġiku ddefinit bi protokoll tul 48 ġimgħa f' APV29005 u sa 108 ġimgħat f' APV20003. Mutazzjonijiet tal-protease maġġuri li rriżultaw wara l-kura jew assoċjati mal-APV ġew osservati fil-virus iżolat minn 2 pazjenti. Mudelli ta' reżistenza kienu simili għal dawk osservati fl-adulti.

b) Pazjenti b'esperjenza PI

Amprenavir

Fl-istudji ta' pazjenti adulti b'esperjenza PI, PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg darbtejn kuljum f'sotto-studju A u B bi 80 u 37 pazjent rispettivament), ħarġu dawn il-mutazzjonijiet li ġejjin f'pazjenti b'falliment viroloġiku: 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 u I93L/M.

Fosamprenavir

Fl-istudji ta' pazjenti adulti b'esperjenza PI, APV30003 u l-estensjoni tiegħu, APV30005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg darbtejn kuljum: n=107), ħarġu dawn il-mutazzjonijiet li ġejjin f'pazjenti li esperjenzaw falliment viroloġiku matul 96 ġimgħa: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, u L90M.

Fl-istudji pedjatriċi APV20003 u APV29005, 77 pazjent b'esperjenza fil-PI ġew ikkurati b'korsijiet ibbażati fuq fosamprenavir/ritonavir u 43 pazjent issodisfaw il-kriterji ta' falliment viroloġiku definiti mill-istudju tul 48 ġimgħa b' APV29005 u sa 108 ġimgħat f' APV20003. Ġew osservati mutazzjonijiet assoċjati ma' APV jew protease maġġuri li ħarġu mit-trattament fil-virus iżolat minn pazjent 1 f' APV29005 u 6 pazjenti minn APV20003. Il-profili ta' mutazzjonijiet kienu simili għal dawk deskritti għal adulti b'esperjenza PI ttrattati b'fosamprenavir/ritonavir.

Attività antivirali skont ir-reżistenza ġenotipika/fenotipika

Ittestjar għal reżistenza ġenotipika

Jistgħu jintużaw sistemi ta' interpretazzjonijiet ġenotipiċi biex tagħmel stimi ta' l-attività ta' amprenavir/ritonavir jew fosamprenavir/ritonavir f'suġġetti b'iżolati reżistenti għal PI. L-algoritmu kurrenti (Lulju 2006) ANRS AC-11 għal fosamprenavir/ritonavir jiddefinixxi reżistenza bħala l-preżenza tal-mutazzjonijiet V32I+I47A/V, jew I50V, jew almenu erba' mutazzjonijiet minn: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V u L90M u hija assoċċjata ma' żieda fir-reżistenza finotipika għal fosamprenavir ma' ritonavir kif ukoll bħala ċans anqas ta' rispons viroloġiku (reżistenza). Konklużżjonijiet dwar ir-rilevanza ta' mutazzjonijiet partikolari jew ta'disinni ta' mutazzjonijiet jistgħu jiżdiedu b'aktar data, u hu rrakkomandat li dejjem tikkonsulta sistemi ta' interpretazzjoni kurrenti biex tanaliżża riżultati fuq testijiet ta' reżistenza.

Ittestjar għal reżistenza fenotipika

Sistemi ta' interpretazzjoni fenotipika valida klinikament tista' tintuża flimkien ma' data ġenotipika biex tagħmel stima ta' l-attività ta' amprenavir / ritonavir jew fosamprenavir / ritonavir f'pazjenti b'iżolati reżistenti għal PI. Kumpaniji dijanjostiċi li jittestjaw ir-reżistenza żviluppaw *cut-offs* kliniċi fenotipiċi għal FPV/RTV li jistgħu jintużaw biex jinterpretaw riżultati ta' testijiet ta' reżistenza.

Esperjenza klinika

L-esperjenza klinika b'fosamprenavir imsaħħaħ b'ritonavir hi bażata l-aktar fuq żewġ studji open-label, wieħed f'pazjenti li m'għandhomx esperjenza ta' terapija antiretrovirali (studju ESS100732), u studju wieħed f'pazjenti b'esperjenza antiretrovirali (studju APV30003). Iż-żewġ studji qabblu fosamprenavir/ritonavir ma' lopinavir/ritonavir.

Pazjenti Adulti li m'għandhomx esperjenza ta' kura Antiretrovirali

Fi studju randomised open label (ESS100732 - KLEAN) f'pazjenti li m'għandhomx esperjenza ta' kura antiretrovirali, fosamprenavir (700mg) flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir (100mg) darbtejn

kuljum flimkien ma' pillola b'doża fissa ta' abacavir/lamivudine (600mg/300mg) darba kuljum wriet fuq 48 ġimgħa effikaċja komparabbli ma' lopinavir/ritonavir (400mg/100mg) darbtejn kuljum flimkien ma' abacavir/lamivudine (600mg/300mg darba kuljum).

Intweriet nuqqas ta' inferjorità bejn fosamprenavir flimkien ma' ritonavir u lopinavir/ritonavir, ibbażat fuq il-proporzjon ta' pazjenti li jilħqu livelli ta' HIV-1 RNA fil-plażma ta' <400 kopji /ml fit-48 ġimgħa (endpoint primarju). Fl-analiżi ta' Żmien u t-telfa ta' effett viroloġiku TLOVR) għall-popolazzjoni ITT(E), il-proporzjon ta' pazjenti fil-grupp ta' fosamprenavir ma' ritonavir li laħqu <400 kopja/ml kienet 73% (315/434) meta mqabbla ma' 71% (317/444) ta' pazjenti li ngħataw lopinavir/ritonavir, b'95% intervall ta' kunfidenza tad-differenza ta' [-4,84%; 7;05%].

Riżultati tal-effikaċja skont is-sottogruppi huma mfissra fit-tabella t'hawn taħt.

Tabella 1 Riżultat tal-Effikaċja fil-Ġimgħa 48 f'ESS100732 (Pazjenti mingħajr esperjenza ta' kura b'ART)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)
Popolazzjoni ITT-E Analiżi TLOVR	Proporzjon ta' pazjenti b'RNA ta' HIV-1 < 400 kopja/ml	
L-Individwi Kollha	72.5 %	71.4%
RNA ta' HIV-1 fil-linja bażi < 100,000 kopja/ml	69.5 % (n=197)	69.4% (n=209)
RNA ta' HIV-1 fil-linja bażi ≥ 100,000 kopja/ml	75.1% (n=237)	73.2% (n=235)
	Proporzjon ta' pazjenti b'RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/ml	
L-Individwi Kollha	66%	65%
RNA ta' HIV-1 fil-linja bażi < 100,000 kopja/ml	67% (n=197)	64% (n=209)
RNA ta' HIV-1 fil-linja bażi ≥ 100,000 kopja/ml	65% (n=237)	66% (n=235)
	Bidla Medjana fiċ-ċelluli CD4 (ċellula/µl) mill-linja bażi	
Analiżi osservata ta' ITT-E	176 (n=323)	191 (n=336)

Wara li temmew il-perjodu ta' 48 ġimgħa ta' kura, l-individwi fil-postijiet Ewropej u Kanadiżi kienu eliġibbli biex jipparteċipaw fi studju ta' estensjoni sal-Ġimgħa 144 billi żammew l-istess kura li kellhom fir-randomisation oriġinali. 22% biss mill-popolazzjoni oriġinali tal-istudju KLEAN ipparteċipat fl-istudju ta' estensjoni.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma mfissra fit-tabella t'hawn taħt.

Tabella 2 Riżultat tal-Effikaċja fil-Ġimgħat 96 u 144 fl-Estensjoni ta' ESS100732 (Pażjenti mingħajr esperjenza ta' kura b'ART)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 105)	**LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)**
Popolazzjoni ITT (Est) Analiżi TLOVR	Proporzjon ta' pazjenti b'RNA ta' HIV-1 < 400 kopja/ml	
Ġimgħa 96	93%	87%
Ġimgħa 144	83%	70%
	Proporzjon ta' pazjenti b'RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/ml	
Ġimgħa 96	85%	75%
Ġimgħa 144	73%	60%
Analiżi osservata ITT (Est)	Bidla Medjana taċ-ċelluli CD4 (ċellula/µl) mill-linja bażi	
Ġimgħa 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Ġimgħa 144	300 (n=87)	335 (n=66)

Pazjenti Adulti b'Esperjenza Antiretrovirali

Fi studju open-label randomised (APV30003) fuq pazjenti li kelhom l-impeditur protease b 'falliment viroloġiku (inqas minn jew ugwali għal żewġ PIs) fosamprenavir flimkien ma' ritonavir (700/100 mg darbtejn kuljum jew 1400/200 mg darba kuljum) ma wrewx nuqqas ta' non-inferjorità għal lopinavir / ritonavir fir-rigward ta' soppressjoni virali kif imkejla mill-medja ta' l-erja ta' taħt il-kurva (AAUCMB) għal HIV-1 RNA fil-plażma matul 48 ġimgħa (l-end-point primarju). Ir-riżultat kien favur il-grupp ta' lopinavir / ritonavir kif dettaljat hawn taħt.

Il-kura b'impeditur protease li ngħatat qabel (definita bħala HIV-1 fil-plażma li qatt ma niżlet taħt l-1000 kopji/ml wara għall-inqas 12-il ġimgħa ta' terapija, jew soppressjoni inizjali ta' l-HIV-1 RNA li wara reġgħet marret għal ≥1,000 kopji/ml) ma rnexxiet fl-ebda pazjent. Madankollu, 65% biss ta' pazjenti kienu qegħdin jirċievu kura bbażata fuq PI meta bdew dan l-istudju.

Il-grupp ta' pazjenti li ħadu sehem kien jikkonsisti primarjament minn pazjenti b'esperjenza antiretrovirali moderata. It-tul medjan ta' esponimenti ta' qabel għal NRTIs kien ta' 257 ġimgħa għal pazjenti li kienu jieħdu fosamprenavir b'ritonavir darbtejn kuljum (79% ħadu ≥3 NRTIs minn qabel) u ta' 210 ġimgħa għal pazjenti li kienu jieħdu lopinavir/ritonavir (64% ħadu ≥3 NRTIs minn qabel). It-tul medjan ta' esponimenti ta' qabel għal impedituri protease kien ta' 149 ġimgħa għal pazjenti li kienu jieħdu fosamprenavir b'ritonavir darbtejn kuljum (49% ħadu ≥2 PIs minn qabel) u ta' 130 ġimgħa għal pazjenti li kienu jieħdu lopinavir/ritonavir (40% ħadu ≥ PIs minn qabel).

Il-medja ta' AAUCMBs (log_{10} c/ml) fil-grupp ITT (E) (Analiżi osservata) fit-48 ġimgħa (end-point primarju) u riżultati oħra ta' effikaċja skont is-sottogrupp huma deskritti fit-tabelli t'hawn taħt:

Tabella 3 Effikaċja fil-Ġimgħa 48 mir-Riżultati fil-Popolazzjoni APV30003 ITT(E) (Pazjenti li kellhom esperjenza ta' kura b'ART)

	FPV/RTV BID (N=107)	LPV/RTV BID (N=103)
Analiżi Osservata AAUCMB	Medja (n)	Medja (n)
Il-Pazjenti Kollha	-1.53 (105)	-1.76 (103)
1000 – 10,000 kopji/ml	-1.53 (41)	-1.43 (43)
>10,000 – 100,000 kopji/ml	-1.59 (45)	-1.81 (46)
>100,000 kopji/ml	-1.38 (19)	-2.61 (14)
FPV/RTV BID vs LPV/RTV BID	Differenza Medja AAUCMB (97.5% CI)	
Il-Pazjenti Kollha	0.244 (-0.047, 0.536)	
1000 – 10,000 kopji/ml	-0.104 (-0.550, 0.342)	
>10,000 – 100,000 kopji/ml	0.216 (-0.213, 0.664)	
>100,000 kopji/ml	1.232 (0.512, 1.952)	
Analiżi Osservata AAUCMB	Medja (n)	Medja (n)
Il-Pazjenti Kollha	-1.53 (105)	-1.76 (103)
L-għadd CD4 <50	-1.28 (7)	-2.45 (8)
≥50	-1.55 (98)	-1.70 (95)
<200	-1.68 (32)	-2.07 (38)
≥ 200	-1.46 (73)	-1.58 (65)
GSS għal OBT[1] 0	-1.42 (8)	-1.91 (4)
1	-1.30 (35)	-1.59 (23)
≥ 2	-1.68 (62)	-1.80 (76)
Il-Pazjenti Kollha, Analiżi[2] RD=F	n (%)	n(%)
Individwi (%) b'RNA ta' HIV-1 <50 kopja/ml fil-plażma	49 (46%)	52 (50%)
Individwi (%) b'RNA ta' HIV-1 <400 kopja/ml fil-plażma	62 (58%)	63 (61%)
Individwi b'tibdil >1 log_{10} mill-linja bażi fl-RNA ta' HIV-1 fil-plażma	62 (58%)	71 (69%)

Tibdil mill-linja bażi fiċ-ċelluli CD4 (ċelluli/µl)	Medjan (n)	Medjan (n)
Il-Pazjenti Kollha	81 (79)	91 (85)

Spjegazzjoni: [1]GSS għal OBT: Punteġġ ta' Sensittività Ġenotipika għall-Aħjar kura fl-Isfond (Genotypic Sensitivity Score to Optimised Background). GSS inkiseb bl-użu tal-linji gwida ANRS 2007. [2]RD=F: Analiżi ta' mard li jfiġġ mill-ġdid jew kura li ma titkompliex li tfisser falliment li hija ekwivalenti għal TLOVR. FPV/RTV BID – Fosamprenavir mogħti flimkien ma' ritonavir darbtejn kuljum , LPV/RTV BID – Lopinavir / ritonavir mogħtijin darbtejn kuljum

Tabella 4 AAUCMB fil-Ġimgħa 48 skont il-punteġġ ta' sensittività ġenotipika għal OBT u r-reżistenza għal FPV/RTV fil-linja bażi

	Ġimgħa 48 AAUCMB (n)		
Punteġġ ta' Sensittività Ġenotipika għal OBT	**L-Individwi Kollha**	**Suxxettibbli għal FPV/RTV < 4 mutazzjonijiet mill-punteġġ**	**Reżistenti għal FPV/RTV ≥ 4 mutazzjonijiet mill-punteġġ**
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)
Il-pazjenti kollha	-1.53 (105)	-1.65 (89)	-0.85 (16)

Kif muri fit-tabella t'hawn fuq, kien hemm biss 16-il pazjent li kellhom virus reżistenti għal FPV/RTV fil-linja bażi skont il-punteġġ ANRS. Dejta minn dan in-numru żgħir analizzata aktar permezz ta' sottogruppi ta' GSS għandha tiġi interpretata b'kawtela.
M'hemmx tagħrif biżżejjed biex ikun jista' jiġi rakkomandat l-użu ta' fosamprenavir b'ritonavir f'pazjenti li kienu diġà fuq kura qawwija fil-passat.

<u>Pazjenti tfal u adolexxenti ta' età il-fuq minn 6 snin</u>

Il-pilloli u s-suspensjoni orali ta' fosamprenavir ma' ritonavir flimkien ma' NRTI kienu evalwati f'pazjenti tfal u adolexxenti li kienu ħadu kura u li qatt ma kienu ħadu kura ta' inibitur tal-protease. Il-benefiċċju f'dan il-grupp ħareġ primarjament minn studju APV29005, studju *open label* ta' 48 ġimgħa li jevalwa il-profili farmakokinetiċi, ta' sigurtà, u attività antivirali ta' fosamprenavir ma' ritonavir li ingħataw darbtejn kuljum lil pazjenti ta' bejn is-2 u t-18 il-sena bi u mingħajr esperjenza ta' inibitur tal-protease. Ir-riżultati fuq 48 ġimgħa ta' kura huma pprovduti hawn taħt.

APV29005 irreġistra 30 pazjent bejn is-6 u l-11 il-sena (li l-maġġoranza tagħhom ġew trattati b'fosamprenavir/ritonavir 18/3mg/kg darbtejn kuljum jew bis-sistema ta' kura ta'pilloli ta' l-adulti) u 40 pazjent bejn it-12 u t-18 il-sena (li l-maġġoranza tagħhom ġew trattati b'sistema ta' kura ta' pilloli ta' l-adulti).

Tabella 5 Karatteristiċi tal-Linja Bażi u Riżultati tal-Effikaċja f'Ġimgħa 48 fil-Popolazzjoni ta' APV29005 ITT(E)

	Pazjenti ta' età minn 6 sa 11 N=30	Patients ta' età 12 sa 18 N=40

Karatteristiċi tal-Linja Bażi		
Status ART/PI, n (%)		
Mingħajr esperjenza ART	2 (7)	14 (35)
B'esperjenza ART, mingħajr esperjenza PI	8 (27)	12 (30)
B'esperjenza PI	20 (67)	14 (35)
Tul medjan ta' espożizzjoni ART preċedenti, ġimgħat		
NRTI	386	409
PI	253	209
Kopji medjani ta' log10 RNA tal-HIV-1 fil-plasma/mL	4.6 (n=29)	4.7
>100,000 kopja/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Ċelloli CD4 medjani/µl	470	250
Għadd CD4 < 350 ċelluli/µl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Riżultati tal-Effikaċja		
Pazjenti bi plasma HIV-1 RNA <400 kopji/ml, Analiżi snapshot	16 (53%)	25 (63%)
Bidla medjana mil-linja bażi f'ċelluli CD4 (ċelluli/µl), analiżi osservata	210 (n=21)	140 (n=35)

Din l-informazzjoni kienet aktar sostanzjata mill-istudju ta' sapport APV20003; madankollu kienet użata sistema ta' dożaġġ differenti minn dik ta' l-istudju APV29005.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara li jingħata mill-ħalq, fosamprenavir jiġi idrolizzat malajr u kważi kompletament f'amprenavir u fosfat inorganiku qabel ma jasal fiċ-ċirkolazzjoni sistemika. Il-konverżjoni ta' fosamprenavir għal amprenavir tidher li sseħħ primarjament fl-epitilju ta' l-intestin.

Il-kwalitajiet farmakokinetiċi ta' amprenavir wara li jkun ingħata flimkien ma' Telzir b'ritonavir ġew valutati f'persuni adulti b'saħħithom u f'pazjenti bl-infezzjoni HIV u l-ebda differenzi sostanzjali ma' ġew osservati bejn dawn iż-żewġ gruppi.

Il-formulazzjonijiet ta' pilloli u suspensjoni orali Telzir, meħudin waqt sawma, ipproduċew valuri ekwivalenti ta' AUC_{∞} ta' amprenavir fil-plażma u l-formulazzjoni ta' suspensjoni orali ta' Telzir ipproduċiet 14% aktar ta' C_{max} ta' amprenavir fil-plażma meta mqabbla mal-formulazzjoni ta' pillola mill-ħalq.

Assorbiment

Wara li tittieħed doża waħda ta' fosamprenavir, l-ogħla konċentrazzjonijiet ta' amprenavir fil-plażma iseħħu wara xi sagħtejn li tingħata. Il-valuri AUC ta' fosamprenavir ġeneralment huma inqas minn 1% ta' dawk osservati minn amprenavir. Il-bijodisponibiltà assoluta ta' fosamprenavir fil-bniedem għad ma ġietx stabbilita.

Wara t-teħid mill-ħalq ta' dożi multipli ekwivalenti ta' fosamprenavir u amprenavir, ġew osservati valuri komparabbli ta' AUC ta'amprenavir; madankollu, il-valuri C_{max} kienu madwar 30% aktar baxxi u l-valuri C_{min} kienu madwar 28% ogħla b'fosamprenavir.

L-għoti ta' ritonavir flimkien ma' fosamprenavir żied l-AUC ta' amprenavir fil-plażma b'madwar darbtejn aktar u s-$C_{\tau,ss}$ tal-plażma minn 4- sa 6-darbiet aktar, meta mqabbel mal-valuri miksuba meta fosamprenavir ingħata waħdu.

Wara t-teħid mill-ħalq ta' dożi multipli ta' 700 mg fosamprenavir ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum, amprenavir ġie assorbit malajr ma' l-ogħla konċentrazzjoni (C_{max}) ta' medja ġeometrika (95% CI) fl-istat fiss ta' amprenavir fil-plażma ta' 6.08(5.38-6.86) µg/ml li jkun hemm madwar 1.5 (0.75-

5.0) sigħat wara t-teħid tad-doża (t_{max}). Il-konċentrazzjoni medja fl-istat fiss ta' amprenavir fil-plażma fl-aktar livell baxx kienet 2.12 (1.77-2.54) µg/ml u $AUC_{0\text{-tau}}$ kienet 39.6 (34.5-45.3) h*µg/ml.

It-teħid ta' amprenavir fil-formolazzjoni ta' pillola fi stat mitmugħ (ikla standardised b'ħafna xaħam: 967 kcal, 67 gramma ta' xaħam, 33 gramma proteina, 58 gramma karboidrati) ma' bidilx il-farmakokinetiċi ta' amprenavir fil-plażma (C_{max}, T_{max} jew $AUC_{0\text{-}\infty}$) meta mqabbel ma' t-teħid ta' din il-formolazzjoni fi stat sajjem. Il-pilloli Telzir jistgħu jittieħdu bla konsiderazzjoni għall-ikel.

It-teħid ta' amprenavir ma' meraq tal-grejpfrut ma ġiex assoċjat ma' xi tibdil kliniku sostanzjali fil-farmakokinetiċi ta' amprenavir fil-plażma.

Distribuzzjoni

Jidher li l-volum tad-distribuzzjoni ta' amprenavir wara li jittieħed Telzir, huwa ta' madwar 430 1(6 1/kg jekk tieħu piż ta' ġisem ta' 70 kg), li jissuġġerixxi li l-volum tad-distribuzzjoni huwa kbir, b'amprenavir jippenetra liberament fit-tessuti tal-ġisem lil hinn sewwa miċ-ċirkolazzjoni sistemika. Dan il-valur jonqos b'madwar 40% meta Telzir jingħata flimkien ma' ritonavir, x'aktarx minħabba żieda fil-bijodisponibiltà ta' amprenavir.

Fi studji *in vitro,* il-kwantità ta' amprenavir li teħel mal-proteini hija ta' madwar 90%. Din tkun imwaħħla l-biċċa l-kbira ma' l-alpha-1-acid glycoprotein (AAG) u ma' l-albumina, iżda għandha iżjed affinità għal AAG. Ġie muri li l-konċentrazzjoni ta' AAG naqset waqt kura b'mediċini antiretrovirali. Dan it-tibdil iġib miegħu tnaqqis fil-konċentrazzjoni totali tas-sustanza attiva fil-plażma, iżda x'aktarx li l-kwantità ta' amprenavir mhux imwaħħal, li hija l-parti attiva, ma tinbidilx.

Il-penetrazzjoni ta' amprenavir fis-CSF fil-bniedem hi ftit li xejn. Jidher li amprenavir jidħol fis-semen, għalkemm il-konċentrazzjonijiet fis-semen huma inqas mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Fosamprenavir jiġi idrolizzat malajr u kważi kompletament f'amprenavir u fosfat inorganiku waqt li jkun qed jiġi assorbit mill-epitelju ta' l-intestin, wara li jittieħed mill-ħalq. Amprenavir hu primarjament metabolizzat mill-fwied b'inqas minn 1% jitneħħa bla ma' jinbidel fl-awrina. Ir-rotta ewlenija tal-metaboliżmu hi permezz ta' l-enzima ċitokromju P450 3A4. Il-metaboliżmu ta' amprenavir hu impedit b'ritonavir, permezz ta' l-impeditur CYP3A4, u dan jirriżulta f'konċentrazzjonijiet ogħla ta' amprenavir fil-plażma. Barra minn hekk amprenavir huwa wkoll impeditur għall-enzima CYP3A4, għalkemm inqas minn ritonavir. Għalhekk prodotti mediċinali li huma indjusers, jew huma impedituri jew substrati ta' CYP3A4 għandhom jintużaw b'prekawzjoni meta jingħataw flimkien ma' Telzir b'ritonavir (ara t-taqsimiet 4.3 u 4.5)

Eliminazzjoni

Wara li jingħata Telzir, il-*half-life* ta' amprenavir hi ta' 7.7 sigħat. Meta Telzir jingħata flimkien ma' ritonavir, il-*half-life* ta' amprenavir tiżdied għal 15 – 23-il siegħa. Ir-rotta ewlenija ta' mnejn jiġi eliminat amprenavir hi permezz ta' metaboliżmu fil-fwied u l-ammont mhux metabolizzat li jispiċċa fl-awrina huwa ta' inqas minn 1% u fil-purgar ma jkun hemm kważi xejn. Il-metaboliti fl-awrina jagħmlu tajjeb għal madwar 14% tad-doża ta' amprenavir li tkun ingħatat, u għal madwar 75% fil-purgar.

Popolazzjonijiet speċjali

Pedjatriċi

Fi studju kliniku fuq il-farmakokinetika ta' fosamprenavir f'pazjenti pedjatriċi, 8 suġġetti minn 12 sa 18 il-sena irċevew id-doża standard għall-kbar ta' 700mg darbtejn kuljum għal pilloli ta ' fosamprenavir (ma' ritonavir 100mg darbtejn kuljum). Meta mqabbla ma' popolazzjoni adulta li fil-passat kienet qed tieħu fosamprenavir / ritonavir 700mg / 100mg darbtejn kuljum, suġġetti ta' bejn it-

12 u t-18 il-sena kellhom valuri ta' AUC ta' APV aktar baxx fil-plażma b'20% (0-24), C_{max} aktar baxx bi 23% u C_{min} aktar baxx b'20%. Tfal ta' bejn is-6 u l-11 il-sena (n=9) li kienu qed jieħdu fosamprenavir / ritonavir 18 / 3 mg/kg darbtejn kuljum kellhom valuri ta' AUC (0-24) aktar għolja b'26% u valuri simili għal C_{max} u C_{min} meta mqabbla ma' popolazzjoni adulta li fil-passat kienet qed tieħu fosamprenavir / ritonavir 700 / 100 mg darbtejn kuljum.

APV20002 huwa studju *open label,* Fażi II ta' 48 ġimgħa iddisinjat biex jevalwa il-farmakokinetika, sigurtà, tolleranza u attività antivirali ta' fosamprenavir bi jew mingħajr ritonavir f'suġġetti pedjatriċi minn 4 ġimgħat sa <sentejn. Meta mqabbla ma' popolazzjoni adulta li fil-passat ħadu fosamprenavir ma' ritonavir 700mg / 100mg darbtejn kuljum, grupp sekondarju ta' ħames suġġetti pedjatriċi ta' bejn is-6 u <24 xahar li ħadu fosamprenavir / ritonavir 45/7 mg/kg darbtejn kuljum urew li għalkemm kien hemm żieda ta' bejn wieħed u ieħor 5 darbiet fid-doża ta' fosamprenavir u ritonavir fuq bażi ta' mg/kg, l-AUC $(0-\tau)$ ta' amprenavir fil-plażma kien bejn wieħed u ieħor 48% aktar baxx, C_{max} 26% aktar baxx u $C\tau$ 29% aktar baxx f'suġġetti pedjatriċi. Ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet fuq dożaġġ fiż-żgħar ħafna (tfal <sentejn) u Telzir ma ritonavir m'huwiex rakkomandat għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

Anzjani

Il-farmakokinetiċi ta' fosamprenavir ma' ġewx studjati f'pazjenti li l-età tagħhom hija minn 65 sena 'l fuq.

Indeboliment tal-kliewi

Ma sarux studji partikolari fuq nies li għandhom indeboliment tal-kliewi. Inqas minn 1% tad-doża terapewtika ta' amprenavir tispiċċa fl-awrina mingħajr ma tinbidel. Anke t-tneħħija ta' ritonavir mill-kliewi hi żgħira ħafna; għalhekk l-impatt ta' l-indeboliment tal-kliewi fuq l-eliminazzjoni ta' amprenavir u ritonavir għandu jkun minimu.

Indeboliment tal-fwied

Fil-bniedem fosamprenavir jiġi mibdul f'amprenavir. Ir-rotta ewlenija tat-tneħħija ta' amprenavir u ritonavir hi l-metaboliżmu tal-fwied.

Il-farmakokinetiċi ta' amprenavir fil-plażma ġew evalwati fi studju ta' 14-il ġurnata b'doża ripetuta f'suġġetti adulti bl-infezzjoni HIV-1 u b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat jew sever li qegħdin jirċievu fosamprenavir flimkien ma' ritonavir u dawn ġew mqabbla ma' suġġetti simili b'funzjoni tal-fwied normali bħala kontroll.

F'suġġetti b'indeboliment tal-fwied ħafif (*Child-Pugh score* ta' 5-6), is-sistema ta' dożaġġ ta' fosamprenavir 700 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ritonavir 100mg bil-frekwenza tad-doża mnaqqsa għal darba kuljum waslet għal C_{max} ta' amprenavir ġol-plażma kemm kemm ogħla (17 %), għal AUC (0-12) ta' amprenavir ġol-plażma kemm kemm ogħla (22 %), għall-livell simili ta' C12 ta' amprenavir totali fil-plażma u livell ta' C12 ta' amprenavir mhux marbut fil-plażma ta' bejn wieħed u ieħor 117 % ogħla meta mqabbla ma' dawk ta' suġġetti b'funzjoni tal-fwied normali li qegħdin jirċievu s-sistema ta' dożaġġ standard ta' fosamprenavir / ritonavir 700 mg /100 mg darbtejn kuljum.

F'suġġetti b'indeboliment tal-fwied moderat (*Child-Pugh score* ta' 7-9), huwa stmat li doża mnaqqsa ta' fosamprenavir 450 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ritonavir 100mg bil-frekwenza tad-doża mnaqqsa għal darba kuljum twassal għal-livell simili ta' C_{max} u AUC (0-12) ta' amprenavir ġol-plażma, imma twassal għal-livell ta' C12 ta' amprenavir totali fil-plażma ta' bejn wieħed u ieħor 35% iżjed baxx u livell ta' C12 ta' amprenavir mhux marbut fil-plażma ta' bejn wieħed u ieħor 88 % ogħla min dik milqugħa f'suġġetti b'funzjoni tal-fwied normali li qed jirċievu s-sistema ta' dożaġġ standard ta' fosamprenavir / ritonavir 700 mg /100 mg darbtejn kuljum. Esponimenti mbassra huma bbażati fuq estrapolazzjoni minn dejta osservata wara l-għoti ta' fosamprenavir 300 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ritonavir 100 mg darba kuljum f'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied.

F'suġġetti b'indebboliment sever tal-fwied (Child-Pugh score ta' 10-13), doża mnaqqsa ta' fosamprenavir 300mg darbtejn kuljum bi frekwenza ta' dożaġġ ta' ritonavir imnaqqsa għal 100mg darba kuljum wassal 19% ta' amprenavir C_{max} anqas fil-plażma, 23% anqas AUC (0-12), u 38% anqas fil-valur ta' C12, imma valuri simili ta' C12 ta' amprenavir fil-plażma minn dawk f'suġġetti b'funzjoni normali tal-fwied li ħadu sistema ta' kura standard b'fosamprenavir ma' ritonavir 700mg / 100mg darbtejn kuljum. Minkejja li kien tnaqqis fil-frekwenza tad-doża ta' ritonavir, suġġetti b'indebboliment sever tal-fwied kellhom 64% ta' C_{max} ta' ritonavir aktar għoli, 40% AUC(0-24) aktar għoli, u 38% ta' C12 ta' ritonavir aktar għoli minn dak li ntlaħaq f'suġġetti b'funzjoni normali tal-fwied li kienu fuq sistema ta' kura standard ta' fosamprenavir ma' ritonavir ta' 700mg / 100mg darbtejn kuljum.,

Il-biċċa l-kbira ta' suġġetti b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat jew sever felħu għat-trattament b' fosamprenavir ma' ritonavir u dawn s-sistemi ta' trattament urew profil ta' effetti avversi u profil kiniku tal-laboratorju simili għal dawk f'studji li saru qabel f'suġġetti bl-infezzjoni HIV-1 b'funzjoni tal-fwied normali.

Tqala

Il-farmakokinetika ta' amprenavir (APV) ġiet studjata f'nisa tqal li kienu qed jirċievu FPV/RTV 700/100 mg darbtejn kuljum waqt it-tieni trimestru (n=6) jew it-tielet trimestru (n=9) jew wara t-twelid. L-esponiment għal APV kien 25-35 % aktar baxx waqt it-tqala. Il-valuri medji ġeometriċi ta' APV (95% CI) u ta' Ctau kienu 1.31 (0.97, 1.77), 1.34 (0.95, 1.89), u 2.03 (1.46, 2.83) µg/mL għat-tieni trimestru, it-tielet trimestru u wara t-twelid, rispettivament u fi ħdan il-medda ta' valuri f'pazjenti li ma kinux tqal fuq l-istess reġimens li kien fihom FPV/RTV.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

It-tossiċità kienet simili għal ta' amprenavir u seħħet f'livelli ta' esponiment ta' amprevanir fil-plażma inqas mill-esponiment tal-bniedem wara l-kura b'fosamprenavir flimkien ma' ritonavir skond id-doża rakkomandata.

Fi studji ripetuti tat-tossiċità tad-doża f'firien u klieb adulti, fosamprenavir wera evidenza ta' disturbi gastro-intestinali (żieda fil-bżieq, rimettar u purgar artab jew maħlul), u tibdil fil-fwied, (żieda fil-piż tal-fwied, attivitajiet aktar ta' enżimi tal-fwied fis-serum u tibdiliet mikroskopiċi, inkluża nekrosi ta' l-epatoċiti). It-tossiċità ma aggravatx meta annimali minorenni ingħataw l-istess kura bħal annimali adulti, imma d-data uriet rispons fid-doża aktar wieqfa.

Fi studji b'fosamprenavir dwar tossicità riproduttiva fil-firien, il-fertilità maskili ma ġietx affettwata. Fin-nisa, bid-doża għolja, kien hemm tnaqqis fil-piż tal-utru waqt it-tqala (0 sa 16 %) probabbilment minħabba tnaqqis fin-numru ta' corpora lutea u impjanti ovarji. F'firien u fniek tqal ma kienx hemm effetti sinifikanti fuq l-iżvilupp embrijo-fetali. Iżda, in-numru ta' aborti żdied. Fil-fniek, esponiment sistemiku għal dożi għolja kien biss ta' 0.3-il darba ta'l-esponiment tal-bniedem fl-ogħla dożi kliniċi u għalhekk it-tossiċità ta' waqt l-iżvilupp ta' fosamprenavir ma ġietx stabbilita għal kollox. F'firien li b'xi mod ħadu fosamprenavir qabel u wara t-twelid, iż-żgħar urew nuqqas ta' żvilupp fiżiku u funzjonali u kibru bil-mod. Iż-żgħar li baqgħu ħajjin naqsu. Barra minn hekk, deher ukoll nuqqas ta' siti ta' impjantazzjoni għal kull boton u tqala aktar fit-tul meta ż-żgħar tgħammru wara li mmaturaw.

Fosamprenavir ma nstabx li kien mutaġeniku jew ġenotossiku f'analiżi *in vitro* u *in vivo* ta' standard battery. Fi studji fit-tul dwar karċinoġeniċità b'fosamprenavir fi ġrieden u firien, kien hemm żidiet f'adenomi epatoċellulari u kanċer epatoċellulari fi ġrieden meta kienu esposti għall-livelli ekwivalenti għal 0.1 sa 0.3 darbiet dawk fi bnedmin li ħadu 700 mg ta' fosamprenavir u 100 mg ritonavir darbtejn kuljum, u żidiet f'adenomi epatoċellulari u adenomi follikulari tat-tirojde fi firien meta kienu esposti għall-livelli ekwivalenti għal 0.3 sa 0.6 darbiet dawk fi bnedmin li ħadu 700 mg ta'fosamprenavir u 100 mg ta' ritonavir darbtejn kuljum. Ma hijiex ċerta ir-rilevanza tas-sejbiet epatoċellulari f'kull animal gerriemi għall-bnedmin; madankollu m'hemm l-ebda evidenza minn studji kliniċi jew wara li jitqiegħed fis-suq li jissuġerixxi li dawn is-sejbiet fihom xi relevanza klinika. Studji b'dożi ripetuti ta' fosamprenavir fil-firien ipproduċew effetti konsistenti ma' induzzjoni ta' enżima tal-fwied, li

jippridisponi l-firien għal neoplażmi tat-tirojde. Il-potenzjal tumoriġeniku tat-tirojde huwa meqjus bħala speċifiku għall-ispeċi. Mhijiex magħrufa ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet. Fil-firien biss kien hemm żieda fl-iperplasija fiċ-ċelloli interstitial fl-irġiel li kienu esposti għal livelli ekwivalenti għal 0.5 darbiet dawk fil-bniedem, u żieda f'adenokarċinoma ta' l-endometriju ta' l-utru fin-nisa meta kienu esposti għall-livelli ekwivalenti għal 1.1 darbiet dawk fil-bniedem. L-inċidenza ta' sejbiet fl-endometriju kienu ftit aktar minn kontrolli fl-istess żmien, imma ġewwa l-limiti ta'sfond fi firien nisa. Ir-rilevanza ta' l-adenokarċinoma ta' l-endometriju ta' l-utru fil-bniedem hija nċerta; madankollu m'hemm l-ebda evidenza minn studi kliniċi jew wara li jitqiegħed fis-suq li tindika li dawn is-sejbiet huma klinikament sinifikanti.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Povidone K30
Magnesium stearate
Colloidal anhydrous silica

Kisja b'rita tal-pillola:
Hypromellose
Titanium dioxide (E 171)
Glycerol triacetate
Iron oxide aħmar (E 172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn kondizzjonijiet ta' ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexken tal-HDPE li jingħalqu b'tapp tal-polypropylene li ma jistax jinfetaħ minn tfal u li jkun fihom 60 pillola.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DENTATUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/04/282/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 ta' Lulju 2004
Data ta' tiġdid tal-awtorizzazzjoni: 15 ta' Mejju 2009.

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini http://www.ema.europa.eu

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Suspensjoni orali ta' 50 mg/ml Telzir

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' suspensjoni orali fih 50 mg ta' fosamprenavir bħala fosamprenavir calcium (ekwivalenti għal 43 mg ta' amprenavir)

Eċċipjenti b'effett magħruf:
Methyl parahydroxybenzoate (E218) 1.5 mg/ml
Propyl parahydroxybenzoate (E216) 0.2 mg/ml

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni orali

Il-kulur tas-suspensjoni jkun bejn abjad u offwajt.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Telzir flimkien ma' doża żgħira ta' ritonavir hu indikat fil-kura ta' adulti, adolexxenti u tfal ta' 6 snin u aktar, infettati bil-Virus ta' l-Immunodefiċjenza tal-Bniedem Tip 1 (HIV-1) flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra.

F'adulti li diġà ngħataw ammonti moderati ta' antiretrovirali, Telzir flimkien ma' doża żgħira ta' ritonavir ma weriex l-istess effikaċja ta' lopinavir / ritonavir. Ma sarux studji komparattivi fi tfal jew adolexxenti.

F'pazjenti li ngħataw kura qawwija minn qabel, l-użu ta' Telzir flimkien ma' doża żgħira ta' ritonavir ma ġiex studjat biżżejjed.

F'pazjenti li diġà ngħataw l-impeditur protease (PI) l-għażla ta' Telzir trid tkun ibbażata fuq it-testijiet tar-reżistenza għal virus ta' l-individwu, u l-kura li kien ingħata qabel (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Telzir għandu jingħata biss ma' doża żgħira ta' ritonavir bħala enħanser farmakokinetiku ta' amprenavir u flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħrajn. Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ritonavir għandu għalhekk jinqara bir-reqqa qabel tinbeda l-kura b'Telzir

It-terapija għandha tinbeda minn tabib li għandu esperjenza fil-qasam tal-kura ta' l-infezzjoni ta' HIV.

Fosamprenavir huwa pro-droga ta' amprenavir u m'għandux jingħata fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali oħra li jkun fihom amprenavir.

L-importanza li l-pazjenti kollha jsegwu eżatt ir-reġimen kif rakkomandat mit-tabib trid tiġi emfasizzata.

Għandha tiġi irrikkmandata l-kawtela jekk il-limiti tad-dożi ta' Telzir ma' ritonavir irrakkomandati hawn taħt jinqabżu (ara sezzjoni 4.4).

Is-suspensjoni ta' Telzir tingħata mill-ħalq.

Ħawwad il-flixkun sew għal 20 sekondi qabel titneħħa l-ewwel doża u 5 sekondi qabel kull doża li jmiss.

Telzir issibu wkoll bħala pilloli ta' 700mg miksijin b'rita.

Adulti

Fl- adulti is-suspensjoni orali **għandha** tittieħed **mingħajr** ikel fuq stonku vojt.

Jekk jogħġbok irreferi għat-tabella hawn taħt għar-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ fil-kbar.

Pazjenti pedjatriċi (mill-eta' ta' 6 snin)

F'pazjenti pedjatriċi, is-suspensjoni orali **għandha** tittieħed **ma'** l-ikel biex tgħin fit-togħma u biex jeħduha aktar (ara sezzjoni 5.2).

Is-suspensjoni orali ta' Telzir hija l-għażla rakkomandata għal dożaġġ l-aktar preċiż fit-tfal fuq bażi ta' piż tal-ġisem.

Jekk jogħġbok irreferi għat-tabella hawn taħt għar-rakkomandazzjonijiet tad-doża f'pazjenti pedjatriċi.

Ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet fuq id-doża għal tfal li jiżnu anqas minn 25 kg.

Tfal ta' anqas minn 6 snin
Telzir ma' ritonavir m'huwiex rakkomandat fi tfal taħt is-6 snin minħabba li m'hemmx informazzjoni biżżejjed fuq farmakokinetika, sigurtà u rispons antivirali (ara sezzjoni 5.2).

Rakkomandazzjonijiet għad-dożaġġ ta' Telzir ma' ritonavir

Eta'	Piż tal-ġisem	Doża ta' Telzir (DARBTEJN KULJUM)	Doża ta' Ritonavir (DARBTEJN KULJUM)
Adult (≥18 sena)		Pillola jew Suspensjoni orali 700mg (pillola 1 jew 14ml ta' suspensjoni) Suspensjoni orali għandha tittieħed **mingħajr** ikel	Kapsula jew Soluzzjoni 100mg
6-17-il sena	≥39 kg	Pillola jew Suspensjoni orali 700mg (pillola 1 tablet jew 14ml ta' suspensjoni) Suspensjoni orali għandha tittieħed **ma'** l-ikel	Kapsula jew Soluzzjoni 100mg
	33-38 kg	Suspensjoni orali 18mg/kg (0.36 ml/kg); massimu ta' 700 mg jew 14 ml Suspensjoni orali għandha tittieħed **ma'** l-ikel	Kapsula jew Soluzzjoni 100mg
	25-32 kg	Suspensjoni orali 18mg/kg (0.36 ml/kg) Suspensjoni orali għandha tittieħed **ma'** l-ikel	Soluzzjoni 3mg/kg
	<25 kg	L-ebda rakkomandazzjonijiet fuq id-doża	
<6 snin		Mhux rakkomandat	

<u>Anzjani ('l fuq minn 65 sena)</u>

Il-farmakokinetiċi ta' fosamprenavir ma ġewx studjati f'dan il-grupp ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet f'dan il-grupp ta' pazjenti.

<u>Indeboliment tal-kliewi</u>

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża għal pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Id-doża rakkomandata għall-adulti b'indeboliment tal-fwied ħafif (*Child-Pugh score*: 5-6) hija ta' 700 mg fosamprenavir darbtejn kuljum ma' 100 mg ritonavir **darba** kuljum.

Id-doża rakkomandata għall-adulti b'indeboliment tal-fwied moderat (*Child-Pugh score*: 7-9) hija ta' 450 mg fosamprenavir (i.e. 9ml ta' suspensjoni orali ta' Telzir) darbtejn kuljum ma' 100 mg ritonavir **darba** kuljum. Din id-doża aġġustata ma ġietx evalwata fi studju kliniku u ġiet derivata minn estrapolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Għal adulti b'indeboliment sever tal-fwied (*Child-Pugh score:* 10-15): fosamprenavir għandu jintuża b'kawtela u f'dożi mnaqqsa ta' 300mg fosamprenavir darbtejn kuljum ma' 100mg ritonavir **darba** kuljum.

Kollox ma' kollox, anki b'dawn l-aġġustamenti fid-doża għal adulti b'indeboliment tal-fwied, xi pazjenti jista' jkollhom konċentrazzjonijiet aktar għolja jew baxxi ta' amprenavir jew/u ritonavir fil-plażma milli mistenni meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied, minħabba varjeta' akbar bejn pazjent u ieħor (ara sezzjoni 5.2), għalhekk huwa indikat monitoraġġ mill-qrib tar-rispons tas-sigurta' u viroloġika.

F'din il-popalazzjoni ta' pazjenti, is-suspensjoni orali **għandha** tittieħed bi jew **mingħajr** ikel u fuq stonku vojt.

Ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet ta' doża għal tfal u adolexxenti b'indebboliment tal-fwied billi ma sarux studji f'dawn il-gruppi ta' eta'

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal fosamprenavir, amprenavir, jew ritonavir, jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Telzir m'għandux jingħata fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali b'therapeutic windows dojoq li huma sottostrati (*substrates*)ta' cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), eż. alfuzosin, amiodarone, astemizole, bepridil, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, pimozide, quetiapine, quinidine, terfenadine midazolam mill-ħalq (għal kawtela meta midazolam jingħata ġol-vini ara sezzjoni 4.5), triazolam mill-ħalq, sildenafil użat għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterja pulmonari (għall-użu ta' sildenafil f'pazjenti b'disfunzjoni erettili, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

L-għoti ta' paritaprevir flimkien ma' fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) huwa kontroindikat minħabba żidiet mistennija tal-esponiment ta' paritaprevir u n-nuqqas ta' dejta klinika li tivvaluta d-daqs ta' din iż-żieda (ara sezzjoni 4.5).

L-użu fl-istess ħin ta' Telzir ma' simvastatin jew lovastatin huwa kontraindikat minħabba żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' lovastatin u simvastatin fil-plażma li jistgħu jżidu r-riskju ta' mijopatija, inkluż rabdomajoliżi (ara sezzjoni 4.5).

Telzir ma'ritonavir m'għandhomx jingħataw fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali b'therapeutic windows dojoq li jiddependu ħafna mill-metaboliżmu ta' CYP2D6, e.ż. flecainide u propafenone (ara sezzjoni 4.5).

Il-kumbinazzjoni ta' rifampicin u Telzir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.5).

Preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*) m'għandhomx jintużaw fl-istess waqt li qed jintuża Telzir minħabba r-riskju ta' tnaqqis fil-konċentrazzjoni fil-plażma u fl-effetti klinici mnaqqsa ta' amprenavir (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Filwaqt li trażżin virali effettiv b'terapija antiretrovirali ntwera li jnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trasmissjoni sesswali, riskju residwu ma jistax jiġi eskluż. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet skont linji gwida nazzjonali sabiex tiġi pprevenuta trasmissjoni.

Il-pazjenti għandhom jigu mgħarrfa li kura b'Telzir, jew kull xorta ta' terapija antiretrovirali li teżisti bħalissa, ma jfejjaqx l-HIV u li xorta waħda jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u komplikazzjonijiet oħra marbuta ma' l-HIV.

Fosamprenavir fih nofs li tikkonsisti f'sulphonamide. Il-potenzjal ta' cross-sensitivity bejn prodotti mediċinali tal-klassi tas-sulphonamides u fosamprenavir mhux magħruf. Fi studji pivotali dwar Telzir, f'pazjenti li qed jieħdu fosamprenavir ma'ritonavir ma ma kien hemm l-ebda evidenza ta' riskju akbar ta' raxx f'pazjenti b'passat ta' allergiji għas-sulphonamides meta mqabbla ma' dawk li ma kellhomx allerġiji għas-sulphonamides. Madankollu, Telzir għandu jintuża b'prekawzjoni f'pazjenti magħrufa li jsofru minn allerġija għas-sulphonamides.

Is-suspensjoni orali Telzir fiha propyl u methyl parahydroxybenzoate. Dawn il-prodotti jistgħu jikkaġunaw reazzjoni allerġika f'xi individwi. Din ir-reazzjoni tista' ma sseħħx mill-ewwel.

L-użu ta' Telzir 700mg darbtejn kuljum ma' ritonavir f'dożi akbar minn 100mg darbtejn kuljum ma ġiex evalwat klinikament. L-użu ta' doża akbar ta' ritonavir jista' jkollha effett fuq is-sigurtà ta' din it-terapija kombinata u għalhekk dan mhux rakkomandat.

Mard tal-Fwied

Telzir flimkien ma' ritonavir għandu jintuża b'prekawzjoni u b'doża mnaqqsa f'adulti b'mard tal-fwied ħafif, moderat jew sever (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti b' l-epatite B jew C kronika u li jingħataw terapija antiretrovirali kombinata jinsabu f'riskju akbar li jsofru minn reazzjonijiet epatiċi severi u li jistgħu jkunu fatali. Fil-każ ta' terapija anti-retrovirali kombinata għall-epatite B jew C, wieħed għandu dejjem jikkonsulta mas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Pazjenti li jkollhom fwied diġà ma jaħdimx normali, inkluża l-epatite attiva u kronika, ibatu minn rata aktar frekwenti ta' abnormalità fil-funzjoni tal-fwied meta jirċievu terapija kombinata antiretrovirali u għalhekk għandhom jinżammu taħt osservazzjoni kif isir issoltu f'dawn il-każijiet. Jekk ikun hemm evidenza li juru li l-mard tal-fwied mar għall-agħar, wieħed għandu jikkunsidra jwaqqafx it-terapija għal ftit taż-żmien jew anke għal kollox.

Prodotti mediċinali – interazzjonijiet

L-użu ta' Telzir fl-istess ħin ma' halofantrine jew lidocaine (sistemiku) mhux rakkomandat.

Impedituri ta' PDE5 użati għall-kura ta' disfunzjoni erettili: L-użu ta' Telzir fl-istess ħin ma' impedituri PDE5 (eż. sildenafil, tadalafil, vardenafil) mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).
L-għoti ta' Telzir u doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' dawn il-prodotti mediċinali huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet tagħhom b'mod sostanzjali u jista' jwassal għal każijiet avversi marbuta mal-impedituri PDE5 bħal ma huma pressjoni baxxa, tibdil fil-vista u prijapiżmu (ara sezzjoni 4.5).
Innota li l-għoti ta' Telzir u doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' sildenafil użat għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmuni huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

Tnaqqis ta' mill-anqas 75% tad-doża ta' rifabutin huwa rakkomandat meta jittieħed ma' Telzir flimkien ma' ritonavir. Jista' jkun hemm il-bżonn ta' aktar tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.5).

Minħabba li jista jkun hemm riskju akbar li jogħlew il-livelli tat-transaminase fil-fwied u l-livelli ormonali jistgħu jinbidlu meta fosamprenavir, ritonavir u kontraċettivi li jittieħdu mill-ħalq jingħataw

flimkien, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali huma rakkomandati għal nisa li jistgħu joħorġu tqal (ara sezzjoni 4.5).

Ma hemm l-ebda data fuq fosamprenavir u ritonavir meta jingħataw flimkien ma' estrogeni jew progestogeni meta dawn jintużaw bħala terapija ta' sostituzzjoni ta' l-ormoni. Għada ma ġietx stabbilita l-effikaċja u s-sigurtà ta' dawn it-terapiji ma' fosamprenavir u ritonavir

Mediċini anti-konvulsivi (carbamazepine, phenobarbital) għandhom jintużaw b'prekawzjoni. Telzir jista' jkun inqas effettiv minħabba tnaqqis tal-konċentrazzjonijiet ta' amprenavir fil-plażma f'pazjenti li jkunu qed jieħdu dawn il-mediċini fl-istess ħin (ara sezzjoni 4.5).

Monitoraġġ ta' konċentrazzjonijiet terapewtiċi hu rakkomandat għal meta prodotti mediċinali immunosuppressivi (cyclosporine, tacrolimus, rapamycin) jittieħdu flimkien ma' Telzir (ara sezzjoni 4.5).

Monitoraġġ ta' konċentrazzjonijiet terapewtiċi hu rakkomandat għal meta antidepressanti triċikliċi (e.g desipramine u nortriptyline) jittieħdu flimkien ma' Telzir (ara sezzjoni 4.5).

Meta warfarin u antikoagulanti oħra li jittieħdu mill-ħalq jingħataw flimkien ma' Telzir hu rakkomandat monitoraġġ aktar strett ta' l-INR (Proporzjon Internazzjonali Normalizzat) (ara sezzjoni 4.5).

L-użu ta' Telzir flimkien ma' ritonavir u fluticasone jew glukokortikojdi oħra li huma mmetabolizzati minn CYP3A4 mhuhiex rakkomandat sakemm il-benefiċċju potenzjali tal-kura ma tkunx akbar mir-riskju ta' effetti tal-kortikojde fiċ-cirkulazzjoni, bħas-sindromu ta' Cushing u trażżin tal-glandola adrenali (ara sezzjoni 4.5)

Inibituri tal-protease tal-virus tal-Epatite Ċ (HCV): L-għoti ta' fosamprenavir flimkien ma' ritonavir u l-inibitur tal-protease ta' HCV telaprevir jew boceprevir jista' jwassal għal livelli sottoterapewtiċi ta' fosamprenavir kif ukoll ta' telaprevir jew boceprevir, rispettivament. Għalhekk, l-għoti ta' Telzir flimkien ma' dawn l-inibituri tal-protease ta' HCV mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Antivirali li Jaġixxu Direattament tal-virus tal-Epatite Ċ (HCV): Meta l-mediċini antivirali li jaġixxu direttament (DAA) tal-virus tal-epatite Ċ, li huma metabolizzati minn CYP3A4 jew huma indutturi/inibituri ta' CYP3A4, jingħataw flimkien ma' fosamprenavir/ritonavir, huwa mistenni tibdil fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma tal-mediċini minħabba l-inibizzjoni jew l-induzzjoni tal-attività tal-enzima CYP3A4 (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5)

Raxx/reazzjonijiet fil-ġilda

Il-maġġoranza ta' pazjenti b'raxx ħafif jew moderat jistgħu jibqgħu jieħdu Telzir. Anti-istamini indikati (eż. cetirizine dihydrochloride) jistgħu jnaqqsu l-ħakk u jħaffu l-proċess biex jgħaddi r-raxx. Reazzjonijiet fil-ġilda severi u li jipperikolaw il-ħajja, inkluża s-sindromu Stevens-Johnson, ġew rappurtati f'inqas minn 1% ta' pazjenti li ħadu sehem fil-programm ta' żvilupp kliniku. Telzir għandu jitwaqqaf għal kollox f'każ ta' raxx severi, jew f'każ ta' raxx b'intensità moderata b'sintomi sistemiċi jew mukużi (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti bl-emofilja

Kien hemm xi rapporti ta' żieda fil-fsada inklużi ematomi spontanji u emartrożi fil-ġilda ta' pazjenti bl-emofilja tat-tipi A u B fuq kura ta' impedituri protease (PIs). Xi pazjenti kellhom il-bżonn li li jingħataw fattur VIII. F'iżjed minn nofs il-każi rappurtati, il-kura b'impedituri protease tkompliet, jew reġgħat inbdiet wara li kienet twaqqfet. Relazzjoni kawżali kienet suġġerita, għalkemm il-mekkaniżmu ta' l-azzjoni ma kienx iċċarat. Pazjenti bl-emofilja għandhom għalhekk jiġu nfurmati bil-possibiltà ta' żieda fil-fsada.

Parametri tal-piż u metaboliċi

Żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glucose fid-demm tista' sseħħ matul terapija antiretrovirali. Tibdil bħal dan jista' jkun parzjalment relatat ma' kontroll tal-marda u mal-istil tal-ħajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza għal effett ta' kura, filwaqt li għal gwadann fil-piż ma hemm ebda evidenza b'saħħitha li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glucose fid-demm, issir referenza għal linji gwida ta' kuri tal-HIV stabbiliti. Distrubi fil-lipidi għandhom jiġu ġestiti skont kif ikun klinikament xieraq.

Sindromu tar-Reattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV b'deffiċjenza aeveri fl-immunità fiż-żmien li tkun bdiet it-terapija antiretrovirali konġunt (TARK), jista jkun hemm reazzjoni nfjammatorja għal mikrobi asintomatiċi jew mikrobi opportunistiċi residwali li jwasslu għal kundizzjonijiet kliniċi serji, jew sintomi li jmorru għall-agħar. Dawn ir-reazzjonijiet tipikament ġew osservati fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu tat-TARK. Eżempji relevanti jinkludu retinite minħabba cytomegalovirus, infezzjonijiet bil-mycobacterium mifruxa jew lokalizzati u pnemojnja bi *Pneumocystis carinii.* Kull sintomu ta' nfjammazzjoni għandu jiġi vvalutat u fejn neċessarju tinbeda l-kura. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ukoll kienu rrappurtati li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni immuni mill-ġdid; madankollu, il-ħin irrappurtat sal-bidu huwa aktar varjabbli jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tal-kura.

Ostejonekrożi

Għalkemm il-kawża tista' tkun minħabba ħafna fatturi, (li jinkludu l-użu ta' kortikosterojdi, il-konsum ta' alkoħol, trażżin severi fl-immunita', indiċi tal-massa tal-ġisem għoli), każijet ta' nekrożi fl-għadam instab li huwa partikolarment aktar komuni f'pazjenti b'HIVavvanzat u/jew esponiment għal CART fit-tul. Il-pazjenti għandhom ifittxu parir mediku jekk iħossu xi uġigħ jew *egħbusija* fil-ġogi jew isibuha diffiċli biex jiċċaqilqu.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Meta fosamprenavir u ritonavir jingħataw flimkien, il-profil ta' interazzjoni metabolika tad-droga ta' ritonavir jista' jkun predominanti għaliex ritonavir hu impeditur CYP3A4 aktar potenti. L-informazzjoni kollha ta' preskrizzjoni għal ritonavir għandha għalhekk tinqara sew qabel tinbeda t-terapija ta' Telzir ma' ritonavir. Ritonavir jinibixxi wkoll CYP2D6 imma mhux daqs CYP3A4. Ritonavir jinduċiCYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 u glucuronosyl transferase.

Barra hekk, kemm amprenavir, il-metabolitattiv ta' fosamprenavir, u kemm ritonavir huma primarjament metabolizzati fil-fwied b' CYP3A4. Għalhekk, kull prodott mediċinali li juża wkoll dan il-passaġġ metaboliku jew jibdel l-attività CYP3A4 jista' jibdel il-farmakokinetiċi ta' amprenavir u ritonavir. Hekk ukoll meta fosamprenavir jingħata ma' ritonavir jista' jġib tibdil fil-farmakokinetiċi ta' sustanzi attivi oħra li jużaw dan il-passaġġ metaboliku.

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

Sakemm mhux dikjarat mod ieħor, l-istudji msemmija fid-dettal hawn taħt sasru bid-doża rakkomandata ta' fosamprenavir/ritonavir (i.e. 700mg/100mg darbtejn kuljum), u l-interazzjoni kienet assessjata taħt kondizzjonijiet fi stat stabbli fejn il-mediċini ittieħdu minn 10 sa 21 ġurnata.

Mediċini skond l-Erja Terapewtika	**Interazzjoni** **Bidla fil-medja ġeometrika (%)** **(Mekkaniżmu possibbli)**	**Rakkommandazzjoni dwar tehid flimkien**
PRODOTTI MEDIĊINALI ANTI-RETROVIRALI *Inibituri ta' reverse transcriptase mhux nukleosidi:*		
Efavirenz 600 mg darba kuljum	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti osservata.	Ma kienx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Etravirine (Studju li sar fi 8 pazjenti)	Amprenavir AUC ↑ 69% Amprenavir C_{min}↑ 77% Amprenavir C_{max}↑ 62% Etravirine AUC ↔[a] Etravirine C_{min}↔[a] Etravirine C_{max}↔[a] [a] Tqabbil ibbażat fuq kontroll fil-passat.	Jista' jku hemm bżonn tnaqqis fid-doża b'Telzir (bl-użu ta' sospensjoni orali).
Nevirapine 200 mg darbtejn kuljum	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti osservata.	Ma kienx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Inibituri ta' reverse transcriptase nukleosidi/nukleotidi:		
Abacavir **Lamivudine** **Zidovudine** Studju li sar b'amprenavir. L-ebda studji ta' interazzoni ta' mediċina FPV/RTV.	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti mistennija.	Ma kienx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża..
Pillola li timgħad ta' Didanosine L-ebda studji ta' interazzjoni fuq mediċini.	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti mistennija.	Ma kienx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża.(ara Antiaċidi).
Didanosine gastro-resistant capsule L-ebda studji ta' interazzjoni fuq mediċini.	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti mistennija.	Ma kienx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża.

Tenofovir 300 mg darba kuljum	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti osservata.	Ma kienx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża.

Inibituri protease: Skond gwidi kurrenti ta' kura, terapija doppja b'inibituri ta' protease ġeneralment ma hijiex rakkomandata		
Lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg darbtejn kuljum **Lopinavir / ritonavir** 533 mg/133 mg darbtejn kuljum (Telzir 1400 mg darbtejn kuljum)	Lopinavir: C_{max}↑ 30% Lopinavir: AUC ↑ 37% Lopinavir: C_{min} ↑ 52% Amprenavir: C_{max} ↓ 58% Amprenavir: AUC ↓ 63% Amprenavir: C_{min} ↓ 65% Lopinavir: C_{max} ↔* Lopinavir: AUC ↔* Lopinavir: C_{min} ↔* * meta mqabbla ma' lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mgdartbejn kuljum Amprenavir: C_{max} ↓ 13%* Amprenavir: AUC ↓ 26%* Amprenavir: C_{min} ↓ 42 %* * meta mqabbla ma' fosamprenavir / ritonavir 700 mg/100 mg darbtejn kuljum (Induzzjoni/inibizzjoni CYP3A4 mħallta, induzzjoni Pgp)	Mhuwiex rakkomandat l-użu flimkien.
Indinavir **Saquinavir** **Nelfinavir** L-ebda studi ta' interazzjoni ta' mediċina.		Ma jistgħux jingħataw rakkomandazzjonijiet fuq doża.

Atazanavir 300 mg darba kuljum	Atazanavir: C_{max} ↓ 24%* Atazanavir: AUC↓ 22%* Atazanavir: C_{min}↔* *mqabbla ma' atazanavir/ ritonavir 300 mg/ 100 mg darba kuljum Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	Ma hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Inibituri ta' integrase		
Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum	<u>Stat ta' sawm</u> Amprenavir : C_{max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{min} ↓ 19% (-42%; +13%) Raltegravir: C_{max} ↓ 51% (-75%; -3%) AUC ↓ 55% (-76%; -16%) C_{min} ↓ 36 % (-57%; -3%) <u>Stat mitmugħ</u> Amprenavir: C_{max} ↓25% (-41%; -4%) AUC ↓25% (-42%; -3%) C_{min} ↓ 33% (-50%; -10%) Raltegravir: C_{max} ↓56% (-70%; -34%) AUC ↓54% (-66%; -37%) C_{min} ↓ 54 % (-74%; -18%)	L-użu tagħhom flimkien mhux irrakkomandat. Tnaqqis sinifikanti fl-esponiment u fis-Cmin osservat kemm għal amprenavir kif ukoll għal raltegravir (speċjalment fl-istat mitmugħ) jista' jwassal għal falliment viroloġiku fil-pazjenti.
Dolutegravir 50 mg darba kuljum	<u>Dolutegravir</u> C_{max} ↓ 24% AUC ↓ 35% $C\tau$ ↓ 49% Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	Ma huwa irrakkomandat l-ebda aġġustament fid-dożaġġ ta' fosamprenavir jew dolutegravir abbażi tar-relazzjonijiet tar-rispons għall-espożizzjoni osservati ta' dejta klinika. Hija meħtieġa kawtela u huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta dawn il-kombinazzjonijiet jingħataw f'pazjenti reżistenti għall-inibitur integrase.
Antagonisti tar-riċettur CCR5		

Maraviroc 300 mg darbtejn kuljum	Maraviroc: AUC_{12} ↑ 2.49 Maraviroc: C_{max}↑ 1.52 Maraviroc: C_{12} ↑ 4.74 Amprenavir: AUC_{12} ↓ 0.65 Amprenavir: C_{max} ↓ 0.66 Amprenavir: C_{12} ↓ 0.64 Ritonavir AUC_{12} ↓ 0.66 Ritonavir C_{max} ↓ 0.61 Ritonavir C_{12} ↔ 0.86	Użu flimkien mhux irrakkomandat. Tnaqqis sinifikanti osservat f'C_{min} ta' amprenavir jista' jwassal għal falliment viroloġiku fil-pazjenti.
Prodotti mediċinali kontra l-virus tal-epatite Ċ		
Telaprevir *(Dejta PK minn informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' telaprevir)*	Amprenavir ↓ AUC 0.53 (0.49-0.58) C_{max} 0.65 (0.59-0.70) C_{min} 0.44 (0.40-0.50) Telaprevir ↓ AUC 0.68 (0.63-0.72) C_{max} 0.67 (0.63-0.71) C_{min} 0.70 (0.64-0.77) Mekkaniżmu mhux magħruf.	Mhux irrakkomandat.
Boceprevir	Ma kienx studjat. Riżultati minn studji b'inibituri oħra tal-protease ta' HIV u boceprevir jissuġġerixxu li l-għoti ta' fosamprenavir/ritonavir flimkien ma' boceprevir x'aktarx li jwassal għal livelli sottoterapewtiċi ta' fosamprenavir u boceprevir.	Mhux irrakkomandat.
Simeprevir **Daclatasvir**	Ma ġewx studjati. Riżultati minn studji b'inibituri oħra tal-protease ta' HIV u simeprevir jew daclatasvir jissuġġerixxu li l-għoti ma' fosamprenavir/ritonavir x'aktarx li jwassal għal żieda fl-esponimenti tal-plażma ta' simeprevir jew daclatasvir minħabba l-inibizzjoni tal-enzima CYP3A4.	Mhux irrakkomandat.
Paritaprevir (magħmul flimkien ma' ritonavir u ombitasvir u mogħti flimkien ma' dasabuvir)	Ma ġewx studjati. Riżultati minn studji b'inibituri oħra tal-protease ta' HIV u paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir +/- dasabuvir jissuġġerixxu li l-għoti ta' fosamprenavir/ritonavir flimkien ma'	Kontroindikat (ara sezzjoni 4.3).

	paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir+/-dasabuvir x'aktarx li jwassal għal żieda fl-esponimenti tal-plażma ta' paritaprevir minħabba l-inibizzjoni tal-enzima CYP3A4 u doża ogħla ta' ritonavir.	

ANTI-ARRITMIĊI		
Amiodarone **Bepridil** **Quinidine** **Flecainide** **Propafenone**	Amiodarone: ↑ mistennija Bepridil: ↑ mistennija Quinidine: ↑ mistennija (Inibizzjoni CYP3A-4 minn FPV/RTV) Flecainide: ↑ mistennija Propafenone: ↑ mistennija (Inibizzjoni CYP2D6 minn RTV)	Kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). Potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja bħal arritmi tal-qalb.
DERIVATTIVI TA' ERGOT		
Dihydroergotamine **Ergotamine** **Ergonovine** **Methylergonovine**	Dihydroergotamine: ↑ mistennija Ergonovine: ↑ mistennija Ergotamine: ↑ mistennija Methylergonovine: ↑ mistennija (Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn FPV/RTV)	Kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). Potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja bħal tossicita' akuta b'ergot ikkaratterizzata bi spażmu ta' l-arterji periferali u iskemja ta' l-dejn u s-saqajn u tessuti oħra.
MEDIĊINA LI TAFFETTWA IL-MOTIILITA' GASTROINTESTINALI		
Cisapride	Cisapride: ↑ mistennija (Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn FPV/RTV)	Kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). Potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja bħal arritmi tal-qalb.

ANTI-ISTAMINIĊI (ANTAGONISTI TAR-RIĊEVITURI ANTI-ISTAMINIĊI H1)		
Astemizole **Terfenadine**	Astemizole: ↑ mistennija Terfenadine: ↑ mistennija (Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn FPV/RTV)	Kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). Potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja bħal arritmi tal-qalb.
NEWROLEPTIĊI		
Pimozide	Pimozide: ↑ mistennija (Inibizzjoni CYP3A4 minn FPV/RTV)	Kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). Potenzjal ta' reazzjonijiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja bħal arritmi tal-qalb.
ANTIPSIKOTIĊI		
Quetiapine	Minħabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn Telzir, il-konċentrazzjonijiet ta' quetiapine huma mistennija li jiżdiedu.	L-għoti flimkien ta' Telzir u quetiapine huwa kontra-indikat peress li dan jista' jżid it-tossiċità relatata ma' quetiapine.Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' quetiapine fil-plasma tista' twassal għal koma.

INFEZZJONI *Antibatteriċi:*		
Clarithromycin Studju li sar b'amprenavir. L-ebda studju ta' interazzjoni ta' mediċini FPV/RTV.	Clarithromycin: ↑ moderata mistennija (Inibizzjoni ta' CYP3A4)	Uża b'kawtela.
Erythromycin L-ebda studji ta' interazzjoni ta' mediċini.	Erythromycin: ↑ mistennija (Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn FPV/RTV)	Uża b'kawtela.

Anti-mikobatteriċi:		
Rifabutin 150 mg ġurnata iva u oħra le	Rifabutin: C_{max} ↓ 14%* Rifabutin: AUC(0-48) ↔* 25-O-desacetylrifabutin: C_{max} ↑ 6-fold* 25-O-desacetylrifabutin: AUC(0-48) ↑ 11-fold* *mqabbla ma' rifabutin 300 mg darba kuljum L-espożizzjoni ta' amprenavir mhix mibdula meta mqabbla ma' dejta minn qabel. (Mixed CYP3A4 induction/inhibition)	Iż-żieda ta' 25-O-desacetylrifabutin (prodott attiv tal-metaboliżmu) potenzjalment jista' jwassal għal żieda fl-eventi avversi relatati ma' rifabutin, l-aktar infjammazzjoni fl-uvea ta' l-għajn. Hu rakkomandat tnaqqis ta' 75 % fid-doża bażika ta' rifabutin (i.e. għal 150 mg ġurnata iva u oħra le). Jista' jkun hemm bżonn ta' aktar tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 4.4).
Rifampicin 600 mg darba kuljum (Amprenavir mingħajr ritonavir) Lebda studji ta' interazzjoni fuq mediċina FPV/RTV	Amprenavir: AUC ↓ 82% ↓ sinifikanti f'APV mistenni (Induzzjoni ta' CYP3A4 minn rifampicin)	Kontraindikat (ara sezzjoni 4.3.) It-tnaqqis fl-AUC ta' amprenavir jista' jirriżulta f'falliment viroloġiku u l-iżvilupp ta' reżistenza. Kienu innutati frekwenzi għoljin ta' reazzjonijiet fil-fwied waqt attentati biex jingħeleb it-tnaqqis fl-espożizzjoni billi tiżdied id-doża ta' inibituri oħra ta' protease ma' ritonavir.
Anti-fungali:		
Ketoconazole 200 mg darba kuljum għal erbat ijiem **Itraconazole** L-ebda studji ta' interazzjoni.	Ketoconazole: C_{max} ↑ 25% Ketoconazole: AUC ↑ 2.69-fold. Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔ Itraconazole: ↑ mistennija (Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn FPV/RTV)	Mhumiex rakkomandati dożi għoljin (> 200 mg/ġurnata) ta' ketoconazole jew itraconazole.

ANTIAĊIDI, ANTAGONIST TAR-RIĊEVITUR ISTAMINIKU H_2 U INIBITURI TAL-PROTON-PUMP		
Doża waħda ta' 30 ml ta' suspensjoni ta' antiaċidu (ekwivalenti għal 3.6 grams aluminium hydroxide u 1.8 grams magnesium hydroxide (Doża waħda ta' Telzir 1400 mg) **Ranitidine** Doża waħda ta' 300 mg (Doża waħda ta' Telzir 1400 mg) **Esomeprazole** 20 mg darba kuljum	Amprenavir: C_{max} ↓ 35% Amprenavir: AUC ↓ 18% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔ Amprenavir: C_{max} ↓ 51% Amprenavir: AUC ↓ 30% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔ Amprenavir C_{max} ↔ Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C_{min} (C_{12h}) ↔ (Żieda fil-pH gastrika)	L-ebda aġġustament tad-doża ma hu neċessarju bl-antiaċidi, inibituri tal-proton pump jew antagonisti tar-riċevituri istaminiċi.
ANTIKONVULŻIVI		
Phenytoin 300 mg darba kuljum	Phenytoin: C_{max} ↓ 20% Phenytoin: AUC ↓ 22% Phenytoin: C_{min} ↓ 29% (Induzzjoni modesta ta' CYP3A4 by FPV/RTV) Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20% Amprenavir: C_{min} ↑ 19%	Huwa rakkomnadat li l-konċentrazzjoni ta' phenytoin fil-plażma tkun sorveljata u d-doża ta' phenytoin miżjuda kif approprjat.
Phenobarbital **Carbamazepine** L-ebda studji ta' interazzjoni ta' mediċina.	Amprenavir: ↓ mistenni (Induzzjoni modesta ta' CYP3A4)	Uża b'kawtela (ara sezzjoni 4.4).
Lidocaine (mill-vina) L-ebda studji ta' interazzjoni ta' mediċina.	Lidocaine: ↑ mistennija (InibizzjoniCYP3A4 minn FPV/RTV)	L-użu flimkien mhuwiex rakkomandat. Jista' jikkawża reazzjonijiet avversi serji (ara sezzjoni 4.4).

Halofantrine L-ebda studji ta' interazzjoni ta' mediċina.	Halofantrine: ↑ mistennija (Inibizzjoni CYP3A4 minn FPV/RTV)	L-użu flimkien mhuwiex rakkomandat. Jista' jikkawża reazzjonijiet avversi serji (ara sezzjoni 4.4).
INIBITURI PDE5		
Sildenafil **Vardenafil** **Tadalafil** L-ebda studji ta' interazzjoni ta' mediċina.	Inibituri PDE5: ↑ mistennija (Inibizzjoni CYP3A4 minn FPV/RTV)	L-użu flimkien mhuwiex rakkomandat. Jista' jirriżulta f'żieda f'reazzjonijiet avversi assoċjati ma' żieda f'PDE5, li jinkludu pressjoni baxxa, bdil fil-vista u prijapiżmu (irreferi għall-informazzjoni dwar kif wieħed għandu jippreskrivi impedituri PDE5). Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar dawn l-effetti sekondarji li jista' jkun hemm meta jużaw impedituri ta' PDE5 flimkien ma' Telzir/ritonavir (ara sezzjoni 4.4). Innota li l-għoti flimkien ta' Telzir u doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' sildenafil użat għall-kura ta' pressjoni għolja fil-pulmuni huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
STEROJDI INALATI/NAŻALI		
Fluticasone propionate 50 µg ġo l-imnieħer 4 darbiet kuljum) għal 7 ijiem (Kapsuli ta' Ritonavir 100 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem)	Fluticasone propionate: ↑ Livelli tal-kortisol fil-ġisem: ↓ 86 %. L-effetti ta' espożizzjoni ta' livelli għolja ta' fluticasone fid-demm mhumiex magħrufa. Jistgħu ikunu mistennija benefiċċji akbar meta ikun inalat fluticasone propionate. (Inibizzjoni CYP3A4 minn FPV/RTV)	L-użu flimkien mhuwiex rakkomandat sakemm il-benefiċċju possibli tal-kura ma tkunx akbar mir-riskju ta' l-effetti tal-kortikosterojdi fid-demm (ara sezzjoni 4.4). Tnaqqis fid-doża tal-glukokortikorjde b'sorveljanza mill-viċin ta' effetti lokali jew sistemiċi għandha tiġi ikkonsidrata jew qlib għal glukokortikojde li ma huwiex substrat għal for CYP3A4 (e.ż. beclomethasone). F'każ li l-glukokortikojdi jitwaqqfu, jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis progressive fid-doża

		fuq perjodu itwal ta' żmien. (ara sezzjoni 4.4).
ANTAGONIST TAL-ADRENORIĊETTUR ALPHA 1		
Alfuzosin,	Jista' jkun hemm żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' alfuzosin li jistgħu jwasslu għal pressjoni baxxa. Il-mekkaniżmu tal-interazzjoni huwa l-impediment ta' CYP3A4 permezz ta' fosamprenavir/ritonavir.	L-għoti ta' TELZIR/ritonavir flimkien ma' alfuzosin huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
PRODOTTI ERBALI		
St. John's wort *(Hypericum perforatum)*	Amprenavir ↓ mistenni (Induzzjoni CYP3A4 minn St.John's wort)	Preparazzjonijiet erbali li fihom St John's wort m'għandhomx jiġu ikkumbinati ma' Telzir (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjent ikun diġa qed jieħu St John's wort, iċċekkja amprenavir, ritonavir l-RNA ta' HIV u waqqaf St John's wort. Il-livelli ta' amprenavir u ritonavir jistgħu jiżdiedu kif jitwaqqaf St John's wort. Dan l-effett ta' induzzjoni jista' jippersisti għal amenu ġimgħatejn wara li titwaqqaf il-kura b'St John's wort.
INIBITURI TA' HMG-COA REDUCTASE		
Lovastatin **Simvastatin** L-ebda studji ta' interazzjoni ta'medicina.	Lovastatin: ↑ mistennija Simvastatin: ↑ mistennija (Inibizzjoni CYP3A4 minn FPV/RTV)	Kontraindikat (ara sezzjoni 4.3) Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' inibituri ta' HMG-CoA reductase jistgħu jikkawżaw mijopatija, inkluż rabdomijoliżi. Pravastatin jew fluvastatin huma rakkomandati għax il-metaboliżmu tagħhom ma jiddependix fuq CYP 3A4 m'humiex mistennija interazzjonijiet b'inibituri ta' protease.
Atorvastatin 10 mg darba kuljum għal 4-ijiem	Atorvastatin: C_{max} ↑ 184% Atorvastatin: AUC ↑ 153% Atorvastatin: C_{min} ↑ 73% Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔	Għandhom jingħataw dożi ta' atorvastatin ta' mhux aktar minn 20 mg/kuljum b'sorveljanza mill-qrib għal-tossiċita' b'atorvastatin.

	Amprenavir: C_{min} ↔ (Inibizzjoni CYP3A4 minn FPV/RTV)	
MEDIĊINA LI IDDAJJEF IS-SISTEMA IMMUNI		
Cyclosporin **Rapamycin** **Tacrolimus** L-ebda studji ta' interazzjoni ta' mediċina.	Cyclosporin: ↑ mistennija Rapamycin: ↑ mistennija Tacrolimus: ↑ mistennija (Inibizzjoni CYP3A4 minn FPV/RTV)	Hija rakkomandata sorveljanza ta' spiss tal-konċentrazzjoni terapewtika ta' livelli ta' mediċina li iddajjef is-sistema immuni sakemm jistabilixxu ruħhom il-livelli. (ara sezzjoni 4.4).
BENZODIAZEPINES		
Midazolam L-ebda studji ta' interazzjoni ta' mediċina.	Midazolam: mistennija ↑ (ta' 3-4 aktar għal midazolam fil-vina) Fuq bażi ta' dejta bi inibituri ta' protease oħra, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' midazolam mistennija li jkunu aktar għoljin b'mod sinifikanti meta midazolam jingħata mill-ħalq. (Inibizzjoni CYP3A4 minn FPV/RTV)	Telzir/ritonavir m'għandhomx jingħataw flimkien ma' midazolam mill-ħalq (ara sezzjoni 4.3), filwaqt li għandha tintuża kawtela mat-tehid flimkien ta' Telzir/ritonavir u midazolam fil-vina. Jekk Telzir/ritonavir jingħata flimkien ma' midazolam fil-vina, dan għandu jsir f'taqsima ta' kura intensiva (ICU) jew ambjent simili li jassigura sorveljanza klinika mill-viċin u trattament mediku addattat f'kaz ta' dipressjoni respiratorju u/ jew sedazzjoni fit-tul. Għandha jkun ikkonsidrat aġġustar tad-doża, speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda.
ANTIDIPRESSANTI TRIĊIKLIĊI		
Desipramine **Nortriptyline** L-ebda studji ta' interazzjoni ta' mediċina. .	Tricyclic antidepressant: ↑ mistennija (Inibizzjoni ħafifa ta' CYP2D6 minn RTV)	Hija rakkomandata sorveljanza mill-qrib tar-reazzjonijiet terapewtiċi u avversi ta' l-antidipressanti triċikliċi (ara sezzjoni 4.4).

OPJOJDI		
Methadone ≤ 200 mg darba kuljum	(R-) methadone: C_{max} ↓ 21% (R-) methadone: AUC ↓ 18% (Induzzjoni ta’ CYP minn FPV/RTV)	It-tnaqqis ta’ (R-) methadone (*enantiomer* attiv) mhuwiex mistenni li jkun klinikament sinifikanti. Il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati għal sindromu ta’ *withdrawal* bħala prekawzjoni.
ANTIKOAGULANTI MILL-ĦALQ		
Warfarina **Anitkoagulanti mill-ħalq oħra** L-ebda studji ta’ interazzjoni ta’ mediċina.	Possible ↓ jew ↑ ta’ effett antitrombotiku. (Induzzjoni u/jew inibizzjoni ta’ CYP2C9 minn RTV)	Hija rakkomandata sorveljanza rinforzata ta’ l-*International Normalised Ratio* (ara sezzjoni 4.4).
KONTRAĊETTIVI LI JITTIEĦDU MILL-ĦALQ		
Ethinyl estradiol 0.035 mg/norethisterone 0.5 mg darba kuljum	Ethinyl estradiol: C_{max} ↓28% Ethinyl estradiol: AUC ↓37% Norethisterone: C_{max} ↓38% Norethisterone: AUC ↓34% Norethisterone: C_{min} ↓ 26 Induzzjoni CYP3A4 minn FPV/RTV Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * meta mqabbla ma’ dejta minn qabel Ritonavir: C_{max} ↑63%* Ritonavir: AUC ↑45%* * meta mqabbla ma’ dejta minn qabel Kien hemm żidiet sinifikanti klinikament fit-transaminase tal-fwied f'xi individwi.	Rakkomandati metodi ta’ kontraċezzjoni mhux ormonali alternattivi għal nisa li jista’ jkollhom it-tfal (ara sezzjoni 4.4).

INIBITURI SELETTIVI TAT-TEHID LURA TA' SEROTONINA(SSRIS)		
Paroxetine 20 mg darba kuljum	Paroxetine: C_{max} ↓ 51% Paroxetine: AUC ↓55% Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * meta mqabbla ma' dejta minn qabel Mekkaniżmu mhux magħruf.	Hija rakkomandata titrazzjoni tad-doża ta' paroxetine fuq bażi ta' assessjar kliniku ta' rispons ta' antidipressant. Pazjenti fuq doża stabbli ta' paroxetine li jibdew kura b'Telzir u ritonavir għandhom ikunu sorveljati għal rispons antidepressanti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Tqala

Bħala regola ġenerali, meta tittieħed deċiżjoni sabiex jittieħdu' aġenti antiretrovirali għalt-trattament ta' infezzjoni tal-HIV f'nisa tqal u konsegwentement biex jitnaqqas ir-riskju ta' trażmissjoni vertikali tal-HIV għat-tarbija, għandhom jiġu kkunsidrati d-data dwar l-annimali (ara sezzjoni 5.3) kif ukoll l-esperjenza klinika f'nisa tqal.

Hemm esperjenza klinika limitata (inqas minn 300 riżultat tat-tqala) mill-użu ta' fosamprenavir f'nisa tqal. Intwera li fil-bniedem iseħħ it-trasferiment ta' amprenavir mil-plaċenta .

Fi studji fuq annimali b'esponimenti sistemiċi ta' amprenavir fil-plażma(AUC) inqas minn esponimenti terapewtiċi f'pazjenti li jkunu qed jieħdu Telzir, ġie osservat xi żvilupp ta' tossiċità (ara sezzjoni 5.3). Minħabba l- esponiment baxx fi studji dwar tossiċità fuq is-sistema riproduttiva, it-tossiċità potenzjali ta' Telzir fuq l-iżvilupp għada ma ġietx stabbilita għal kollox.

Telzir għandu jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju li jista' jkollu jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddigħ

Sustanzi relatati ma' amprenavir instabu fil-ħalib tal-firien, iżda mhux magħruf jekk amprenavir joħroġx fil-ħalib tal-bnedmin. Firien tat-twelid li kienu esposti għal amprenavir u fosamprenavir qabel u wara t-twelid urew tossiċità ta' l-iżvilupp (ara sezzjoni 5.3).

Hu rakkomandat li nisa infettati bl-HIV m'għandhomx ireddgħu taħt l-ebda ċirkostanza biex ma jgħaddux il-marda ta' l-HIV.

Fertilità

M'hemmx dejta tal-bniedem disponibbli dwar l-effett ta' fosamprenavir fuq il-fertilità. Fil-firien, ma kien hemm l-ebda effett maġġuri fuq il-fertilità jew il-prestazzjoni riproduttiva b'fosamprenavir (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti ta' Telzir flimkien ma' ritonavir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Il-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' Telzir għandu jitqies meta tkun qed tiġi kkunsidrata l-ħila ta' pazjent biex isuq jew iħaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Wieħed irid iżomm f'rasu li s-suspensjoni orali Telzir ma ġietx valutata klinikament fl-adulti u li l-profil ta' reazzjonijiet ħżiena dettaljat f'din is-sezzjoni hu bażat fuq l-esperjenza fl-adulti tal-pilloli Telzir miksijin b'rita.

Il-profil ta' sigurtà fil-qosor

Il-profil ta' reazzjonijiet avversi kien simili għall-istudji kollha rispettivi f'adulti: gruppi ta' pazjenti li m'għandhomx esperjenza ta' trattament antiretrovirali (APV30002, ESS100732) u pazjenti b'esperjenza ta' impedituri protease (doża ta' darbtejn kuljum, APV30003). Dan huwa bbażat fuq dejta ta' sigurtà minn total ta' 864 pazjent esposti għal fosamprenavir/ritonavir f'dawn l-istudji.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati bl-akbar frekwenza (> 5% ta' suġġetti adulti li ħadu t-trattament) bit-taħlita ta' fosamprenavir/ritonavir kienu reazzjonijiet gastro-intestinali (dardir, dijarea, uġigħ addominali u rimettar) u uġigħ ta' ras. Ħafna mir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' terapija kombinata ta' fosamprenavir/ritonavir kienu ta' serjetà ħafifa għal moderata, seħħew fil-bidu tat-trattament u rarament kellhom effett fuq it-tkomplija tat-trattament. Kienu rrappurtati wkoll Reazzjonijiet avversi aktar serji bħal raxx serju fil-ġilda u livell ta' transaminase tal-fwied li jogħla (cf paragrafu Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi).

Reazzjonijiet avversi fil-qosor miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skond is-sistema MedRA, klassi ta' organi u frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala Komuni ħafna (≥1/10), Komuni (≥1/100 sa <1/10), Mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100), Rari (≥1/10,000 sa <1/1,000), jew Rari ħafna (≤1/10,000), jew Mhux magħruf.

Il-kategoriji ta' frekwenza għal dawn ir-reazzjonijiet msemmija hawn taħt ġew ibbażati fuq studji kliniċi u informazzjoni wara t-tqegħid fis-suq.

Ħafna mir-reazzjonijiet avversi hawn taħt ġew irrapurtati minn tliet studji kliniċi kbar fuq adulti, fejn l-effetti avversi kienu għall-inqas ta' intensità moderata (Grad 2 jew iżjed), li seħħew għall-inqas f'1% ta' pazjenti u li ġew rappurtati minn investigaturi li kienu attribwibbli għal prodotti mediċinali wżati f'dawn l-istudji.

Sistema tal-Ġisem	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġigħ ta' ras, sturdament, parasteżija tal-ħalq	Komuni
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea Ippurgar maħlul, dardir, rimettar, uġigħ addominali	Komuni ħafna Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Sindromu ta' Stevens Johnson Anġjoedema Raxx (ara l-kliem hawn taħt "raxx/reazzjonijiet tal-ġilda")	Rari Mhux komuni Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja	Komuni
Investigazzjonijiet	Żjieda ta' kolesterol fid-demm Żjieda ta' trigliċerides fid-demm Żjieda f'Alanine aminotransferase Żjieda f'Aspartate aminotransferase Żjieda f'Lipase	Komuni ħafna Komuni Komuni Komuni Komuni

<u>Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi</u>

<u>Raxx/Reazzjonijiet fil-ġilda:</u> Ħruġ eritematuż jew makulopapulari fil-ġilda, bil- jew mingħajr ħakk fil-ġilda, jistgħu jiżviluppaw waqt it-terapija. Ġeneralment ir-raxx jgħaddi waħdu mingħajr il-bżonn li titwaqqaf il-kura ta' fosamprenavir b'ritonavir.

Każijiet ta' raxx severi jew li jipperikolaw il-ħajja, inkluża s-sindromu Stevens-Johnson huma rari. It-terapija b'fosamprenavir ma' ritonavir trid tiġi imwaqqfa għall-kollox fil-każ ta' raxx severi jew fil-każ ta' raxx ħafif jew moderat assoċjat ma' sinjali sistemiċi jew mukużi (ara sezzjoni 4.4).

<u>Anormalitajiet kliniċi ta' kimika:</u> anormalitajiet kliniċi ta' kimika (Grad 3 jew 4) li setgħu kienu relatati ma' kura b'fosamprenavir b'ritonavir u li ġew rappurtati f'1% jew aktar ta' pazjenti adulti, kienu jinkludu:
żieda ta' ALT (*komuni*), ta' AST (*komuni*), ta' serum lipase (*komuni*) u ta' trigliċeridi (*komuni*).

<u>Parametri metaboliċi:</u> il-piż u l-livelli tal-lipidi u l-glucose fid-demm jistgħu jiżdiedu matul terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Rabdomajoliżi: żieda ta' CPK, mijalġa, mijosite, u rarament ta' rabdomajoliżi ġiet rappurtata ma' impedituri protease, speċifikament aktar f'assoċjazzjoni ma analogi nuklejosidi.

Sindromu tar-Riattivazzjoni Immunitarja: f'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza severa fl-immunità fiż-żmien tal-bidu tat-terapija antiretrovirali kombinata (TARK), reazzjoni nfjammatorja tista' tinħoloq ghal infezzjonijiet mingħajr sintomi jew opportunistiċi residwi. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ukoll kienu rrappurtati li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni immuni mill-ġdid; madankollu, il-ħin irrappurtat sal-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Ostejonekrożi: Każijet ta' nekrożi fl-għadam ġew irrapurtati partikolarment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa, b'HIVavvanzat u/jew esponiment għal CART fit-tul. Il-frekwenza ta' din m'hijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika/popolazzjonijiet oħra

Tfal u adoloxxenti: il-profil ta' reazzjonijiet avversi fit-tfal u l-adoloxxenti hu bbażat fuq dejta integrata ta' sigurtà minn żewġ studji (APV29005 dejta ta' Ġimgħa 24 u APV20003 dejta ta' Ġimgħa 168 [dejta finali]) fejn 158 individwu mill-età ta' sentejn sa 18 il-sena infettati bl-HIV-1 irċivew fosamprenavir ma' ritonavir bi sfond ta' terapija ta' inibitur nuklejosida ta' reverse tanscriptase (ara sezzjoni 5.1 għal tagħrif dwar l-iskedi tad-doża applikati għal kull età). 79 % tal-individwi rċivew aktar minn 48 ġimgħa ta' esponiment.
Globalment il-profil ta' sigurtà f'dawn il-158 tifel u tifla u adolexxenti kien jixbah lil dak osservat fil-popolazzjoni adulta. Rimettar seħħ b'mod iktar frekwenti fost pazjenti pedjatriċi. Reazzjonijiet avversi marbuta mal-mediċina kienu aktar komuni f'APV20003 (57%) fejn l-individwi rċivew fosamprenavir/ritonavir darba kuljum meta mqabbla ma' APV29005 (33%) fejn l-individwi rċivew fosamprenavir/ritonavir darbtejn kuljum.
L-ebda tħassib ġdid dwar is-sigurtà ma ġie identifikat minn analiżi ta' dejta ta' 48 ġimgħa mill-istudji APV29005 jew APV20002, li fihom 54 individwu minn 4 ġimgħat sa <sentejn irċivew fosamprenavir/ritonavir darbtejn kuljum ma' terapija ta' inibitur nucleoside reverse transcriptase ta' sfond u 5 individwi rċevew biss dożi waħdanin ta' fosamprenavir bi jew mingħajr ritonavir.

Pazjenti bl-emofilja: kien hemm rapporti ta' żieda fil-fsada spontanja f'pazjenti bl-emofilja meta dawn kienu qed jirċievu impedituri antiretrovirali ta' protease (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati
Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Ma hawnx antidotu magħruf għal Telzir. Mhux magħruf jekk amprenavir jistax jitneħħa b'dijaliżi peritonali jew b'dijaliżi tad-demm. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jkun monitorat għal xi sinjali ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8) u biex jingħata l-kura standard li hemm bżonn.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, impeditur protease, Kodiċi ATC: J05AE07

Mekkaniżmu ta' azzjoni

L-attivita’ antivirali *in vitro* osservata b’fosamprenavir kienet minħabba l-preżenza ta’ traċċi ta’ amprenavir Amprenavir huwa impeditur kompetittiv tal-HIV-1 protease. Amprenavir jeħel mas-sit attiv tal-protease HIV-1 li ma jħallix il-proċessar ta’ prekursuri virali ta’ gag u gag-pol polyprotein u b’hekk jiġu ffurmati partiċelli virali mhux maturi li ma jinfettawx.

L-għoti ta’ 700 mg fosamprenavir darbtejn kuljum ma’ 100 mg ritonavir darbtejn kuljum tirriżulta f’konċentrazzjonijiet amprenavir fil-plażma (data mill-istudju APV30003 f’pazjenti b’esperjenza ta’ kura antiretrovirali) li tirriżulta fil-medja ta’ proporzjon aġġustata ta’ proteina ta’ C_{min}/IC_{50} u C_{min}/IC_{95} ta’ 21.7 (medda 1.19-240) u 3.21 (medda 0.26-30.0) rispettivament.

Attività antivirali *in vitro*

L-attività antivirali *in vitro* osservata ma’ amprenavir hi dovuta għall-preżenza ta’ traċċi ta’ ammonti ta’ amprenavir. L-attività antivirali *in vitro* ta’ amprenavir ġiet valutata ma’ l-HIV-1 IIIB f’razzez ta’ ċelluli limfoblastiċi infettati b’mod akut u b’mod kroniku (MT-4, CEM-CCRF,H9) u f’limfoċiti periferali tad-demm. Il-50% konċentrazzjoni inibitorja (IC_{50}) ta’ amprenavir infirxet minn 0.012 sa 0.08 µM f’ċelluli infettati b’mod akut u kienet 0.41 µM f’ċelluli infettati b’mod kroniku (1 µM=0.50µg/ml). Ir-relazzjoni bejn l-attività in *vitro* anti-HIV-1 ta’ amprenavir u l-impediment tar-replikazzjoni ta’ HIV-1 fil-bniedem għad ma ġietx definita.

Reżistenza

In vivo

a) Pazjenti mingħajr esperjenza ART jew PI

Ġew assessjati diversi sistemi ta’ kura differenti fil-programmi ta’ żvilupp amprenavir/fosamprenavir kemm meta jingħata ma’ ritonavir u kemm meta le. Analiżi ta’ kampjuni ta’ fallimenti viroloġiċi f’dawn is-sistemi ta’ kura iddefinixxew erba’ passaġġi ta’ reżistenza prinċipali: V32I+I47V, I50V, I54L/M and I84V. Mutazzjonijiet oħra osservati li jistgħu iwasslu għal reżistenza kienu : L10V/F/R, II3V, K20R/T, L33F/V, M361, M461/L, 147V/L Q58E, 162V, L63P, V771, 185V, u 193L.

Meta pazjenti adulti mingħajr esperjenza ta’ kura ART ingħataw kura b’dożi approvati bħalissa ta’ fosamprenavir/ritonavir, bħal sistemi oħra ta’ kura PI imsaħħin b’ritonavir, il-mutazzjonijiet deskritti ma kienux osservati spiss. Sittax mill-434 pazjent mingħajr esperjenza ART li ingħataw fosamprenavir 70 0mg/ritonavir 100 mg darbtejn kuljum f’ESS100732 esperjenzaw falliment viroloġiku sa Ġimgħa 48 b’14-iliżolat ġenotipat. Tlieta mill-14-il iżolat kellhom mutazzjonijiet ta’ reżistenza ta’ protease. Kienet osservata mutazzjoni ta’ reżistenza waħda f’kull waħda mit-tlett iżolati rispettivament: K20K/R, I54I/L and I93I/L.

Fost il-81 pazjent pedjatriku li qatt ma ħadu PI qabel, ikkurati b’fosamprenavir/ritonavir, 15-il pazjent issodisfaw falliment viroloġiku ddefinit bi protokoll tul 48 ġimgħa f’ APV29005 u sa 108 ġimgħat f’ APV20003. Mutazzjonijiet tal-protease maġġuri li rriżultaw wara l-kura jew assoċjati mal-APV ġew osservati fil-virus iżolat minn 2 pazjenti. Mudelli ta’ reżistenza kienu simili għal dawk osservati fl-adulti

b) Pazjenti b’esperjenza PI

Amprenavir

Fl-istudji ta’ pazjenti adulti b’esperjenza PI, PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg darbtejn kuljum f’sotto-studju A u B bi 80 u 37 pazjent rispettivament), ħarġu dawn il-mutazzjonijiet li ġejjin f’pazjenti b’falliment viroloġiku: 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 u I93L/M.

Fosamprenavir

Fl-istudji ta' pazjenti adulti b'esperjenza PI, APV30003 u l-estensjoni tiegħu, APV30005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg darbtejn kuljum: n=107), ħarġu dawn il-mutazzjonijiet li ġejjin f'pazjenti li esperjenzaw falliment viroloġiku matul 96 ġimgħa: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, u L90M.

Fl-istudji pedjatriċi APV20003 u APV29005, 77 pazjent b'esperjenza fil-PI ġew ikkurati b'korsijiet ibbażati fuq fosamprenavir/ritonavir u 43 pazjent issodisfaw il-kriterji ta' falliment viroloġiku definiti mill-istudju tul 48 ġimgħa b' APV29005 u sa 108 ġimgħat f' APV20003. Ġew osservati mutazzjonijiet assoċjati ma' APV jew protease maġġuri li ħarġu mit-trattament fil-virus iżolat minn pazjent 1 f' APV29005 u 6 pazjenti minn APV20003. Il-profili ta' mutazzjonijiet kienu simili għal dawk deskritti għal adulti b'esperjenza PI ttrattati b'fosamprenavir/ritonavir.

Attività antivirali skont ir-reżistenza ġenotipika/fenotipika

Ittestjar għal reżistenza ġenotipika

Jistgħu jintużaw sistemi ta' interpretazzjonijiet ġenotipiċi biex tagħmel estimi ta' l-attivita' ta' amprenavir/ritonavir jew fosamprenavir/ritonavir f'suġġetti b'iżolati reżistenti għal PI. L-algoritmu kurrenti (Lulju 2006) ANRS AC-11 għal fosamprenavir/ritonavir jiddefinixxi reżistenza bħala l-preżenza ta' l-mutazzjonijiet V32I+I47A/V, jew I50V, jew almenu erba' mutazzjonijiet minn: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V u L90M u hija assoċċjata ma' żieda fir-reżistenza finotipika għal fosamprenavir ma' ritonavir kif ukoll bħala ċans anqas ta' rispons viroloġiku (reżistenza). Konklużżjonijiet dwar ir-rilevanza ta' mutazzjonijiet partikolari jew ta'disinni ta' mutazzjonijiet jistgħu jiżdiedu b'aktar data, u hu rrakkomandat li dejjem tikkonsulta sistemi ta' interpretazzjoni kurrenti biex tanaliżża riżultati fuq testijiet ta' reżistenza.

Ittestjar għal reżistenza fenotipika

Sistemi ta' interpretazzjoni fenotipika valida klinikament tista' tintuża flimkien ma' data ġenotipika biex tagħmel stima ta' l-attività ta' amprenavir / ritonavir jew fosamprenavir / ritonavir f'pazjenti b'iżolati reżistenti għal PI. Kumpaniji dijanjostiċi li jittestjaw ir-reżistenza żviluppaw *cut-offs* kliniċi fenotipiċi għal FPV/RTV li jistgħu jintużaw biex jinterpretaw riżultati ta' testijiet ta' reżistenza.

Esperjenza klinika

L-esperjenza klinika b'fosamprenavir imsaħħaħ b'ritonavir hi bażata l-aktar fuq żewġ studji open-label, wieħed f'pazjenti li m'għandhomx esperjenza ta' terapija antiretrovirali (studju ESS100732), u studju wieħed f'pazjenti b'esperjenza antiretrovirali (studju APV30003). Iż-żewġ studji qabblu fosamprenavir/ritonavir ma' lopinavir/ritonavir.

Pazjenti Adulti li m'għandhomx esperjenza ta' kura Antiretrovirali

Fi studju randomised open label li ġie wara (ESS100732 - KLEAN) f'pazjenti li m'għandhomx esperjenza ta' kura antiretrovirali, fosamprenavir 700mg flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir (100mg) darbtejn kuljum flimkien ma' pillola b'doża fissa ta' abacavir/lamivudine (600mg/300mg) darba kuljum wriet fuq 48 ġimgħa effikaċja komparabbli ma' lopinavir/ritonavir (400mg/100mg) darbtejn kuljum flimkien ma' abacavir/lamivudine (600mg/300mg darba kuljum).

Intweriet nuqqas ta' inferjorità bejn fosamprenavir flimkien ma' ritonavir u lopinavir/ritonavir, ibbażat fuq il-proporzjon ta' pazjenti li jilħu livelli ta' HIV-1 RNA fil-plażma ta' <400 kopji /ml fit-48 ġimgħa (endpoint primarju). Fl-analiżi ta' Żmien u t-telfa ta' effett viroloġiku (TLOVR) għall-popolazzjoni

ITT(E), il-proporzjon ta' pazjenti fil-grupp ta' fosamprenavir ma' ritonavir li laħqu <400 kopja/ml kienet 73% (315/434) meta mqabbla ma' 71% (317/444) ta' pazjenti li ngħataw lopinavir/ritonavir, b'95% intervall ta' kunfidenza tad-differenza ta' [-4,84%; 7;05%].

Riżultati tal-effikaċja skont is-sottogruppi huma mfissra fit-tabella t'hawn taħt.

Tabella 1 Riżultat tal-Effikaċja fil-Ġimgħa 48 f'ESS100732 (Pazjenti mingħajr esperjenza ta' kura b'ART)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 434)	**LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)**
Popolazzjoni ITT-E Analiżi TLOVR	Proporzjon ta' pazjenti b'RNA ta' HIV-1 < 400 kopja/ml	
L-Individwi Kollha	72.5 %	71.4%
RNA ta' HIV-1 fil-linja bażi < 100,000 kopja/ml	69.5 % (n=197)	69.4% (n=209)
RNA ta' HIV-1 fil-linja bażi ≥ 100,000 kopja/ml	75.1% (n=237)	73.2% (n=235)
	Proporzjon ta' pazjenti b'RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/ml	
L-Individwi Kollha	66%	65%
RNA ta' HIV-1 fil-linja bażi < 100,000 kopja/ml	67% (n=197)	64% (n=209)
RNA ta' HIV-1 fil-linja bażi ≥ 100,000 kopja/ml	65% (n=237)	66% (n=235)
	Bidla Medjana fiċ-ċelluli CD4 (ċellula/μl) mill-linja bażi	
Analiżi osservata ta' ITT-E	176 (n=323)	191 (n=336)

Wara li temmew il-perjodu ta' 48 ġimgħa ta' kura, l-individwi fil-postijiet Ewropej u Kanadiżi kienu eliġibbli biex jipparteċipaw fi studju ta' estensjoni sal-Ġimgħa 144 billi żammew l-istess kura li kellhom fir-randomisation oriġinali. 22% biss mill-popolazzjoni oriġinali tal-istudju KLEAN ipparteċipat fl-istudju ta' estensjoni.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma mfissra fit-tabella t'hawn taħt.

Tabella 2 Riżultat tal-Effikaċja fil-Ġimgħat 96 u 144 fl-Estensjoni ta' ESS100732 (Pażjenti mingħajr esperjenza ta' kura b'ART)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)
Popolazzjoni ITT (Est) Analiżi TLOVR	Proporzjon ta' pazjenti b'RNA ta' HIV-1 < 400 kopja/ml	
Ġimgħa 96	93%	87%
Ġimgħa 144	83%	70%
	Proporzjon ta' pazjenti b'RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/ml	
Ġimgħa 96	85%	75%
Ġimgħa 144	73%	60%
Analiżi osservata ITT (Est)	Bidla Medjana taċ-ċelluli CD4 (ċellula/µl) mill-linja bażi	
Ġimgħa 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Ġimgħa 144	300 (n=87)	335 (n=66)

Pazjenti Adulti b'Esperjenza Antiretrovirali

Fi studju open-label randomised (APV30003) fuq pazjenti li kelhom l-impeditur protease b'*falliment* viroloġiku (inqas minn jew ugwali għal żewġ PIs) fosamprenavir flimkien ma' ritonavir (700/100 mg darbtejn kuljum jew 1400/200 mg darba kuljum) ma wrewx nuqqas ta' non-inferjorità għal lopinavir/ritonavir fir-rigward ta' soppressjoni virali kif imkejla mill-medja ta' l-erja ta' taħt il-kurva bil-linja bażi imnaqqsa (AAUCMB) għal HIV-1 RNA fil-plażma matul 48 ġimgħa (l-endpoint primarju). Ir-riżultat kien favur il-grupp ta' lopinavir / ritonavir kif dettaljat hawn taħt.

Il-kura b'impeditur protease li ngħatat qabel (definita bħala HIV-1 fil-plażma li qatt ma niżlet taħt l-1000 kopji/ml wara għall-inqas 12-il ġimgħa ta' terapija, jew soppressjoni inizjali ta' l-HIV-1 RNA li wara reġgħet marret għal ≥kopji/ml) ma rnexxiet fl-ebda pazjent. Madankollu, 65% biss ta' pazjenti kienu qegħdin jirċievu kura bbażata fuq PI meta bdew dan l-istudju.

Il-grupp ta' pazjenti li ħadu sehem kien jikkonsisti primarjament minn pazjenti b'esperjenza antiretrovirali moderata. It-tul medju ta' esponimenti ta' qabel għal NRTIs kien ta' 257 ġimgħa għal pazjenti li kienu jieħdu fosamprenavir b'ritonavir darbtejn kuljum (79% ħadu ≥3 NRTIs minn qabel) u ta' 210 ġimgħa għal pazjenti li kienu jieħdu lopinavir/ritonavir (64% ħadu ≥3 NRTIs minn qabel). It-tul medju ta' esponimenti ta' qabel għal impedituri protease kien ta' 149 ġimgħa għal pazjenti li kienu jieħdu fosamprenavir b'ritonavir darbtejn kuljum (49% ħadu ≥2 PIs minn qabel) u ta' 130 ġimgħa għal pazjenti li kienu jieħdu lopinavir/ritonavir (40% ħadu ≥ PIs minn qabel).

Il-medja ta' AAUCMBs (log_{10} c/ml) fil-grupp ITT (E) (Analiżi osservata) fit-48 ġimgħa (end-point primarju) u riżultati oħra ta' effikaċja skont is-sottogrupp huma deskritti fit-tabelli t'hawn taħt:

Tabella 3 Effikaċja fil-Ġimgħa 48 mir-Riżultati fil-Popolazzjoni APV30003 ITT(E) (Pazjenti li kellhom esperjenza ta' kura b'ART)

	FPV/RTV BID (N=107)	LPV/RTV BID (N=103)
Analiżi Osservata AAUCMB	Medja (n)	Medja (n)
Il-Pazjenti Kollha	-1.53 (105)	-1.76 (103)
1000 – 10,000 kopji/ml	-1.53 (41)	-1.43 (43)
>10,000 – 100,000 kopji/ml	-1.59 (45)	-1.81 (46)
>100,000 kopji/ml	-1.38 (19)	-2.61 (14)
FPV/RTV BID vs LPV/RTV BID	Differenza Medja AAUCMB (97.5% CI)	
Il-Pazjenti Kollha	0.244 (-0.047, 0.536)	
1000 – 10,000 kopji/ml	-0.104 (-0.550, 0.342)	
>10,000 – 100,000 kopji/ml	0.216 (-0.213, 0.664)	
>100,000 kopji/ml	1.232 (0.512, 1.952)	
Analiżi Osservata AAUCMB	Medja (n)	Medja (n)
Il-Pazjenti Kollha	-1.53 (105)	-1.76 (103)
L-għadd CD4 <50	-1.28 (7)	-2.45 (8)
≥50	-1.55 (98)	-1.70 (95)
<200	-1.68 (32)	-2.07 (38)
≥ 200	-1.46 (73)	-1.58 (65)
GSS għal OBT[1] 0	-1.42 (8)	-1.91 (4)
1	-1.30 (35)	-1.59 (23)
≥ 2	-1.68 (62)	-1.80 (76)
Il-Pazjenti Kollha, Analiżi[2] RD=F	n (%)	n(%)
Individwi (%) b'RNA ta' HIV-1 <50 kopja/ml fil-plażma	49 (46%)	52 (50%)
Individwi (%) b'RNA ta' HIV-1 <400 kopja/ml fil-plażma	62 (58%)	63 (61%)
Individwi b'tibdil >1 log_{10} mill-linja bażi fl-RNA ta' HIV-1 fil-plażma	62 (58%)	71 (69%)

Tibdil mill-linja bażi fiċ-ċelluli CD4 (ċelluli/µl)	Medjan (n)	Medjan (n)
Il-Pazjenti Kollha	81 (79)	91 (85)

Spjegazzjoni: [1]GSS għal OBT: Punteġġ ta' Sensittività Ġenotipika għall-Aħjar kura fl-Isfond (Genotypic Sensitivity Score to Optimised Background). GSS inkiseb bl-użu tal-linji gwida ANRS 2007. [2]RD=F: Analiżi ta' mard li jfiġġ mill-ġdid jew kura li ma titkompliex li tfisser falliment li hija ekwivalenti għal TLOVR. FPV/RTV BID – Fosamprenavir mogħti flimkien ma' ritonavir darbtejn kuljum , LPV/RTV BID – Lopinavir / ritonavir mogħtijin darbtejn kuljum

Tabella 4 AAUCMB fil-Ġimgħa 48 skont il-punteġġ ta' sensittività ġenotipika għal OBT u r-reżistenza għal FPV/RTV fil-linja bażi

	Ġimgħa 48 AAUCMB (n)		
Punteġġ ta' Sensittività Ġenotipika għal OBT	**L-Individwi Kollha**	**Suxxettibbli għal FPV/RTV** **< 4 mutazzjonijiet mill-punteġġ**	**Reżistenti għal FPV/RTV** **≥ 4 mutazzjonijiet mill-punteġġ**
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)
Il-pazjenti kollha	-1.53 (105)	-1.65 (89)	-0.85 (16)

Kif muri fit-tabella t'hawn fuq, kien hemm biss 16-il pazjent li kellhom virus reżistenti għal FPV/RTV fil-linja bażi skont il-punteġġ ANRS. Dejta minn dan in-numru żgħir analizzata aktar permezz ta' sottogruppi ta' GSS għandha tiġi interpretata b'kawtela.

M'hemmx tagħrif biżżejjed biex ikun jista' jiġi rakkomandat l-użu ta' fosamprenavir b'ritonavir f'pazjenti li kienu diġà fuq kura qawwija fil-passat.

<u>Pazjenti tfal u adolexxenti ta' età il-fuq minn 6 snin</u>

Il-pilloli u s-suspensjoni orali ta' fosamprenavir ma' ritonavir flimkien ma' NRTI kienu evalwati f'pazjenti tfal u adolexxenti li kienu ħadu kura u li qatt ma kienu ħadu kura ta' inibitur tal-protease. Il-benefiċċju f'dan il-grupp ħareġ primarjament minn studju APV29005, studju *open label* ta' 48 ġimgħa li jevalwa il-profili farmakokinetiċi, ta' sigurtà, u attività antivirali ta' fosamprenavir ma' ritonavir li ingħataw darbtejn kuljum lil pazjenti ta' bejn is-2 u t-18 il-sena bi u mingħajr esperjenza ta' inibitur tal-protease. Ir-riżultati fuq 48 ġimgħa ta' kura huma pprovduti hawn taħt.

APV29005 irreġistra 30 pazjent bejn is-6 u l-11 il-sena (li l-maġġoranza tagħhom ġew trattati b'fosamprenavir/ritonavir 18/3mg/kg darbtejn kuljum jew bis-sistema ta' kura ta'pilloli ta' l-adulti) u 40 pazjent bejn it-12 u t-18 il-sena (li l-maġġoranza tagħhom ġew trattati b'sistema ta' kura ta' pilloli ta' l-adulti).

Tabella 5. Karatteristiċi tal-Linja Bażi u Riżultati tal-Effikaċja f'Ġimgħa 48 fil-Popolazzjoni ta' APV29005 ITT(E)

	Pazjenti ta' età minn 6 sa 11	Patients ta' età 12 sa 18

	N=30	N=40
Karatteristiċi tal-Linja Bażi		
Status ART/PI, n (%)		
Mingħajr esperjenza ART	2 (7)	14 (35)
B’esperjenza ART, mingħajr esperjenza PI	8 (27)	12 (30)
B’esperjenza PI	20 (67)	14 (35)
Tul medjan ta' espożizzjoni ART preċedenti, ġimgħat		
NRTI	386	409
PI	253	209
Kopji medjani ta’ log10 RNA tal-HIV-1 fil-plasma/mL	4.6 (n=29)	4.7
>100,000 kopja/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Ċelloli CD4 medjani/µl	470	250
Għadd CD4 < 350 ċelluli/µl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Riżultati tal-Effikaċja		
Pazjenti bi plasma HIV-1 RNA <400 kopji/ml, Analiżi snapshot	16 (53%)	25 (63%)
Bidla medjana mil-linja bażi f’ċelluli CD4 (ċelluli/µl), analiżi osservata	210 (n=21)	140 (n=35)

Din l-informazzjoni kienet aktar sostanzjata mill-istudju ta’ sapport APV20003; madankollu kienet użata sistema ta’ dożaġġ differenti minn dik ta’ l-istudju APV29005.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara li jingħata mill-ħalq, fosamprenavir jiġi idrolizzat malajr u kważi kompletament f’amprenavir u fosfat inorganiku qabel ma jasal fiċ-ċirkolazzjoni sistemika. Il-konverżjoni ta’ fosamprenavir għal amprenavir tidher li sseħħ primarjament fl-epitilju ta’ l-imsaren.

Il-kwalitajiet farmakokinetiċi ta’ amprenavir wara li jkun ingħata flimkien ma’ Telzir b’ritonavir ġew valutati f’persuni adulti b’saħħithom u f’pazjenti bl-infezzjoni HIV u l-ebda differenzi sostanzjali ma’ ġew osservati bejn dawn iż-żewġ gruppi.

Il-formulazzjonijiet ta’ pilloli u suspensjoni orali Telzir, it-tnejn kemm huma meħudin waqt sawma, ipproduċew valuri ekwivalenti ta’ AUC_{∞} ta’ amprenavir fil-plażma u l-formulazzjoni ta’ suspensjoni orali ta’ Telzir ipproduċiet 14% aktar ta’ C_{max} ta’ amprenavir fil-plażma meta mqabbla mal-formulazzjoni ta’ pillola mill-ħalq. Madankollu, il-bijoekwivalenza ma setgħatx tidher meta s-suspensjoni orali ingħatat ma’ l-ikel. Għalhekk f’pazjenti adulti is-suspensjoni orali Telzir trid tittieħed **mhux** ma’ l-ikel u fuq stonku vojt (ara sezzjoni 4.2)

Assorbiment

Wara li tittieħed doża waħda ta’ fosamprenavir, l-ogħla konċentrazzjonijiet ta’ amprenavir fil-plażma iseħħu wara xi sagħtejn li tingħata. Il-valuri AUC ta’ fosamprenavir ġeneralment huma inqas minn 1% ta’ dawk osservati minn amprenavir. Il-bijodisponibiltà assoluta ta’ fosamprenavir fil-bniedem għad ma ġietx stabbilita.

Wara t-teħid mill-ħalq ta’ dożi multipli ekwivalenti ta’ fosamprenavir u amprenavir, ġew osservati valuri komparabbli ta’ AUC ta’amprenavir; madankollu, il-valuri C_{max} kienu madwar 30% aktar baxxi u l-valuri C_{min} kienu madwar 28% ogħla b’fosamprenavir.

L-għoti ta’ ritonavir flimkien ma’ fosamprenavir żied l-AUC ta’ amprenavir fil-plażma b’madwar darbtejn aktar u s-$C_{\tau,ss}$ tal-plażma minn 4- sa 6-darbiet aktar, meta mqabbel mal-valuri miksuba meta fosamprenavir ingħata waħdu.

Wara t-teħid mill-ħalq ta' dożi multipli ta' 700 mg fosamprenavir ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum, amprenavir ġie assorbit malajr ma' l-ogħla konċentrazzjoni (C_{max}) ta' medja ġeometrika (95% CI) fl-istat fiss ta' amprenavir fil-plażma ta' 6.08(5.38-6.86)µg/ml li jkun hemm madwar 1.5(0.75-5.0) sigħat wara t-teħid tad-doża (t_{max}). Il-konċentrazzjoni medja fl-istat fiss ta' amprenavir fil-plażma fl-aktar livell baxx kienet 2.12 (1.77-2.54) µg/ml u $AUC_{0\text{-}tau}$ kienet 39.6 (34.5-45.3) h*µg/ml.

It-teħid ta' fosamprenavir fil-formolazzjoni ta' suspensjoni orali ma' ikla b'ħafna xaħam (967 kcal, 67 gramma ta' xaħam, 33 gramma proteina, 58 gramma karboidrati) naqqas l-AUC (0-∞) ta' amprenavir fil-plażma b'madwar 28% u s-Cmax b' 46% u ttardja T_{max} b'0.72 siegħa. Għal pazjenti adulti is-suspensjoni orali ta' fosamprenavir għandha tittieħed **mingħajr** ikel fuq stonku vojt. Fi tfal u adolexxenti is-suspensjoni orali ta' fosamprenavir għandha tittieħed **ma' l-ikel.** Għaldaqstant ir-rakkomandazzjonijiet għad-doża għal din il-popolazzjoni jieħdu f'kunsiderazzjoni l-effett osservat bl-ikel (ara sezzjoni 4.2)

It-teħid ta' amprenavir ma' meraq tal-grejpfrut ma ġiex assoċjat ma' xi tibdil kliniku sostanzjali fil-farmakokinetiċi ta' amprenavir fil-plażma.

Distribuzzjoni

Jidher li l-volum tad-distribuzzjoni ta' amprenavir wara li jittieħed Telzir, huwa ta' madwar 430 1(6 1/kg jekk tieħu piż ta' ġisem ta' 70kg), li jissuġġerixxi li l-volum tad-distribuzzjoni huwa kbir, b'amprenavir jippenetra liberament fit-tessuti tal-ġisem lil hinn sewwa miċ-ċirkolazzjoni sistemika. Dan il-valur jonqos b'madwar 40% meta Telzir jingħata flimkien ma' ritonavir, x'aktarx minħabba żieda fil-bijodisponibiltà ta' amprenavir.

Fi studji *in vitro,* il-kwantità ta' amprenavir li teħel mal-proteini hija ta' madwar 90%. Din tkun imwaħħla l-biċċa l-kbira ma' l-alpha-1-acid glycoprotein (AAG) u ma' l-albumina, iżda għandha iżjed affinità għal AAG. Ġie muri li l-konċentrazzjonijiet ta' AAG naqsu waqt kura b'mediċini antiretrovirali. Dan it-tibdil iġib miegħu tnaqqis fil-konċentrazzjoni totali tas-sustanza attiva fil-plażma, iżda x'aktarx li l-kwantità ta' amprenavir mhux imwaħħal, li hija l-parti attiva, ma tinbidilx.

Il-penetrazzjoni CSF ta' amprenavir fis-CSF fil-bniedem hi ftit li xejn. Jidher li amprenavir jidħol fis-semen, għalkemm il-konċentrazzjonijiet fis-semen huma inqas mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Fosamprenavir jiġi idrolizzat malajr u kważi kompletament f'amprenavir u fosfat inorganiku waqt li jkun qed jiġi assorbit mill-epitelju ta' l-imsaren, wara li jittieħed mill-ħalq. Amprenavir hu primarjament metabolizzat mill-fwied b'inqas minn 1% jitneħħa bla ma' jinbidel fl-awrina. Ir-rotta ewlenija tal- metaboliżmu hi permezz ta' l-enzima ċitokromju P450 3A4. Il-metaboliżmu ta' amprenavir hu impedit b'ritonavir, permezz ta' l-impeditur CYP3A4, u dan jirriżulta f'konċentrazzjonijiet ogħla ta' amprenavir fil-plażma. Barra minn hekk amprenavir huwa wkoll impeditur għall-enzima CYP3A4, għalkemm inqas minn ritonavir. Għalhekk prodotti mediċinali li huma indjusers jew huma impedituri jew substrati ta' CYP3A4 għandhom jintużaw b'prekawzjoni meta jingħataw flimkien ma' Telzir b'ritonavir (ara t-taqsimiet 4.3 u 4.5)

Eliminazzjoni

Wara li jingħata Telzir, il-*half-life* ta' amprenavir hi ta' 7.7 sigħat. Meta Telzir jingħata flimkien ma' ritonavir, il-*half-life* ta' amprenavir tiżdied għal 15 – 23-il siegħa. Ir-rotta ewlenija ta' mnejn jiġi eliminat amprenavir hi permezz ta' metaboliżmu fil-fwied u l-ammont mhux metabolizzat li jispiċċa fl-awrina huwa ta' inqas minn 1% u fil-purgar ma jkun hemm kważi xejn. Il- metaboliti fl-awrina jagħmlu tajjeb għal madwar 14% tad-doża ta' amprenavir li tkun ingħatat, u għal madwar 75% fil-purgar.

Popolazzjonijiet speċjali

Pedjatriċi

Fi studju kliniku fuq il-farmakokinetika ta' fosamprenavir f'pazjenti pedjatriċi, 8 suġġetti minn 12 sa 18 il-sena irċevew id-doża standard għall-kbar ta' 700mg darbtejn kuljum għal pilloli ta ' fosamprenavir (ma' ritonavir 100mg darbtejn kuljum). Meta mqabbla ma' popolazzjoni adulta li fil-passat kienet qed tieħu fosamprenavir / ritonavir 700mg / 100mg darbtejn kuljum, suġġetti ta' bejn it-12 u t-18 il-sena kellhom valuri ta' AUC ta' APV aktar baxx fil-plażma b'20% (0-24), C_{max} aktar baxx bi 23% u C_{min} aktar baxx b'20%. Tfal ta' bejn is-6 u l-11 il-sena (n=9) li kienu qed jieħdu fosamprenavir / ritonavir 18 / 3 mg/kg darbtejn kuljum kellhom valuri ta' AUC (0-24) aktar għolja b'26% u valuri simili għal C_{max} u C_{min} meta mqabbla ma' popolazzjoni adulta li fil-passat kienet qed tieħu fosamprenavir / ritonavir 700 / 100 mg darbtejn kuljum.

APV20002 huwa studju *open label,* Fażi II ta' 48 ġimgħa iddisinjat biex jevalwa il-farmakokinetika, sigurtà, tolleranza u attività antivirali ta' fosamprenavir bi jew mingħajr ritonavir f'suġġetti pedjatriċi minn 4 ġimgħat sa <sentejn. Meta mqabbla ma' popolazzjoni adulta li fil-passat ħadu fosamprenavir ma' ritonavir 700mg / 100mg darbtejn kuljum, grupp sekondarju ta' ħames suġġetti pedjatriċi ta' bejn is-6 u <24 xahar li ħadu fosamprenavir / ritonavir 45/7 mg/kg darbtejn kuljum urew li għalkemm kien hemm żieda ta' bejn wieħed u ieħor 5 darbiet fid-doża ta' fosamprenavir u ritonavir fuq bażi ta' mg/kg, l-AUC (0-τ) ta' amprenavir fil-plażma kien bejn wieħed u ieħor 48% aktar baxx, C_{max} 26% aktar baxx u Cτ 29% aktar baxx f'suġġetti pedjatriċi. Ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet fuq dożaġġ fiż-żgħar ħafna (tfal <sentejn) u Telzir ma ritonavir m'huwiex rakkomandat għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

Anzjani

Il-farmakokinetiċi ta' fosamprenavir ma' ġewx studjati f'pazjenti li l-età tagħhom hija minn 65 sena 'l fuq.

Indeboliment tal-kliewi

Ma sarux studji partikolari fuq nies li għandhom indeboliment tal-kliewi. Inqas minn 1% tad-doża terapewtika ta' amprenavir tispiċċa fl-awrina mingħajr ma tinbidel. Anke t-tneħħija ta' ritonavir mill-kliewi hi żgħira ħafna; għalhekk l-impatt ta' l-indeboliment tal-kliewi fuq l-eliminazzjoni ta' amprenavir u ritonavir għandu jkun minimu.

Indeboliment tal-fwied

Fil-bniedem fosamprenavir jiġi mibdul f'amprenavir. Ir-rotta ewlenija tat-tneħħija ta' amprenavir u ritonavir hi l-metaboliżmu tal-fwied.

Il-farmakokinetiċi ta' amprenavir fil-plażma ġew evalwati fi studju ta' 14-il ġurnata b'doża ripetuta f'suġġetti adulti bl-infezzjoni HIV-1 u b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat jew sever li qegħdin jirċievu fosamprenavir flimkien ma' ritonavir u dawn ġew mqabbla ma' suġġetti simili b'funzjoni tal-fwied normali bħala kontroll.

F'suġġetti b'indeboliment tal-fwied ħafif (*Child-Pugh score* ta' 5-6), is-sistema ta' dożaġġ ta' fosamprenavir 700 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ritonavir 100mg bil-frekwenza tad-doża mnaqqsa għal darba kuljum waslet għal C_{max} ta' amprenavir ġol-plażma kemm kemm ogħla (17 %), għal AUC (0-12) ta' amprenavir ġol-plażma kemm kemm ogħla (22 %), għall-livell simili ta' C12 ta' amprenavir totali fil-plażma u livell ta' C12 ta' amprenavir mhux marbut fil-plażma ta' bejn wieħed u ieħor 117 % ogħla meta mqabbla ma' dawk ta' suġġetti b'funzjoni tal-fwied normali li qegħdin jirċievu s-sistema ta' dożaġġ standard ta' fosamprenavir / ritonavir 700 mg /100 mg darbtejn kuljum.

F'suġġetti b'indeboliment tal-fwied moderat (*Child-Pugh score* ta' 7-9), huwa stmat li doża mnaqqsa ta' fosamprenavir 450 mg darbtejn kuljum flimkien ma' ritonavir 100mg bil-frekwenza tad-doża mnaqqsa għal darba kuljum twassal għal-livell simili ta' C_{max} u AUC (0-12) ta' amprenavir ġol-plażma, imma twassal għal-livell ta' C12 ta' amprenavir totali fil-plażma ta' bejn wieħed u ieħor 35% iżjed

baxx u livell ta’ C12 ta’ amprenavir mhux marbut fil-plażma ta’ bejn wieħed u ieħor 88 % ogħla min dik milqugħa f’suġġetti b’funzjoni tal-fwied normali li qed jirċievu s-sistema ta’ dożaġġ standard ta’ fosamprenavir / ritonavir 700 mg /100 mg darbtejn kuljum. Esponimenti mbassra huma bbażati fuq estrapolazzjoni minn dejta osservata wara l-għoti ta’ fosamprenavir 300 mg darbtejn kuljum flimkien ma’ ritonavir 100 mg darba kuljum f’individwi b’indeboliment moderat tal-fwied.

F’suġġetti b’indebboliment sever tal-fwied (*Child-Pugh score* ta’ 10-13), doża mnaqqsa ta’ fosamprenavir 300mg darbtejn kuljum bi frekwenza ta’ dożaġġ ta’ ritonavir imnaqqsa għal 100mg darba kuljum wassal 19% ta’ amprenavir Cmax anqas fil-plażma, 23% anqas AUC (0-12), u 38% anqas fil-valur ta’ C12, imma valuri simili ta’ C12 ta’ amprenavir fil-plażma minn dawk f’suġġetti b’funzjoni normali tal-fwied li ħadu sistema ta’ kura standard b’fosamprenavir ma’ ritonavir 700mg / 100mg darbtejn kuljum. Minkejja li kien tnaqqis fil-frekwenza tad-doża ta’ ritonavir, suġġetti b’indebboliment sever tal-fwied kellhom 64% ta’ Cmax ta’ ritonavir aktar għoli, 40% AUC(0-24) aktar għoli, u 38% ta’ C12 ta’ ritonavir aktar għoli minn dak li ntlaħaq f’suġġetti b’funzjoni normali tal-fwied li kienu fuq sistema ta’ kura standard ta’ fosamprenavir ma’ ritonavir ta’ 700mg / 100mg darbtejn kuljum.,

Il-biċċa l-kbira ta’ suġġetti b’indeboliment tal-fwied ħafif, moderat jew sever felħu għat-trattament b’ fosamprenavir ma’ ritonavir u dawn s-sistemi ta' trattament urew profil ta’ effetti avversi u profil kiniku tal-laboratorju simili għal dawk f’studji li saru qabel f’suġġetti bl-infezzjoni HIV-1 b’funzjoni tal-fwied normali.

Tqala

Il-farmakokinetika ta’ amprenavir (APV) ġiet studjata f’nisa tqal li kienu qed jirċievu FPV/RTV 700/100 mg darbtejn kuljum waqt it-tieni trimestru (n=6) jew it-tielet trimestru (n=9) jew wara t-twelid. L-esponiment għal APV kien 25-35 % aktar baxx waqt it-tqala. Il-valuri medji ġeometriċi ta’ APV (95% CI) u ta’ Ctau kienu 1.31 (0.97, 1.77), 1.34 (0.95, 1.89), u 2.03 (1.46, 2.83) µg/mL għat-tieni trimestru, it-tielet trimestru u wara t-twelid, rispettivament u fi ħdan il-medda ta’ valuri f’pazjenti li ma kinux tqal fuq l-istess reġimens li kien fihom FPV/RTV.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

It-tossiċità kienet simili għal ta’ amprenavir u seħħet f’livelli ta’ esponiment ta’ amprevanir fil-plażma inqas mill-esponiment tal-bniedem wara l-kura b’fosamprenavir flimkien ma’ ritonavir skond id-doża rakkomandata.

Fi studji ripetuti tat-tossiċità tad-doża f’firien u klieb adulti, fosamprenavir wera evidenza ta’ disturbi gastro-intestinali (żieda fil-bżieq, rimettar u purgar artab jew maħlul), u tibdil fil-fwied, (żieda fil-piż tal-fwied, attivitajiet aktar ta’ enżimi tal-fwied fis-serum u tibdiliet mikroskopiċi, inkluża nekrosi ta’ l-epatoċiti). It-tossiċità ma aggravatx meta annimali minorenni ingħataw l-istess kura bħal annimali adulti, imma d-data uriet rispons fid-doża aktar wieqfa.

Fi studji b’fosamprenavir dwar tossicità riproduttiva fil-firien, il-fertilità maskili ma ġietx affettwata. Fin-nisa, bid-doża għolja, kien hemm tnaqqis fil-piż tal-utru waqt it-Tqala (0 sa 16 %) probabbilment minħabba tnaqqis fin-numru ta’ corpora lutea u impjanti ovarji. F’firien u fniek tqal ma kienx hemm effetti sinifikanti fuq l-iżvilupp embrijo-fetali. Iżda, in-numru ta’ aborti żdied. Fil-fniek, esponiment sistemiku għal dożi għolja kien biss ta’ 0.3-il darba ta’ l-esponiment tal-bniedem fl-ogħla dożi kliniċi u għalhekk it-tossiċità ta’ waqt l-iżvilupp ta’ fosamprenavir ma ġietx stabbilita għal kollox. F’firien li ħadu fosamprenavir qabel u wara t-twelid, iż-żgħar urew nuqqas ta’ żvilupp fiżiku u funzjonali u kibru bil-mod. Iż-żgħar li baqgħu ħajjin naqsu. Barra minn hekk, deher ukoll nuqqas ta’ siti ta’ impjantazzjoni għal kull boton u tqala aktar fit-tul meta ż-żgħar tgħammru wara li mmaturaw.

Fosamprenavir ma nstabx li kien mutaġeniku jew ġenotossiku f’analiżi *in vitro* u *in vivo* ta’ standard battery. Fi studji fit-tul dwar karċinoġeniċità b’fosamprenavir fi ġrieden u firien, kien hemm żiediet f’adenomi epatoċellulari u kanċer epatoċellulari fi ġrieden meta kienu esposti għall-livelli ekwivalenti għal 0.1 sa 0.3 darbiet dawk fi bnedmin li ħadu 700 mg ta’ fosamprenavir u 100 mg ritonavir darbtejn

kuljum, u żidiet f'adenomi epatoċellulari u adenomi follikulari tat-tirojde fi firien meta kienu esposti għall-livelli ekwivalenti għal 0.3 sa 0.6 darbiet dawk fi bnedmin li ħadu 700 mg ta'fosamprenavir u 100 mg ta' ritonavir darbtejn kuljum. Ma hijiex ċerta ir-rilevanza tas-sejbiet epatoċellulari f'kull animal gerriemi għall-bnedmin; madankollu m'hemm l-ebda evidenza minn studji kliniċi jew wara li jitqiegħed fis-suq li jissuġerixxi li dawn is-sejbiet fihom xi relevanza klinika. Studji b'dożi ripetuti ta' fosamprenavir fil-firien ipproduċew effetti konsistenti ma' induzzjoni ta' enżima tal-fwied, li jippridisponi l-firien, imma mhux il-bniedem, għal neoplażmi tat-tirojde. Fil-firien biss kien hemm żieda fl-iperplasija fiċ-ċelloli *interstitial fl*-irġiel li kienu esposti għal livelli ekwivalenti għal 0.5 darbiet dawk fil-bniedem, u żieda f'adenokarċinoma ta' l-endometriju ta' l-utru fin-nisa meta kienu esposti għall-livelli ekwivalenti għal 1.1 darbiet dawk fil-bniedem. L-inċidenza ta' sejbiet fl-endometriju kienu ftit aktar minn kontrolli fl-istess żmien, imma ġewwa l-limiti ta'sfond fi firien nisa. Ir-rilevanza ta' l-adenokarċinoma ta' l-endometriju ta' l-utru fil-bniedem hija nċerta; madankollu m'hemm l-ebda evidenza minn studi kliniċi jew wara li jitqiegħed fis-suq li tindika li dawn is-sejbiet huma klinikament sinifikanti.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Hypromellose
Sucralose
Propylene glycol
Methyl parahydroxybenzoate (E218)
Propyl parahydroxybenzoate (E216)
Polysorbate 80
Calcium chloride dihydrate
Essenza artifiċjali ta' *bubblegum* ta' l-għeneb
Essenza ta' *peppermint* naturali
Ilma ippurifikat

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jitħallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.
Għandu jintrema 28 jum wara li jinfetaħ.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Tiffriżahx.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexken tal-HDPE li jingħalqu b'tapp tal-polypropylene li ma jistax jinfetaħ minn tfal u li jkun fihom 225 millilitri ta' suspensjoni orali. Il-pakkett jinkludi wkoll adapter tal-polyethylene għas-siringa u siringa ta' 10 ml biex tingħata d-doża mill-ħalq li hija magħmula minn bettija tal-polypropylene (b'marki tal-kejl bil-ml) u planġer tal-polyethylene.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/04/282/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 ta' Lulju 2004
Data ta' tiġdid tal-awtorizzazzjoni: 15 ta' Mejju 2009.

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini http://www.ema.europa.eu

ANNESS II

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Pilloli miksijin b'rita
Glaxo Wellcome Operations, Priority Street, Ware, Hertfordshire, SG12 ODJ, Ir-Renju Unit.

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

Suspensjoni Orali
Aspen Bad Oldesloe GmbH, Industriestrasse 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Il-Ġermanja.

jew

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

jew

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

Fuq il-fuljett ta` tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni, 4.2)

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:
- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess ħin.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-PAKKETT TA' BARRA GĦALL-PILLOLI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Telzir 700 mg Pilloli miksija b'rita
Fosamprenavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 700 mg fosamprenavir bħala fosamprenavir calcium (ekwivalenti għal madwar 600 mg amprenavir)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Jittieħed mill-ħalq

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/04/282/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

telzir 700mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TA' FUQ IL-FLIXKUN GĦALL-PILLOLI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Telzir 700 mg Pilloli miksija b'rita
Fosamprenavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 700 mg fosamprenavir bħala fosamprenavir calcium (ekwivalenti għal madwar 600 mg amprenavir)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Jittieħed mill-ħalq

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/04/282/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Applikabbli biss għall-kartuna ta’ barra

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TA' FUQ IL-PAKKETT GĦAS-SUSPENSJONI ORALI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Telzir 50 mg/ml suspensjoni orali
Fosamprenavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml ta' suspensjoni orali fih 50 mg fosamprenavir bħala fosamprenavir calcium (ekwivalenti għal madwar 43 mg amprenavir)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Dan il-prodott fih ukoll priżervattivi:
Methyl parahydroxybenzoate (E218) u propyl parahydroxybenzoate (E216), ara l-fuljett għal aktar tagħrif

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Flixkun ta' 225 ml suspensjoni orali
Siringa immarkata ta' 10 ml għad-dożaġġ u *adapter* huma wkoll provduti fil-pakkett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Jittieħed mill-ħalq

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Ħawwad sew il-flixkun qabel użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Armih wara 28 jum minn meta jkun infetaħ

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Tiffriżahx

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/04/282/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Telzir 50mg/ml

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TA' FUQ IL-FLIXKUN GĦAS-SUSPENSJONI ORALI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Telzir 50 mg/ml suspensjoni orali
Fosamprenavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml ta' suspensjoni orali fih 50 mg fosamprenavir bħala fosamprenavir calcium (ekwivalenti għal madwar 43 mg amprenavir)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Dan il-prodott fih ukoll priżervattivi:
Methyl parahydroxybenzoate (E218) u propyl parahydroxybenzoate (E216), ara l-fuljett għal aktar tagħrif

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

225 ml ta' suspensjoni orali
Siringa ta' l-10 ml immarkata għad-dożaġġ u *adapter* huma wkoll provduti fil-pakkett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Jittieħed mill-ħalq

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Ħawwad sew il-flixkun qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Armih wara 28 jum minn meta jkun infetaħ

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Tiffriżahx

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/04/282/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Applikabbli biss għall-kartuna ta' barra

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Telzir 700 mg Pilloli miksijin b'rita
Fosamprenavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- **Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4**

F'dan il-fuljett:

1. **X'inhu Telzir u għalxiex jintuża**
2. **X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Telzir**
3. **Kif għandek tieħu Telzir**
4. **Effetti sekondarji possibbli**
5. **Kif taħżen Telzir**
6. **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

1. X'inhu Telzir u għalxiex jintuża

Telzir jintuża għal kura ta' infezzjoni b'HIV (vajrus ta' l-immunodefiċjenza fil-bniedem).

Telzir huwa tip ta' mediċina magħrufa bħala anti-retrovirali. Jittieħed ma' dożi baxxa ta' mediċina oħra, ritonavir, li ssaħħaħ il-livelli ta' Telzir fid-demm. Telzir jagħmel parti minn grupp ta' mediċini anti-retrovirali li jissejħu *inibituri tal-protease.* Protease huwa enżima prodott minn HIV li jgħin lil vajrus jimmoltipplika fiċ-ċelluli bojod tad-demm (*ċelluli CD4)* fid-demm tiegħek. Telzir iżomm HIV milli jimmoltipplika u jinfetta aktar ċelluli CD4 billi jwaqqaf il-protease milli jagħmel effett.

Telzir flimkien ma' dożi żgħar ta' ritonavir jintuża flimkien ma' mediċini anti-retrovirali oħra ('terapija kombinata') fil-kura ta' adulti, adolexxenti u tfal ta' 6 snin u aktar, infettati bl'HIV.

HIV jista' jsir reżistenti għal mediċini anti_HIV. Biex dan ma jiġrix, u biex tevita li l-marda tiegħek tmur għall-agħar huwa mportanti ħafna li tibqa tieħu l-mediċini kollha tiegħek eżatt kif preskritti.

Telzir ma jwaqqfekx milli tgħaddi l-HIV lil ħaddieħor. L-infezzjoni bl-HIV tinxtered b'kuntatt sesswali ma' xi ħadd li għandu l-infezzjoni, jew minn trasferiment ta'demm infettat (per eżempju meta jintużaw il-labar ta' xulxin).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Telzir

Telzir għandu jittieħed flimkien ma' dożi baxxi ta' ritonavir u mediċini antiretrovirali oħra. Għalhekk hu importanti li taqra sew il-fuljett ta' tagħrif li jingħata ma' dawn il-mediċini. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar ritonavir jew xi mediċini oħra li nkitbulek, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew spiżjar tiegħek

Tiħux Telzir:
- **jekk inti allerġiku** għal fosamprenavir, amprenavir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6), jew għal ritonavir.
- **jekk inti qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini:**

- alfuzosin (li jintuża għall-kura ta' **problema fil-prostata**)
- astemizole jew terfenadine (li komunement jintużaw biex jikkuraw sintomi ta' **allerġija** – dawn il-mediċini tista' ssibhom mingħajr riċetta)
- pimozide (li jintuża biex jikkura **skiżofrenija**)
- quetiapine (li jintuża għall-kura tal-**iskiżofrenja, disturb bipolari** u **disturb depressiv maġġuri)**
- cisapride (li jintuża biex jalljeva **indigistjoni**)
- derivattivi ta' ergot (li jintuża biex jikkura **uġigħ ta' ras)**
- rifampicin (li jintuża biex jikkura **tuberculożi**)
- amiodarone, quinidine, flecainide u propafenone (**mediċini tal-qalb**)
- bepridil (li jintuża biex jikkura **pressjoni għolja tad-demm**)
- midazolam jew triazolam li jittieħdu mill-ħalq **(**jintużaw biex jikkuraw **l-ansjeta')**
- prodotti li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*)
- lovastatin, simvastatin (jintużaw biex ibaxxu **l-kolesterol**)
- sildenafil jekk jintuża biex jikkura **pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun**, (kundizzjoni li taffettwa l-vini u l-arterji lejn il-pulmuni tiegħek)
- paritaprevir (użat biex jikkura infezzjoni tal-virus tal-epatite Ċ)

→Għid lit-tabib tiegħek jekk xi wieħed minn dawn japplika għalik.

Oqgħod attent ħafna b'Telzir
Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel ma tieħu Telzir:
- **Jekk taf li għandek allerġija għal mediċini li fihom sulphonamide.** Tista' tkun allerġiku ukoll għal Telzir.
- **Jekk tbatix minn xi mard tal-fwied**. It-tabib tiegħek jista' jbaxxi d-doża tiegħek ta' Telzir u ritonavir skond kemm għandek ħsara fil-fwied. Tkun taħt sorveljanza waqt li tkun qed tieħu Telzir. Jekk il-mard tal-fwied tiegħek imur għall-agħar, jista' jkollok bżonn tieqaf tieħu Telzir għal xi ftit, jew għal dejjem. Nies li jbatu minn epatite B jew Ċ u li qed jieħdu terapija kombinata għandhom riskju akbar li jkollhom problemi serji fil-fwied.
- **Jekk għandek l-emofilija.** Jista' jkollok tnixxija ta' demm aktar waqt li tkun qed tieħu inibituri tal-protease (bħal Telzir). M'hijiex magħrufa ir-raġuni għal dan. Jista' jkollok bżonn aktar factor VIII biex tikkontrolla xi tnixxija ta' demm.
- **Jekk għanded id-dijabete.** Kien hemm rapporti ta' livell aktar għoli ta' zokkor fid-demm u dijabete li marret għall-agħar f'xi pazjenti fuq mediċini anti-retrovirali li jinkludu inibituri tal-protease. Kien hemm ukoll xi nies li saru dijabetiċi waqt li kienu qed jieħdu dawn il-mediċini.
- Jekk qed tieħu xi mediċini oħra. Ara s-sezzjoni 'Mediċini oħra u Telzir'.

→Għid lit-tabib tiegħek jekk xi wieħed minn dawn japplika għalik. Ikollok bżonn aktar check-ups, li jinkludu testijet tad-demm, waqt li tkun qed tieħu il-mediċina tiegħek.

It-tabib tiegħek jissorvelja il-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek qabel u waqt kura b'Telzir.

Oqgħod attent għal sintomi importanti
Xi nies li jkunu fuq mediċini għal infezzjoni b'HIV jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra, li jistgħu ikunu serji.
Dawn jinkludu:
- Re-attivazzjoni ta' infezzjonijiet tal-passat
- Tibdil fis-sura ta' ġismek
- Problemi bl-għadam.

Għandek bżonn tkun taf fuq sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tieħu Telzir.
Jekk jogħġbok aqra l-informazzjoni fuq 'Effetti mhux mixtieqa oħra ta' terapija kombinata ta' HIV' f'sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett. Jekk għandek xi mistoqsijiet fuq din l-informazzjoni jew il-parir li tkun ingħatajt :
→Kellem lit-tabib tiegħek.

Jista' jaqbdek raxx fil-ġilda. Madankollu xorta tista tkompli tieħu Telzir. Tista' tikkura ruħha b'anti-istaminiċi. Rarament, ir-raxx fil-ġilda jista' jkun sever u serju (*sindrome ta' Stevens Johnson)*. Jekk jiġri dan Telzir għandu jitwaqqaf minnufih u ma għandek terġa tieħdu qatt iżjed.

Ipproteġi nies oħra. L-infezzjoni tal-HIV tinxtered permezz ta' kuntatt sesswali ma' xi ħadd li jkollu l-infezzjoni, jew bit-trasferiment ta' demm infettat (pereżempju, billi tuża l-istess labar tal-injezzjoni ta' persuni oħra). Xorta tista' titrasmetti l-HIV waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, għalkemm ir-riskju jitbaxxa b'terapija antiretrovirali effettiva. Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tevita li tinfetta lil nies oħrajn.

Mediċini oħra u Telzir
Għid lit-tabib jew lil-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra – dawn jinkludu mediċini mill-ħxejjex jew mediċini oħra li tkun xtrajt mingħajr riċetta. It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk dawn il-mediċini humiex addatati għalik biex teħodhom ma' Telzir u ritonavir. Dan huwa **importanti ħafna,** għax Telzir u ritonavir jistgħu isaħħu jew idagħajfu l-effetti ta' mediċini oħra. Dan kultant jista' jwassal għal kundizzjonijiet mediċi serji.

Hemm xi mediċini li m'għandhomx jittieħdu ma' Telzir. Għandek tiċċekkja l-lista ta' mediċini taħt 'Tiħux Telzir' fil-bidu ta' Sezzjoni 2 ta' dan il-fuljett.

Dawn il-mediċini m'humiex rakkomandati ma' Telzir/ritonavir :
- dożi ta' ketoconazole u itraconazole akbar minn 200mg kuljum (użati għal kura ta' **infezzjonijiet fungali)**
- dożi ta' rifabutin akbar minn 150mg ġurnata iva u ġurnata le **(antibijotiku)**
- lidocaine li jingħata b'injezzjoni
- halofantrine **(**użat għal kura tal-**malarja)**
- sildenafil, vardenafil jew tadalafil **(**użati għal kura ta' **disfunzjoni erettili)**
- dożi ta' atorvastatin akbar minn 20mg kuljum (użat biex ibaxxi **l-kolesterol)**
- fluticasone propionate u mediċini simili użati għal kura ta' **l-ażma,** sakemm mhux ikkonsidrat neċessarju. F'dan il-kas hemm bżonn sorveljanza mill-qrib.
- teħid flimkien ta' lopinavir/ritonavir (li jintużaw biex jikkuraw **infezzjoni ta' HIV**)
- raltegravir (jintuża għall-kura ta' **infezzjoni bl-HIV**)
- telaprevir, boceprevir, simeprevir, daclatasvir (użati biex jikkuraw **infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ**)
- maraviroc (jintuża għall-kura ta' **infezzjoni tal-HIV**)

Ikollok bżonn sorveljanza mill-qrib jekk tkun qed tieħu dawn il-mediċini ma' Telzir/ritonavir :
- atorvastatine sa 20mg kuljum (użat biex ibaxxi **l-kolesterol)**
- carbamezapine, phenobarbital, phenytoin **(**użati għal kura ta' **l-epilessija)**
- cyclosporin, rapamycin, tacrolimus **(**użati biex irażżnu **is-sistema immunitarja)**
- dolutegravir (jintuża biex **jikkura infezzjoni tal-HIV)**
- desipramine, nortriptyline, paroxetine u mediċini simili (użati għal kura tad-**dipressjoni**)
- warfarin u mediċini oħra li **jwaffqu id-demm milli jagħqad.**
- injezzjoni ta' midazolam **(**użati għal kura ta' **l-ansjeta')**
- clarithromycin, erythromycin (**antibijotiku**)
- methadone (**sostitut tal-eroina**)

Jista' jkun hemm bżonn li d-doża tiegħek ta' Telzir tinbidel jekk tkun qed tieħu
- etravirine (li jintuża għal **infezzjonijiet b'HIV**)

Kontraċezzjoni ormonali
Tista' tagħmel ħsara fil-fwied jekk tieħu Telzir u ritonavir mal-pillola kontraċettiva u jistgħu iwaqqfu il-kontraċettiv milli jagħmel effett kif suppost.
→Uża tip ta' kontraċezzjoni ieħor mhux ormonali bħal kondom.
Ma saru l-ebda studji fuq l-użu ta' Telzir/ritonavir ma' terapiji ormonali oħra, bħal hormone replacement therapy (HRT).

Tqala
Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija:
→**Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel** tieħu din il-mediċina.

Treddigħ
Nisa li huma pożittivi għal HIV m'għandhomx ireddgħu għaliex l-infezzjoni ta' l-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija fil-ħalib tas-sider. Mhuwiex magħruf jekk l-ingredjenti f'Telzir jistgħux jgħaddu wkoll fil-ħalib tas-sider tiegħek. Jekk qed tredda' jew qed taħseb biex tredda'
→**Kellem lit-tabib tiegħek minnufih.**

Sewqan u tħaddim ta' magni
Telzir jista' jagħmillek sturdament jew effetti sekondarji oħra li jagħmluk anqas fuq tiegħek.
Issuqx jew tħaddem magni sakemm ma tħossokx f'siktek.

Ibqa' f'kuntatt regolari mat-tabib tiegħek
Telzir jgħin biex jikkontrolla il-kundizzjoni tiegħek, imma m'huwiex kura għal infezzjoni b'HIV. Għandek bżonn tibqa' toħodha kuljum biex il-marda tiegħek ma tmurx għall-agħar. Xorta tista' tiżviluppa infezzjonijiet u mard ieħor li għandu x'jaqsam ma' infezzjoni b'HIV.
→**Ibqa' f'kuntatt mat-tabib tiegħek,** u **tieqafx tieħu Telzir** mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

3. Kif għandek tieħu Telzir

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Huwa mportanti ħafna li tieħu d-doża ta' Telzir u ritonavir ta' kuljum **kollha** kif preskritta mit-tabib tiegħek. **Tiħux** aktar mid-doża rakkomandata. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Ibla l-pilloli sħaħ flimkien ma' tazza ilma jew xi xarba oħra. Tista' tieħu l-pilloli ta' Telzir kemm ma' l-ikel kif ukoll waħidhom. Telzir issibu wkoll bħala likwidu (suspensjoni orali) għal nies li ma jistgħux jibilgħu pilloli. (Aqra l-fuljett ta' tagħrif tas-suspensjoni orali ta' Telzir għal gwida fuq jekk għandekx toħodha ma' l-ikel jew waħedha.)

Adulti
Id-doża rakkomandata hi ta' **pillola waħda ta' 700mg ta' Telzir darbtejn kuljum** ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum.

Tfal ta' minn l-eta' ta' 6 u li jiżnu almenu 39kg
It-tfal jistgħu jieħdu is-sistema ta' dożaġġ adulta ta' **pillola waħda ta' Telzir 700 mg darbtejn kuljum** ma' ritonavir 100mg darbtejn kuljum jekk jistgħu jibilgħu il-pilloli sħaħ.

Tfal **minn 6 snin u li jiżnu anqas minn** 39kg.
Uża s-suspensjoni orali ta' Telzir.

Adulti b'mard tal-fwied
Jekk tbati minn mard mhux serju tal-fwied, id-doża hija ta' **pillola waħda ta' Telzir (700mg) darbtejn kuljum** b'100mg ritonavir **darba kuljum biss.** Jekk tbati minn mard moderat jew sever tal-fwied id-doża rakkomandata ta' Telzir għandha titbaxxa. Dan l-aġġustament fid-doża ma jistax isir bil-pilloli ta' Telzir. Għandek tuża s-suspensjoni orali ta' Telzir.

Jekk tieħu Telzir aktar milli suppost
Jekk ħadt aktar Telzir minn kemm ordnalek it-tabib :
→**Ikkuntatja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek għal parir minnufih.**

Jekk tinsa tieħu Telzir

Jekk tinsa tieħu xi doża ta' Telzir, ħudha hekk kif tiftakar u kompli bil-kura tiegħek bħal qabel. **M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.**

Tieqafx tieħu Telzir mingħajr parir.
Hu Telzir sakemm jirrakomandalek it-tabib tiegħek. Tieqafx sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tieqaf.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul terapija għall-HIV, jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glucose fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut ma' saħħa u stil ta' ħajja ristawrat, u fil-każ ta' lipidi fid-demm, xi kultant mal-mediċini tal-HIV infushom. It-tabib tiegħek sejjer jittestja għal dawn il-bidliet.

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd. Waqt il-kura ta' l-infezzjonijiet ta' l-HIV mhux dejjem ikun possibbli li wieħed jgħid jekk xi effetti mhux mixtieqa li jinħassu jkunux ġejjin minħabba Telzir jew minħabba xi mediċina oħra li tkun qed tingħata fl-istess waqt jew mill-marda tal-HIV nnifisha. Għalhekk huwa mportanti ħafna li **tkellem lit-tabib tiegħek jekk tħoss xi tibdil f'saħħtek.**

Effetti sekondarji komuni ħafna
Dawn jistgħu jaffettwaw **aktar minn 1 f'10 minn nies ;**
- Dijarea
- Żieda *fil-kolesterol* (tip ta' xaħam fid-demm).

Effetti sekondarji komuni
Dawn jistgħu jaffettwaw **sa 1 f'10 minn nies :**
- Żieda fit-*trigliċeridi* (tip ta' xaħam fid-demm).
- Tħossok i*mqalla jew tk*un imqalla (*dardir jew remettar)*, uġigħ fl-istonku, purgar artab
- Raxx fil-ġilda (aħmar, imqabbes jew bil-ħakk) – jista' jkun li jkollok tieqaf tieħu din il-mediċina jekk ir-raxx fil-ġilda ikun qawwi
- Uġigħ ta' ras, sturdament
- Għeja
- Żieda fil-livelli ta' enżimi tal-fwied magħrufa bħala *transaminases* u żieda fil-livelli ta' enżima tal-pankreas magħruf bħala *lipase.*
- Tingiż jew tnemnim madwar ix-xufftejn u l-ħalq

Effetti sekondarji mhux komuni
Dawn jistgħu jaffettwaw **sa 1 f'100 minn nies**
- Nefħa fil-wiċċ, fix-xuftejn u l-ilsien (*angioedema)*

Effetti sekondarji rari
Dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 f'1000 minn nies
- Reazzjoni severa jew li tista' tkun ta' periklu għal ħajja, fil-ġilda (sindromu Stevens-Johnson)

Tista' tesperjenza problemi fil-muskoli
Kien hemm rapporti ta' uġigħ fil-muskoli, sensibilita' jew nuqqas ta' saħħa, speċjalment b'terapija antiretrovirali li tinkludi inibituri tal-protease u analogi tan-nukleosidi. F'okkażjonijiet rari, dawn id-disturbi fil-muskoli kienu ta' natura serja (*rabdomajoliżi).* Jekk tinnota xi problemi fil-muskoli :
→Għid lit-tabib tiegħek.

Nies li jbatu minn emofilija jistgħu ikollhom aktar fsada
F'dawk il-pazjenti li jbatu minn **emofilja Tip A u B** kien hemm rapporti ta' żieda fil-fsada waqt l-użu ta' l-impedituri protease.
Jekk jiġrilek hekk:
→Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk ikollok xi effett sekondarju
→Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

Effetti sekondarji oħra ta' terapija kombinata għal HIV

Infezzjonijiet tal-passat jistgħu jerġgħu jitqanqlu
Nies b'infezzjoni avvanzata ta' HIV (AIDS) għandhom sistema ta' immunità dgħajfa u għandhom aktar possibilità li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (infezzjonijiet opportunistiċi). Meta dawn in-nies jibdew il-kura, jistgħu isibu li infezzjonijiet antiki moħbija jitqanqlu u jikkawżaw sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni. Dawn is-sintomi probabilment joħorġu minħabba li s-sistema immunitarja tal-ġisem issir aktar b'saħħitha, u għalhekk il-ġisem jibda' jiġġieled dawn l-infezzjonijiet.

Minbarra infezzjonijiet opportunistiċi, jistgħu jseħħu wkoll disturbi awtoimmuni (kondizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessuti f'saħħithom tal-ġisem) wara li tibda tieħu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tal-HIV tiegħek. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tal-kura tiegħek. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni jew sintomi oħra bħal dgħjufija fil-muskoli, dgħjufija li tibda fl-idejn u s-saqajn u timxi 'l fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, rogħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament għall-kura meħtieġa.

Jekk ikollok xi sintomi ta' infezzjoni jew sinjali ta' infjammazzjoni waqt li tkun qed tieħu Telzir :
→Għid lit-tabib tiegħek immedjatament. Tiħux mediċini oħra għal infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Jista' jkollok problemi b'għadmek
Xi nies fuq terapija kombinata għal HIV jiżviluppaw kondizzjoni li tissejjaħ *ostejonekrożi.* F'din il-kondizzjoni, partijiet mis-sustanza ta' l-għadam imutu minħabba nuqqas ta' cirkolazzjoni lill-għadam.

In-nies jista' jkollhom aktar possibilità li jkollhom din il-kondizzjoni:
- jekk ikunu ilhom jieħdu terapija kombinata għal tul ta' żmien
- jekk ikunu qegħdin jieħdu wkoll mediċini kontra l-infjammazzjoni li jissejħu kortikosterojdi
- jekk jixorbu alkoħol
- jekk is-sistemi immunitarji tagħhom ikunu dgħajfa
- jekk ikollhom piż żejjed

Sinjali li għandek toqgħod għassa għalihom jinkludu:
- **egħbusija fil-ġogi**
- **uġigħ** (speċjalment fil-ġog tal-koxxa, fl-irkoppa jew fl-ispalla)
- **diffikultaà biex tiċċaqlaq**

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi:
→Għid lit-tabib tiegħek

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżja tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Telzir

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixkun.

Telzir m'għandux bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Telzir

- **Is-sustanza attiva hi fosamprenavir**. Kull pillola fiha 700mg ta' fosamprenavir bħala fosamprenavir calcium (ekwivalenti għal bejn wieħed u ieħor 600mg ta' amprenavir)

- Is-sustanzi l-oħra huma: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, povidone K30, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, hypromellose, titanium dioxide (E171), glycerol triacetate, iron oxide red (E172).

Kif jidher Telzir u l-kontenut tal-pakkett

Telzir jinbiegħ fi flixken tal-plastik li jkun fihom 60 pillola miksijin b'rita. Il-pilloli qegħdin f'għamla ta' kapsuli, imbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ta' kulur roża u bil-marka GXLL7 fuq naħa waħda.

Telzir jinbiegħ wkoll bħala suspensjoni orali għal dawk il-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manufattur

Manifattur	**Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**
Glaxo Wellcome Operations Priory Street Ware Hertfordshire SG 12 0DJ Ir-Renju Unit	ViiV Healthcare BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist L-Olanda
Glaxo Wellcome S.A. Avenida de Extremadura 3 09400 Aranda de Duero Burgos Spanja	

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

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

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

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
VIIVHIV 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

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

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

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepcia.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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Suspensjoni orali ta' 50 mg/ml Telzir
Fosamprenavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- **Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.**

F'dan il-fuljett:

1. **X'inhu Telzir u għalxiex jintuża**
2. **X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Telzir**
3. **Kif għandek tieħu Telzir**
4. **Effetti sekondarji possibbli**
5. **Kif taħżen Telzir**
6. **Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

1. X'inhu Telzir u għalxiex jintuża

Telzir jintuża għal kura ta' infezzjoni b'HIV (vajrus ta' l-immunodefiċjenza fil-bniedem).

Telzir huwa tip ta' mediċina magħrufa bħala anti-retrovirali. Jittieħed ma' dożi baxxa ta' mediċina oħra, ritonavir, li ssaħħaħ il-livelli ta' Telzir fid-demm. Telzir jagħmel parti minn grupp ta' mediċini anti-retrovirali li jissejħu *inibituri tal-protease.* Protease huwa enżima prodott minn HIV li jgħin lil vajrus jimmoltipplika fiċ-ċelluli bojod tad-demm (*ċelluli CD4)* fid-demm tiegħek. Telzir iżomm HIV milli jimmoltipplika u jinfetta aktar ċelluli CD4 billi jwaqqaf il-protease milli jagħmel effett.

Telzir flimkien ma' dożi żgħar ta' ritonavir jintuża flimkien ma' mediċini anti-retrovirali oħra ('terapija kombinata') fil-kura ta' adulti, adolexxenti u tfal ta' 6 snin u aktar, infettati bl'HIV.

HIV jista' jsir reżistenti għal mediċini anti-HIV. Biex dan ma jiġrix, u biex tevita li l-marda tiegħek tmur għall-agħar huwa mportanti ħafna li tibqa tieħu l-mediċini kollha tiegħek eżatt kif preskritti.

Telzir ma jwaqqfekx milli tgħaddi l-HIV lil ħaddieħor. L-infezzjoni bl-HIV tinxtered b'kuntatt sesswali ma' xi ħadd li għandu l-infezzjoni, jew minn trasferiment ta'demm infettat (per eżempju meta jintużaw il-labar ta' xulxin).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Telzir

Telzir għandu jittieħed flimkien ma' ritonavir u mediċini antiretrovirali oħra. Għalhekk hu importanti li taqra sew il-fuljett ta' tagħrif li jingħata ma' din il-mediċina. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar ritonavir jew xi mediċini oħra li nkitbulek, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew spiżjar tiegħek.

Tiħux Telzir:
- **jekk inti allerġiku** għal fosamprenavir, amprenavir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6), jew għal ritonavir.

- **jekk inti qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini:**

- alfuzosin (li jintuża għall-kura ta' **problema fil-prostata**)
- astemizole jew terfenadine (li komunement jintużaw biex jikkuraw sintomi ta' **allerġija –** dawn il-mediċini tista' ssibhom mingħajr riċetta)
- pimozide (li jintuża biex jikkura **skiżofrenija**)
- quetiapine (li jintuża għall-kura tal-**iskiżofrenja, disturb bipolari** u **disturb depressiv maġġuri**)
- cisapride (li jintuża biex jalljeva **indigistjoni**)
- derivattivi ta' ergot (li jintuża biex jikkura **uġigħ ta' ras**
- rifampicin (li jintuża biex jikkura **tuberculożi**)
- amiodarone, quinidine, flecainide u propafenone (**mediċini tal-qalb**)
- bepridil (li jintuża biex jikkura **pressjoni għolja tad-demm**)
- midazolam jew triazolam li jittieħdu mill-ħalq (jintużaw biex jikkuraw **l-ansjeta')**
- prodotti li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*)
- lovastatin, simvastatin (jintużaw biex ibaxxu **l-kolesterol**)
- sildenafil jekk jintuża biex jikkura **pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun**, (kundizzjoni li taffettwa l-vini u l-arterji lejn il-pulmuni tiegħek)
- paritaprevir (użat biex jikkura infezzjoni tal-virus tal-epatite Ċ)

→Għid lit-tabib tiegħek jekk xi wieħed minn dawn japplika għalik.

Oqgħod attent ħafna b'Telzir
Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel ma tieħu Telzir:
- **Jekk taf li għandek allerġija għal mediċini li fihom sulphonamide.** Tista' tkun allerġiku ukoll għal Telzir.
- **Jekk tbatix minn xi mard tal-fwied.** It-tabib tiegħek jista' jbaxxi d-doża tiegħek ta' Telzir u ritonavir skond kemm għandek ħsara fil-fwied. Tkun taħt sorveljanza waqt li tkun qed tieħu Telzir. Jekk il-mard tal-fwied tiegħek imur għall-agħar, jista' jkollok bżonn tieqaf tieħu Telzir għal xi ftit, jew għal dejjem. Nies li jbatu minn epatite B jew Ċ u li qed jieħdu terapija kombinata għandhom riskju akbar li jkollhom problemi serji fil-fwied.
- **Jekk għandek l-emofilija.** Jista' jkollok tnixxija ta' demm aktar waqt li tkun qed tieħu inibituri tal-protease (bħal Telzir). M'hijiex magħrufa ir-raġuni għal dan. Jista' jkollok bżonn aktar factor VIII biex tikkontrolla xi tnixxija ta' demm.
- **Jekk għanded id-dijabete.** Kien hemm rapporti ta' livell aktar għoli ta' zokkor fid-demm u dijabete li marret għall-agħar f'xi pazjenti fuq mediċini anti-retrovirali li jinkludu inibituri tal-protease. Kien hemm ukoll xi nies li saru dijabetiċi waqt li kienu qed jieħdu dawn il-mediċini.
- Jekk qed tieħu xi mediċini oħra. Ara sezzjoni 'Mediċini oħra u Telzir'.

→Għid lit-tabib tiegħek jekk xi wieħed minn dawn japplika għalik. Ikollok bżonn aktar check-ups, li jinkludu testijet tad-demm, waqt li tkun qed tieħu il-mediċina tiegħek.

It-tabib tiegħek jissorvelja il-livell taz-zokkor tiegħek fid-demm qabel u waqt kura b'Telzir.

Oqgħod attent għal sintomi importanti
Xi nies li jkunu fuq mediċini għal infezzjoni b'HIV jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra, li jistgħu ikunu serji.
Dawn jinkludu:
- Re-attivazzjoni ta' infezzjonijiet tal-passat
- Tibdil fis-sura ta' ġismek
- Problemi bl-għadam.

Għandek bżonn tkun taf fuq sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tieħu Telzir.

Jekk jogħġbok aqra l-informazzjoni fuq 'Effetti mhux mixtieqa oħra ta' terapija kombinata ta' HIV' f'sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett. Jekk għandek xi mistoqsijiet fuq din l-informazzjoni jew il-parir li tkun ingħatajt :
→**Kellem lit-tabib tiegħek.**

Jista' jaqbdek raxx fil-ġilda.
Madankollu xorta tista tkompli tieħu Telzir. Tista' tikkura ruħha b'anti-istaminiċi. Rarament, ir-raxx fil-ġilda jista' jkun sever u serju (*sindrome ta' Stevens Johnson)*. Jekk jiġri dan Telzir għandu jitwaqqaf minnufih u ma għandek terġa tieħdu qatt iżjed.

Ipproteġi nies oħra.
L-infezzjoni tal-HIV tinxtered permezz ta' kuntatt sesswali ma' xi ħadd li jkollu l-infezzjoni, jew bit-trasferiment ta' demm infettat (pereżempju, billi tuża l-istess labar tal-injezzjoni ta' persuni oħra). Xorta tista' titrasmetti l-HIV waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, għalkemm ir-riskju jitbaxxa b'terapija antiretrovirali effettiva. Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tevita li tinfetta lil nies oħrajn.

Mediċini oħra u Telzir
Għid lit-tabib jew lil-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra dawn jinkludu mediċini mill-ħxejjex jew mediċini oħra li tkun xtrajt mingħajr riċetta. It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk dawn il-mediċini humiex addatati għalik biex teħodhom ma' Telzir u ritonavir. Dan huwa **importanti ħafna,** għax Telzir u ritonavir jistgħu isaħħu jew idagħajfu l-effetti ta' mediċini oħra. Dan kultant jista' jwassal għal kundizzjonijiet mediċi serji.

Hemm xi mediċini li m'għandhomx jittieħdu ma' Telzir. Għandek tiċċekkja l-lista ta' mediċini taħt 'Tiħux Telzir' fil-bidu ta' Sezzjoni 2 ta' dan il-fuljett.

Dawn il-mediċini m'humiex rakkomandati ma' Telzir/ritonavir :
- dożi ta' ketoconazole u itraconazole akbar minn 200mg kuljum (użati għal kura ta' **infezzjonijiet fungali)**
- dożi ta' rifabutin akbar minn 150mg ġurnata iva u ġurnata le **(antibijotiku)**
- lidocaine li jingħata b'injezzjoni
- halofantrine **(**użat għal kura tal-**malarja)**
- midazolam u triazolam **(**użati għal kura ta' **l-ansjeta')**
- sildenafil, vardenafil jew tadalafil **(**użati għal kura ta' **disfunzjoni erettili)**
- dożi ta' atorvastatin akbar minn 20mg kuljum (użat biex ibaxxi **l-kolesterol)**
- fluticasone propionate u mediċini simili użati għal kura ta' **l-ażma,** sakemm mhux ikkonsidrat neċessarju. F'dan il-kas hemm bżonn sorveljanza mill-qrib.
- teħid flimkien ta' lopinavir/ritonavir (li jintużaw biex jikkuraw **infezzjonijiet ta' HIV**)
- raltegravir (jintuża għall-kura ta' **infezzjoni bl-HIV**)
- telaprevir, boceprevir, simeprevir, daclatasvir (użati biex jikkuraw **infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ**)
- maraviroc (jintuża għall-kura ta' **infezzjoni tal-HIV**)

Ikollok bżonn sorveljanza mill-qrib jekk tkun qed tieħu dawn il-mediċini ma' Telzir/ritonavir :
- atorvastatine sa 20mg kuljum (użat biex ibaxxi **l-kolesterol)**
- carbamezapine, phenobarbital**,** phenytoin **(**użati għal kura ta' **l-epilessija)**
- cyclosporin, rapamycin, tacrolimus **(**użati biex irażżnu **is-sistema immunitarja)**
- dolutegravir (jintuża biex jikkura **infezzjoni tal-HIV)**
- desipramine, nortriptyline, paroxetine u mediċini simili (użati għal kura tad-**dipressjoni)**
- warfarin u mediċini oħra li **jwaffqu id-demm milli jagħqad.**
- injezzjoni ta' midazolam **(**użati għal kura ta' **l-ansjeta')**
- clarithromycin, erythromycin (**antibijotiku**)
- methadone (**sostitut tal-eroina**)

Jista' jkun hemm bżonn li d-doża tiegħek ta' Telzir tinbidel jekk tkun qed tieħu

- etravirine (li jintuża għal **infezzjonijiet b' HIV**)

Kontraċezzjoni ormonali
Tista' tagħmel ħsara fil-fwied jekk tieħu Telzir u ritonavir mal-pillola kontraċettiva u jistgħu iwaqqfu il-kontraċettiv milli jagħmel effett kif suppost.
→Uża tip ta' kontraċezzjoni ieħor mhux ormonali bħal kondom.
Ma saru l-ebda studji fuq l-użu ta' Telzir/ritonavir ma' terapiji ormonali oħra, bħal hormone replacement therapy (HRT).

Meta tieħu Telzir ma' l-ikel u max-xorb
L-adulti għandhom jieħdu is-suspensjoni orali ta' Telzir **mhux ma' l-ikel** u fuq stonku vojt.
Tfal u adolexxenti għandhom jieħdu is-suspensjoni orali ta' Telzir **ma' l-ikel.**

Tqala
Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija:
→Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Treddigħ
Nisa li huma pożittivi għal HIV m'għandhomx ireddgħu għaliex l-infezzjoni ta' l-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija fil-ħalib tas-sider. Mhuwiex magħruf jekk l-ingredjenti f'Telzir jistgħux jgħaddu wkoll fil-ħalib tas-sider tiegħek. Jekk qed tredda' jew qed taħseb biex tredda'
→Kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Sewqan

Informazzjoni importanti dwar l-ingredjenti tas-suspensjoni orali ta' Telzir
Is-suspensjoni orali ta' Telzir fiha **propyl** u **methyl parahydroxybenzoate.** Dawn l-ingredjenti jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi (li xi kultant jiġu tard).

Sewqan u tħaddim ta' magni
Telzir jista' jagħmillek sturdament jew effetti sekondarji oħra li jagħmluk anqas fuq tiegħek.,
Issuqx jew tħaddem magni sakemm ma tħossokx f'siktek.

Ibqa' f'kuntatt regolari mat-tabib tiegħek
Telzir jgħin biex jikkontrolla il-kundizzjoni tiegħek, imma m'huwiex kura għal infezzjoni b'HIV. Għandek bżonn tibqa' toħodha kuljum biex il-marda tiegħek ma tmurx għall-agħar. Xorta tista' tiżviluppa infezzjonijiet u mard ieħor li għandu x'jaqsam ma' infezzjoni b'HIV.
→Ibqa' f'kuntatt mat-tabib tiegħek, u **tieqafx tieħu Telzir** mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

3. Kif għandek tieħu Telzir

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Huwa mportanti ħafna li tieħu d-doża ta' Telzir u ritonavir ta' kuljum **kollha** kif preskritta mit-tabib tiegħek. **Tiħux** aktar mid-doża rakkomandata. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Ħawwad il-flixkun għal 20 sekonda qabel ma tużah l-ewwel darba. Ħawwad il-flixkun għal 5 sekondi qabel ma tużah drabi oħra.

Siringa għad-dożaġġ bi gradwazzjoni ta' 10ml tiġi mal-pakkett għalhekk tista' tkejjel id-doża tiegħek eżattament.

Adulti
L-adulti għandhom jieħdu s-suspensjoni orali ta' Telzir **mingħajr** ikel u fuq stonku vojt.

Id-doża rakkomandata hi ta’ **14ml ta’ suspensjoni orali ta’ Telzir** (700mg fosamprenavir) **darbtejn kuljum** ma’ 100 mg ritonavir (bħala kapsula jew soluzzjoni orali) darbtejn kuljum.

Tfal mill-eta' ta' 6 u li jiżnu almenu 25kg
It-tfal għandhom jieħdu s-suspensjoni orali ta’ Telzir **ma’ l-ikel.**

It-tabib tiegħek jikkalkula id-doża adatta skond **il-piż** tiegħek.

Id-doża rakkomandata tas-suspensjoni orali ta’ Telzir hija ta’ **0.36ml/ kg** piż tal-ġisem (18mg/kg fosamprenavir) **darbtejn kuljum** bi 3mg għal kull kg ta’ piż tal-ġisem għas-soluzzjoni orali ta’ ritonavir darbtejn kuljum.

Ma hemm l-ebda rakkomandazzjonijiet ta’doża għal tfal li jiżnu anqas minn 25kg.

It-tfal jistgħu jieħdu id-doża adulta ta’ ritonavir (100mg darbtejn kuljum) jekk jiżnu almenu 33kg u jistgħu jibilgħu il-kapsuli sħaħ.

Bħala alternattiva għat-teħid tas-suspensjoni orali ta' Telzir:
It-tfal jistgħu jieħdu id-doża ta’ l-adulti ta’ **pillola waħda ta’ 700mg ta’ Telzir darbtejn kulum (**ma’ ritonavir 100mg darbtejn kuljum) jekk ikunu jiżnu 39kg u jkunu jistgħu jibilgħu il-pilloli sħaħ.

Tfal ta’ anqas minn 6 snin
Telzir mhuwiex rakkomandat għal tfal ta’ anqas minn 6 snin.

Adulti b’mard tal-fwied
Jekk tbati minn mard mhux serju tal-fwied, id-doża hija ta’ **14ml ta’ suspensjoni orali ta’ Telzir** (700mg fosamprenavir) **darbtejn kuljum** b’100mg ritonavir darba kuljum biss**.** Jekk tbati minn mard moderat tal-fwied id-doża rakkomandata ta’ **9ml ta’ suspensjoni orali ta’ Telzir** (450mg ta’ fosamprenavir) darbtejn kuljum ma’ 100mg ta’ ritonavir **darba kuljum biss.** Jekk tbati minn mard sever tal-fwied id-doża hija ta’ 6ml suspensjoni orali ta’ Telzir (300mg fosamprenavir) darbtejn kuljum ma’ 100mg ritonavir **darba kuljum biss.**

Istruzzjonijiet pass pass
Tħallatx Telzir ma’ mediċini oħra fil-flixkun jew fis-siringa.

1. **Ħawwad il-flixkun** tajjeb qabel l-użu.
2. **Neħħi t-tapp tal-flixkun** u żommu fi żgur
3. **Imbotta l-adapter tal-plastik fl-għonq tal-flixkun,** filwaqt li żżomm il-flixkun sew.
4. **Daħħal is-siringa** sewwa fl-adapter.
5. **Dawwar il-flixkun** rasu l-isfel.
6. **Oħrog il-planġer tas-siringa** sakemm tiġbed l-ewwel porzjon tad-doża kollha tiegħek.
7. **Dawwar il-flixkun il-fuq** u neħħi s-siringa mill-adapter
8. **Poġġi s-siringa f’ħalqek**, filwaqt li tagħmel it-tarf tas-siringa man-naħa ta’ ġewwa tal-warda ta’ wiċċek. **Imbotta l-planġer il-ġewwa bilmod**, filwaqt li tħalli ħin biex tibla’. **Timbuttax** ħafna li ttajjar il-likwidu fuq in-naħa ta’ wara ta’ griżmejk għax inkella tista’ tixraq.
9. **Irrepeti** l-istruzzjonijiet minn **4** sa **8** bl-istess mod **sakemm tkun ħadt id-doża kollha**.
10. **Tħallix is-siringa fil-flixkun**. Neħħi s-siringa u l-adapter u aħsilhom sew f’ilma nadif. Ħallihom jinxfu sew qabel terġa’ tuzahom.
11. **Agħlaq il-flixkun** sew bit-tapp.

Jekk tieħu Telzir aktar milli suppost
Jekk ħadt aktar Telzir minn kemm ordnalek it-tabib :
→Ikkuntatja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek għal parir minnufih.

Jekk tinsa tieħu Telzir
Jekk tinsa tieħu xi doża ta’ Telzir, ħudha hekk kif tiftakar u kompli bil-kura tiegħek bħal qabel.
M’għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Tieqafx tieħu Telzir mingħajr parir.
Hu Telzir sakemm jirrakomandalek it-tabib tiegħek. Tieqafx sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tieqaf.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul terapija għall-HIV, jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glucose fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut ma' saħħa u stil ta' ħajja ristawrat, u fil-każ ta' lipidi fid-demm, xi kultant mal-mediċini tal-HIV infushom. It-tabib tiegħek sejjer jittestja għal dawn il-bidliet.

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd. Waqt il-kura ta' l-infezzjonijiet ta' l-HIV mhux dejjem ikun possibbli li wieħed jgħid jekk xi effetti mhux mixtieqa li jinħassu jkunux ġejjin minħabba Telzir jew minħabba xi mediċina oħra li tkun qed tingħata fl-istess waqt jew mill-marda tal-HIV nnifisha. Għalhekk huwa mportanti ħafna li **tkellem lit-tabib tiegħek jekk tħoss xi tibdil f'saħħtek.**

Effetti sekondarji komuni ħafna
Dawn jistgħu jaffettwaw **aktar minn 1 f'10 minn nies ;**
- Dijarea
- Żieda *fil-kolesterol* (tip ta' xaħam fid-demm).

Effetti sekondarji komuni
Dawn jistgħu jaffettwaw **sa 1 f'10 minn nies :**
- Żieda fit-*trigliċeridi* (tip ta' xaħam fid-demm).
- Tħossok im*qalla jew tku*n imqalla (*dardir jew remettar)*, uġigħ fl-istonku, purgar artab
- Raxx fil-ġilda (aħmar, imqabbes jew bil-ħakk) – jista' jkun li jkollok tieqaf tieħu din il-*mediċina jekk ir-rax*x fil-ġilda ikun qawwi
- Uġigħ ta' ras, sturdament
- Għeja
- Żieda fil-livelli ta' enżimi tal-fwied magħrufa bħala *transaminases* u żieda fil-livelli ta' enżima tal-pankreas magħruf bħala *lipase.*
- Tingiż jew tnemnim madwar ix-xufftejn u l-ħalq

Effetti sekondarji mhux komuni
Dawn jistgħu jaffettwaw **sa 1 f'100 minn nies**
- Nefħa fil-wiċċ, fix-xuftejn u l-ilsien (*angioedema)*

Effetti sekondarji rari
Dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 f'1000 minn nies
- Reazzjoni severa jew li tista' tkun ta' periklu għal ħajja, fil-ġilda (sindromu Stevens-Johnson)

Tista' tesperjenza problemi fil-muskoli
Kien hemm rapporti ta' uġigħ fil-muskoli, sensibilita' jew nuqqas ta' saħħa, speċjalment b'terapija antiretrovirali li tinkludi inibituri tal-protease u analogi tan-nukleosidi. F'okkażjonijiet rari, dawn id-disturbi fil-muskoli kienu ta' natura serja (*rabdomajoliżi).* Jekk tinnota xi problemi fil-muskoli :
→Għid lit-tabib tiegħek.

Nies li jbatu minn emofilija jistgħu ikollhom aktar fsada
F'dawk il-pazjenti li jbatu minn **emofilja Tip A u B** kien hemm rapporti ta' żieda fil-fsada waqt l-użu ta' l-impedituri protease.
Jekk jiġrilek hekk:
→Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk ikollok xi effett sekondarju

→Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibli li mhumiex elenkati f'dan il-fuljett.

Effetti sekondarji oħra ta' terapija kombinata għal HIV

Infezzjonijiet tal-passat jistgħu jerġgħu jitqanqlu
Nies b'infezzjoni avvanzata ta' HIV (AIDS) għandhom sistema ta' immunità dgħajfa u għandhom aktar possibilità li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (infezzjonijiet opportunistiċi). Meta dawn in-nies jibdew il-kura, jistgħu isibu li infezzjonijiet antiki moħbija jitqanqlu u jikkawżaw sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni. Dawn is-sintomi probabilment joħorġu minħabba li s-sistema immunitarja tal-ġisem issir aktar b'saħħitha, u għalhekk il-ġisem jibda' jiġġieled dawn l-infezzjonijiet.

Minbarra infezzjonijiet opportunistiċi, jistgħu jseħħu wkoll disturbi awtoimmuni (kondizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessuti f'saħħithom tal-ġisem) wara li tibda tieħu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tal-HIV tiegħek. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tal-kura tiegħek. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni jew sintomi oħra bħal dgħjufija fil-muskoli, dgħjufija li tibda fl-idejn u s-saqajn u timxi 'l fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, rogħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament għall-kura meħtieġa.

Jekk ikollok xi sintomi ta' infezzjoni jew sinjali ta' infjammazzjoni waqt li tkun qed tieħu Telzir :
→Għid lit-tabib tiegħek immedjatament. Tiħux mediċini oħra għal infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Jista' jkollok problemi b'għadmek
Xi nies fuq terapija kombinata għal HIV jiżviluppaw kondizzjoni li tissejjaħ *ostejonekrożi.* F'din il-kondizzjoni, partijiet mis-sustanza ta' l-għadam imutu minħabba nuqqas ta' cirkolazzjoni lill-għadam.

In-nies jista' jkollhom aktar possibilita' li jkollhom din il-kondizzjoni:
- jekk ikunu ilhom jieħdu terapija kombinata għal tul ta' żmien
- jekk ikunu qegħdin jieħdu wkoll mediċini kontra l-infjammazzjoni li jissejħu kortikosterojdi
- jekk jixorbu alkoħol
- jekk is-sistemi immunitarji tagħhom ikunu dgħajfa
- jekk ikollhom piż żejjed

Sinjali li għandek toqgħod għassa għalihom jinkludu:
- **egħbusija fil-ġogi**
- **uġigħ** (speċjalment fil-ġog tal-koxxa, fl-irkoppa jew fl-ispalla)
- **diffikulta' biex tiċċaqlaq**

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi:
→Għid lit-tabib tiegħek

Effetti oħra jistgħu jidhru f'testijiet
Terapija kombinata għal HIV tista' wkoll tikkawża:
- **żieda fil-livelli ta' aċidu laktiku** fid-demm
- **żieda fil-livelli ta' zokkor jew xaħmijiet** fid-demm
- **reżistenza għal insulina** (jiġifieri jekk inti dijabetiku, jista' jkollok bżonn tibdel id-doża ta' insulina tiegħek biex tikkontrolla z-zokkor fid-demm tiegħek).

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżja tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Telzir

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tiffriżaħx. Telzir m'għandux bżonn kundizzjonijiet speċjali oħra għall-ħażna.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixkun.

Armi l-flixkun wara 28 ġurnata li tkun ftaħtu l-ewwel darba, iżda tarmihx mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Telzir

- **Is-sustanza attiva hi fosamprenavir**. Kull ml tas-suspensjoni fih 50 mg fosamprenavir bħala fosamprenavir calcium (ekwivalenti għal madwar 43 mg amprenavir).
- Is-sustanzi l-oħra huma: hypromellose, sucralose, polysorbate 80, calcium chloride dihydrate, togħma artifiċjali ta' għeneb *bubblegum*, togħma ta' peppermint naturali, ilma purifikat, propylene glycol, methyl parahydroxybenzoate (E218), propyl parahydroxybenzoate (E216)

Kif jidher Telzir u l-kontenut tal-pakkett

Telzir jinbiegħ fi flixken tal-plastik li fihom 225 ml ta' soluzzjoni orali. Siringa ta' l-10 ml immarkata għad-dożaġġ u adapter ikunu wkoll fil-kartuna. Is-suspensjoni hi ta' kulur bejn abjad u kważi abjad.

Telzir jinbiegħ ukoll f'għamla ta' pilloli ta' 700mg miksijin b'rita

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manufattur

Manifattur	**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**
Aspen Bad Oldesloe GmbH Industriestrasse 32 - 36 D-23843 Bad Oldesloe Il-Ġermanja	ViiV Healthcare BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist L-Olanda

jew

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

jew

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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
VIIVHIV 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
recepcia.sk@gsk.com

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu.