

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Telzir 700 mg filmovertrukne tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 700 mg fosamprenavir som fosamprenavircalcium (svarende til ca. 600 mg amprenavir).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

De filmovertrukne tabletter er lyserøde, kapselformede og bikonvekse. Tabletterne er præget GXLL7 på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Telzir i kombination med en lav dosis ritonavir er indiceret til behandling af hiv-1-inficerede voksne, unge og børn over 6 år i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.

Hos voksne, der tidligere er blevet behandlet med antiretrovirale midler, har Telzir i kombination med en lav dosis ritonavir ikke vist sig så effektivt som lopinavir/ritonavir. Der er ikke foretaget sammenlignende studier med børn og unge.

Telzir i kombination med en lav dosis ritonavir er ikke tilstrækkeligt undersøgt hos patienter, der har fået antiretroviral behandling i en længere periode.

Hos patienter, der tidligere er behandlet med proteasehæmmere (PI'er), bør valget af Telzir baseres på individuel testning af virusresistens og patientens tidligere behandling (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Telzir må kun administreres i kombination med en lav dosis ritonavir og i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Ritonavir virker som farmakokinetisk enhancer af amprenavir. Produktresuméet for ritonavir skal derfor læses før påbegyndelse af behandlingen med Telzir.

Behandlingen bør indledes af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Fosamprenavir er et prodrug af amprenavir og må ikke administreres samtidig med andre lægemidler indeholdende amprenavir.

Vigtigheden af at overholde hele det anbefalede doseringsregime bør understreges over for alle patienter.

Forsigtighed tilrådes ved doser, der er større end de anbefalede (se pkt. 4.4).

Telzir tabletter administreres oralt.

Telzir tabletter kan tages med eller uden mad.

Telzir findes også som en oral suspension. Denne anvendes til patienter, som ikke kan synke tabletter, og til pædiatriske patienter, som vejer under 39 kg (se i produktresuméet for Telzir oral suspension).

### Voksne

Den anbefalede dosis er 700 mg fosamprenavir 2 gange daglig i kombination med 100 mg ritonavir 2 gange daglig.

### Pædiatriske patienter fra 6 år

Den voksne dosering, en Telzir tablet på 700 mg i kombination med 100 mg ritonavir 2 gange daglig, kan anvendes til børn, hvis de vejer mindst 39 kg og kan sluge tabletter.

Børn, som vejer mindre end 39 kg, bør anvende Telzir oral suspension, idet den nøjagtige dosering til denne patientgruppe baseres på kropsvægt (se i produktresuméet for Telzir oral suspension).

### Børn under 6 år

Telzir i kombination med ritonavir bør ikke anvendes til børn under 6 år pga. utilstrækkelige data om farmakokinetik, sikkerhed og antiviralt respons (se pkt. 5.2).

### Ældre (over 65 år)

Farmakokinetikken for fosamprenavir er ikke undersøgt hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2). Der kan derfor ikke gives nogen anbefalinger for denne patientgruppe.

### Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering vurderes unødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

### Nedsat leverfunktion

Til voksne med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh Score: 5-6) er den anbefalede dosis 700 mg fosamprenavir 2 gange daglig i kombination med 100 mg ritonavir **en gang** daglig.

Til voksne med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Score: 7-9) er den anbefalede dosis 450 mg fosamprenavir 2 gange daglig i kombination med 100 mg ritonavir **en gang** daglig. Denne justerede dosis er ikke blevet evalueret i et kliniske studie, men er afledt ud fra ekstrapolation (se pkt. 5.2). Da det ikke er muligt at opnå denne dosis af fosamprenavir med tabletformuleringen, bør disse patienter behandles med fosamprenavir oral suspension.

Til voksne med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh Score: 10-15) bør fosamprenavir anvendes med forsigtighed og i reduceret dosis på 300 mg fosamprenavir 2 gange daglig i kombination med 100 mg ritonavir **en gang** daglig. Da det ikke er muligt at opnå denne dosis af fosamprenavir med tabletformuleringen, bør disse patienter behandles med fosamprenavir oral suspension.

Overordnet kan, selv med ovennævnte dosisjusteringer til voksne med nedsat leverfunktion, nogle patienter have en højere eller lavere amprenavir- og/eller ritonavirkoncentration i plasma end forventet i forhold til patienter med normal leverfunktion pga. øget inter-individuel variation (se pkt. 5.2). Derfor er tæt monitorering af sikkerhed og virologisk respons påkrævet.

Der kan ikke gives doseringsanbefalinger til børn og unge med nedsat leverfunktion, da der ikke er udført studier med disse aldersgrupper.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for fosamprenavir, amprenavir, ritonavir eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.

Telzir må ikke administreres samtidig med lægemidler, som har et smalt terapeutisk vindue, og som er substrater for CYP3A4, f.eks. alfuzosin, amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, dihydroergotamin, ergotamin, pimoziid, quetiapin, quinidin, terfenadin, oral midazolam (se pkt. 4.5 mht. parenteral midazolam), oral triazolam, sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.4 og 4.5 for anvendelse af sildenafil hos patienter med erektil dysfunktion).

Samtidig administration af det antipsykotiske lægemiddel lurasidon og fosamprenavir/ritonavir (FPV / RTV) er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af paritaprevir og fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) er kontraindiceret pga. den forventede stigning i eksponeringen for paritaprevir og manglen på kliniske data til vurdering af størrelsen af denne stigning (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af Telzir og simvastatin eller lovastatin er kontraindiceret pga. øgede plasmakoncentrationer af simvastatin og lovastatin, hvilket kan øge risikoen for myopati, herunder rabdomyolyse (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af Telzir og ritonavir må ikke kombineres med lægemidler, som har smalt terapeutisk vindue og som i høj grad er afhængig af CYP2D6 metabolisme, f.eks. flecainid og propafenon (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med Telzir og lavdosis ritonavir i kombination med rifampicin er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Naturprodukter indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*) må ikke anvendes samtidig med Telzir på grund af risiko for fald i plasmakoncentrationen og risiko for reduceret klinisk effekt af fosamprenavir (se pkt. 4.5).

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter bør orienteres om, at Telzir eller enhver anden nuværende antiretroviral behandling ikke kurerer hiv. Patienterne kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner eller andre komplikationer af hiv-infektionen.

Fosamprenavir indeholder en sulfonamid. Risikoen for krydsoverfølsomhed mellem lægemidler i sulfonamidgruppen og fosamprenavir er ukendt. I de pivotale studier af Telzir, med patienter behandlet med fosamprenavir og ritonavir, fandt man ingen tegn på forøget risiko for udslæt hos patienter med kendt sulfonamidallergi, sammenlignet med patienter som ikke havde sulfonamidallergi. Alligevel bør Telzir foreløbig anvendes med forsigtighed til patienter med kendt sulfonamidallergi.

Samtidig administration af Telzir 700 mg 2 gange daglig og ritonavir i doser større end 100 mg 2 gange daglig er ikke blevet klinisk undersøgt. Anvendelsen af større doser ritonavir kan eventuelt føre til en ændret sikkerhedsprofil for kombinationen og kan derfor ikke anbefales.

#### Leversygdomme

Telzir i kombination med ritonavir bør anvendes med forsigtighed og i reducerede doser til voksne med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Patienter med kronisk hepatitis B eller C behandlet med antiretroviral kombinationsbehandling har større risiko for alvorlige og potentielt fatale hepatiske bivirkninger. Ved samtidig behandling af hepatitis B eller C med antivirale midler henvises til produktresumet for disse lægemidler.

Hos patienter med leverinsufficiens, herunder kronisk aktiv hepatitis, ses oftere abnorm leverfunktion i forbindelse med den antiretrovirale behandling, og disse patienter bør kontrolleres i henhold til

standardpraksis. Hvis der er tegn på forværring af leversygdommen hos patienterne, bør afbrydelse eller ophør af behandlingen overvejes.

### Lægemidler – interaktioner

Brugen af Telzir sammen med halofantrin eller lidocain (systemisk) kan ikke anbefales (se pkt. 4.5).

*PDE5-hæmmere til behandling af erektil dysfunktion:* Brug af Telzir sammen med PDE5-hæmmere (f.eks. sildenafil, tadalafil og vardenafil) kan ikke anbefales (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af Telzir med lavdosis ritonavir og disse lægemidler formodes at øge koncentrationerne af disse markant og kan resultere i PDE5-hæmmerassocierede bivirkninger, såsom hypotension, synsændringer og priapisme (se pkt. 4.5). Bemærk, at samtidig administration af Telzir med lavdosis ritonavir og sildefanil til behandling af pulmonal arteriel hypertension er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

En nedsættelse af rifabutindosis på mindst 75 % anbefales, når rifabutin administreres samtidig med Telzir og ritonavir. Yderligere dosisnedsættelse kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Da der kan være øget risiko for levertransaminase stigninger og niveauet af hormoner kan være ændret ved samtidig administration af fosamprenavir, ritonavir og orale præventionsmidler, anbefales alternative ikke-hormonale præventionsmidler til fertile kvinder (se pkt. 4.5).

Der foreligger ingen data for samtidig administration af fosamprenavir og ritonavir med østrogen og/eller progesteron, når disse anvendes som erstatningsterapi. Effekten og sikkerheden af disse terapier sammen med fosamprenavir og ritonavir er ikke klarlagt.

Krampestillende lægemidler (carbamazepin, phenobarbital) bør anvendes med forsigtighed. Effekten af Telzir kan være nedsat på grund af fald i plasmakoncentrationen af amprenavir hos patienter, som tager disse lægemidler (se pkt. 4.5).

Terapeutiske koncentrationsmålinger anbefales for immunosuppressive lægemidler (cyclosporin, tacrolimus, rapamycin), når disse administreres samtidig med Telzir (se pkt. 4.5).

Terapeutiske koncentrationsmålinger anbefales for tricykliske antidepressiva (f.eks. desipramin og nortriptylin), når disse administreres samtidig med Telzir (se pkt. 4.5).

Når warfarin eller andre orale antikoagulanter administreres samtidig med Telzir anbefales en øget monitorering af INR (International Normaliseret Ratio) (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af Telzir med ritonavir og fluticason eller andre glukokortikoider, som metaboliseres af CYP3A4, frarådes, med mindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af fosamprenavir/ritonavir med andre antineoplastiske midler metaboliseret af CYP3A (f.eks. dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin og everolimus) kan øge koncentrationerne af disse lægemidler, hvilket potentielt øger risikoen for bivirkninger, der normalt er forbundet med disse midler. Der henvises til de relevante produktresuméer for disse lægemidler (se pkt. 4.5).

*Hepatitis C-virus (HCV) direkte virkende antivirale stoffer:* Når hepatitis C-virus direkte virkende antivirale stoffer, som metaboliseres af CYP3A4, eller som er induktorer/hæmmere af CYP3A4, administreres samtidigt med fosamprenavir/ritonavir, kan ændrede plasmakoncentrationer forventes pga. hæmning eller induktion af CYP3A4-enzymaktivitet (se pkt. 4.3 og 4.5).

### Udslæt/hudreaktioner

De fleste patienter med let eller moderat udslæt kan fortsætte med Telzir. Egnede antihistaminer (f.eks. cetirizindihydrochlorid) kan reducere kløe og fremskynde heling af udslættet. Sværere og livstruende hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, blev rapporteret hos færre end 1 % af patienterne i det kliniske udviklingsprogram. Telzir bør seponeres permanent i tilfælde af sværere udslæt eller i tilfælde af moderat udslæt ledsaget af systemiske eller mucosale symptomer (se pkt. 4.8).

### Hæmofilipatienter

Der er rapporteret om øget blødningstendens, herunder spontane hudhæmatomer og hæmarthroner, hos hæmofilipatienter type A og B, som blev behandlet med proteasehæmmere (PI'er). Hos nogle patienter var administration af faktor VIII nødvendig. I over halvdelen af de rapporterede tilfælde blev behandlingen med proteasehæmmere fortsat eller genoptaget, hvis den havde været afbrudt. En kausal sammenhæng mistænkes, skønt virkningsmekanismen ikke er blevet belyst. Hæmofilipatienter bør derfor gøres opmærksom på muligheden for øget blødningstendens.

### Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *pneumocystis carinii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart.

### Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom, og/eller hos patienter, som er i langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunsuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienterne skal informeres om at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

### Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Når fosamprenavir og ritonavir administreres samtidig vil ritonavirs metaboliske interaktion tilsyneladende dominere, idet ritonavir er en mere potent CYP3A4-hæmmer. Den fulde produktinformation for ritonavir skal derfor læses før påbegyndelse af kombinationsbehandling med Telzir og ritonavir. Ritonavir hæmmer også CYP2D6, men i mindre udstrækning end CYP3A4. Ritonavir inducerer CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 og glucuronosyltransferase.**

Både fosamprenavirs aktive metabolit, amprenavir, og ritonavir metaboliseres i leveren af CYP3A4. Derfor kan lægemidler, som har samme metaboliseringsvej eller modificerer aktiviteten af CYP3A4, muligvis ændre farmakokinetikken af amprenavir og ritonavir. Tilsvarende kan administration af fosamprenavir og ritonavir modificere farmakokinetikken af andre aktive substanser med denne metaboliseringsvej.

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Medmindre andet er angivet, er studierne nedenfor udført med den anbefalede dosis af fosamprenavir (FPV)/ritonavir (RTV) (dvs. 700/100 mg 2 gange daglig), og interaktionen blev vurderet under steady-state-forhold, efter lægemidlerne var administreret i 10 til 21 dage.

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion  Geometrisk middelændring (%)  (Mulig mekanisme)	Rekommandationer vedrørende samtidig administration
<b>ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER</b>		
<i>Non-nukleoside revers transkriptasehæmmere:</i>		
<b>Efavirenz</b> 600 mg én gang daglig	Der er ikke observeret klinisk signifikant interaktion.	Dosisjustering ikke nødvendig.
<b>Nevirapin</b> 200 mg 2 gange daglig	Der er ikke observeret klinisk signifikant interaktion.	Dosisjustering ikke nødvendig.
<b>Etravirin</b>  (Studie udført med 8 patienter)	Amprenavir AUC ↑ 69 % Amprenavir C <sub>min</sub> ↑ 77 % Amprenavir C <sub>max</sub> ↑ 62 %  Etravirin AUC ↔ <sup>a</sup> Etravirin C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> Etravirin C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>  <sup>a</sup> Sammenligning er baseret på historiske data.	Reduktion af Telzirdosis kan være nødvendig (anvend oral suspension).
<i>Nukleosid/Nukleotid revers transkriptasehæmmere:</i>		
<b>Abacavir</b> <b>Lamivudin</b> <b>Zidovudin</b>  Studie udført med amprenavir.  Ingen FPV/RTV interaktionsstudier.	Der forventes ikke klinisk signifikant interaktion.	Dosisjustering ikke nødvendig.

<b>Didanosin-tyggetablet</b> Ingen interaktionsstudier.	Der forventes ikke klinisk signifikant interaktion.	Dosisadskillelse og dosisjustering er ikke nødvendig (se ”Antacida”).
<b>Didanosin-enterokapsel</b> Ingen interaktionsstudier.	Der forventes ikke klinisk signifikant interaktion.	Dosisjustering ikke nødvendig.
<b>Tenofovirdisoproxil</b> 245 mg én gang daglig	Der er ikke observeret klinisk signifikant interaktion.	Dosisjustering ikke nødvendig.
<i>Proteasehæmmere:</i> Ifølge nuværende retningslinjer frarådes kombinationsbehandling med flere proteasehæmmere.		
<b>Lopinavir / ritonavir</b> 400 mg/100 mg 2 gange daglig	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: $C_{min}$ ↔* * sammenlignet med lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg 2 gange daglig	Samtidig anvendelse frarådes.
<b>Lopinavir / ritonavir</b> 533 mg/133 mg 2 gange daglig  (Telzir 1.400 mg 2 gange daglig)	Amprenavir: $C_{max}$ ↓ 13 %* Amprenavir: AUC ↓ 26 %* Amprenavir: $C_{min}$ ↓ 42 %* * sammenlignet med fosamprenavir / ritonavir 700 mg/100 mg 2 gange daglig  (Kombineret CYP3A4-induktion/hæmning, P-glykoprotein-induktion)	
<b>Indinavir</b> <b>Saquinavir</b>  Ingen interaktionsstudier.		Der kan ikke gives doseringsvejledning.
<b>Atazanavir</b>  300 mg en gang daglig	Atazanavir: $C_{max}$ ↓ 24 %* Atazanavir: AUC ↓ 22 %* Atazanavir: $C_{min}$ ↔* *sammenlignet med atazanavir/ritonavir 300 mg/ 100 mg én gang daglig  Amprenavir: $C_{max}$ ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: $C_{min}$ ↔	Dosisjustering ikke nødvendig.



<i>Integrasehæmmere</i>		
<p><b>Raltegravir</b></p> <p>400 mg 2 gange daglig</p>	<p><u>Fastende</u></p> <p>Amprenavir :  <math>C_{max}</math> ↓14 % (-36 % til +15 %)  AUC ↓16 % (-36 % til +8 %)  <math>C_{min}</math> ↓19 % (-42 % til +13 %)</p> <p>Raltegravir:  <math>C_{max}</math> ↓51 % (-75 % til -3 %)  AUC ↓55 % (-76 % til -16 %)  <math>C_{min}</math> ↓36 % (-57 % til -3 %)</p> <p><u>Ikke-fastende</u></p> <p>Amprenavir:  <math>C_{max}</math> ↓25 % (-41 % til -4 %)  AUC ↓25 % (-42 % til -3 %)  <math>C_{min}</math> ↓33 % (-50 % til -10 %)</p> <p>Raltegravir:  <math>C_{max}</math> ↓56 % (-70 % til -34 %)  AUC ↓54 % (-66 % til -37 %)  <math>C_{min}</math> ↓54 % (-74 % til -18 %)</p>	<p>Samtidig anvendelse frarådes. Signifikant nedsat eksposition og <math>C_{min}</math> er observeret for både amprenavir og raltegravir (især ved samtidig fødeindtagelse), hvilket kan medføre virologisk svigt hos nogle patienter.</p>
<p><b>Dolutegravir</b></p> <p>50 mg én gang daglig</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p><math>C_{max}</math> ↓ 24 %  AUC ↓ 35 %  <math>C_{\tau}</math> ↓ 49 %</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔  Amprenavir: AUC ↔  Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔</p>	<p>Baseret på de observerede eksponerings-respons-sammenhænge fra kliniske data anbefales dosisjustering af fosamprenavir eller dolutegravir ikke. Forsigtighed tilrådes, og tæt monitorering anbefales, når denne kombination gives til integrasehæmmer-resistente patienter.</p>
<i>CCR5-receptor-antagonister</i>		
<p><b>Maraviroc</b></p> <p>300 mg 2 gange daglig</p>	<p>Maraviroc: <math>AUC_{12}</math> ↑ 2,49  Maraviroc: <math>C_{max}</math> ↑ 1,52  Maraviroc: <math>C_{12}</math> ↑ 4,74</p> <p>Amprenavir: <math>AUC_{12}</math> ↓ 0,65  Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↓ 0,66  Amprenavir: <math>C_{12}</math> ↓ 0,64</p> <p>Ritonavir <math>AUC_{12}</math> ↓ 0,66  Ritonavir <math>C_{max}</math> ↓ 0,61  Ritonavir <math>C_{12}</math> ↔ 0,86</p>	<p>Samtidig anvendelse frarådes. Signifikant nedsat amprenavir-<math>C_{min}</math> er observeret, hvilket kan medføre virologisk svigt hos nogle patienter.</p>
<i>Lægemidler mod hepatitis C-virus</i>		
<p><b>Simeprevir</b> <b>Daclatasvir</b></p>	<p>Ikke undersøgt.  Resultater fra studier med andre hiv-proteasehæmmere og</p>	<p>Frarådes.</p>

	simeprevir eller daclatasvir antyder, at administration sammen med fosamprenavir/ritonavir sandsynligvis medfører øget plasmaniveau af simeprevir og daclatasvir pga. CYP3A4-enzymhæmning.	
<b>Paritaprevir (formuleret sammen med ritonavir og ombitasvir og administreret samtidig med dasabuvir)</b>	Ikke undersøgt. Resultater fra studier med andre hiv-proteasehæmmere og paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir antyder, at samtidig administration af fosamprenavir/ritonavir og paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir sandsynligvis medfører øget plasmakoncentration af paritaprevir pga. CYP3A4-enzymhæmning og højere ritonavir-dosis.	Kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>ANTIARYTMIKA</b>		
<b>Amiodaron Bepridil Quinidin Flecainid Propafenon</b>	Amiodaron: ↑ forventet Bepridil: ↑ forventet Quinidin: ↑ forventet  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)  Flecainid: ↑ forventet Propafenon: ↑ forventet (RTV hæmmer CYP2D6)	Kontraindiceret (se pkt. 4.3). Risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner såsom hjertearytmier.
<b>SEKALEDERIVATER</b>		
<b>Dihydroergotamin Ergotamin Ergometrin Methylegometrin</b>	Dihydroergotamin: ↑ forventet Ergometrin: ↑ forventet Ergotamin: ↑ forventet Methylegometrin: ↑ forventet  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Kontraindiceret (se pkt. 4.3). Risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner såsom akut ergotamintoksicitet karakteriseret ved perifere vasospasmer og iskæmi i ekstremiteterne og andre væv.
<b>PERISTALTIK-FREMMENDE MIDLER</b>		
<b>Cisaprid</b>	Cisaprid: ↑ forventet  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Kontraindiceret (se pkt. 4.3). Risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner såsom hjertearytmier.
<b>ANTIISTAMINER (HISTAMIN H<sub>1</sub>-ANTAGONISTER)</b>		
<b>Astemizol Terfenadin</b>	Astemizol: ↑ forventet Terfenadin: ↑ forventet  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Kontraindiceret (se pkt. 4.3). Risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner såsom hjertearytmier.

<b>NEUROLEPTIKA</b>		
<b>Pimozid</b>	Pimozid: ↑ forventet (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Kontraindiceret (se pkt. 4.3). Risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner såsom hjertearytmier.
<b>ANTIPSYKOTIKA</b>		
<b>Quetiapin</b>	På grund af Telzirs hæmning af CYP3A forventes det, at koncentrationen af quetiapin vil stige.	Samtidig administration af Telzir og quetiapin er kontraindiceret, da det kan medføre øget quetiapinrelateret toksicitet. Stigning i plasmakoncentrationen af quetiapin kan medføre koma.
<b>Lurasidon</b>  Ingen FPV/RTV interaktionsstudier.	Lurasidon: ↑ forventet (CYP3A4 hæmning)	Samtidig administration af fosamprenavir/ ritonavir med lurasidon er kontraindiceret på grund af risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner relateret til lurasidon (se pkt. 4.3)
<b>LÆGEMIDLER MOD INFEKTIONER</b>		
<i>Antibiotika:</i>		
<b>Clarithromycin</b>  Studie udført med amprenavir.  Ingen FPV/RTV interaktionsstudier.	Clarithromycin: moderat ↑ forventet  (CYP3A4-hæmning)	Anvendes med forsigtighed.
<b>Erythromycin</b>  Ingen interaktionsstudier.	Erythromycin: ↑ forventet (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Anvendes med forsigtighed.

<i>Antimykotika:</i>		
<b>Rifabutin</b> 150 mg hver anden dag	Rifabutin: $C_{max}$ ↓ 14 %* Rifabutin: AUC(0-48) ↔*  25-O-desacetylriofabutin: $C_{max}$ ↑ 6-fold* 25-O-desacetylriofabutin: AUC(0-48) ↑ 11-fold* *sammenlignet med rifabutin 300 mg én gang daglig  Sammenlignet med historiske data er eksponeringen af amprenavir uændret.  (Kombineret CYP3A4-induktion/hæmning)	Stigningen af 25-O-desacetylriofabutin (aktiv metabolit) kan potentielt medføre en stigning af rifabutinrelaterede bivirkninger, især uveitis.  En 75 % reduktion af rifabutin-standarddosis anbefales (dvs. til 150 mg hver anden dag), Yderligere dosisreduktion kan være nødvendig (se pkt. 4.4).
<b>Rifampicin</b> 600 mg en gang daglig  (Amprenavir uden ritonavir)  Ingen FPV/RTV interaktionsstudier.	Amprenavir: AUC ↓ 82 %  Signifikant ↓ APV forventet  (FPV/RTV inducerer CYP3A4)	Kontraindiceret (se pkt. 4.3).  Reduktionen i amprenavir AUC kan medføre virologisk svigt og resistensudvikling. Forsøg på at modvirke denne reduktion i amprenavir-AUC, ved at øge dosis af andre proteasehæmmere sammen med ritonavir, resulterede i en højere forekomst af leverpåvirkninger.
<i>Antifungale lægemidler:</i>		
<b>Ketoconazol</b> 200 mg en gang daglig i 4 dage          <b>Itraconazol</b> Ingen interaktionsstudier.	Ketoconazol: $C_{max}$ ↑ 25 % Ketoconazol: AUC ↑ 2,69 fold.  Amprenavir: $C_{max}$ ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: $C_{min}$ ↔  Itraconazol: ↑ forventet (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Høje doser (> 200 mg/dag) af ketoconazol eller itraconazol frarådes.
<b>ANTACIDA, HISTAMIN-H<sub>2</sub>-RECEPTOR-ANTAGONISTER OG PROTONPUMPE-HÆMMERE</b>		
<b>Enkeltdosis (30 ml) af antacid suspension (ækvivalent med 3,6 gram aluminiumhydroxid og 1,8 gram</b>	Amprenavir: $C_{max}$ ↓ 35 % Amprenavir: AUC ↓ 18 % Amprenavir: $C_{min}$ ( $C_{12h}$ ) ↔	Dosisjustering ikke nødvendig ved administration sammen med antacida, protonpumpehæmmere eller histamin-H <sub>2</sub> -receptorantagonister.

<b>magnesiumhydroxid)</b> (Telzir 1.400 mg enkelt dosis)  <b>Ranitidin</b> 300 mg enkelt dosis (Telzir 1.400 mg enkelt dosis)  <b>Esomeprazol</b> 20 mg én gang daglig	Amprenavir: $C_{max}$ ↓ 51 % Amprenavir: AUC ↓ 30 % Amprenavir: $C_{min}$ ( $C_{12h}$ ) ↔  Amprenavir $C_{max}$ ↔ Amprenavir AUC ↔ Amprenavir $C_{min}$ ( $C_{12h}$ ) ↔  (Forhøjet gastrisk pH)	
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>		
<b>Phenytoin</b> 300 mg én gang daglig	Phenytoin: $C_{max}$ ↓ 20 % Phenytoin: AUC ↓ 22 % Phenytoin: $C_{min}$ ↓ 29 %  (FPV/RTV inducerer CYP3A4 beskedent)  Amprenavir: $C_{max}$ ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20 % Amprenavir: $C_{min}$ ↑ 19 %	Det anbefales at måle phenytoins plasmakoncentration og om nødvendigt øge dosis af phenytoin.
<b>Phenobarbital</b> <b>Carbamazepin</b>  Ingen interaktionsstudier.	Amprenavir: ↓ forventet  (Beskeden CYP3A4-induktion)	Anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.4).
<b>Lidocain</b> (systemisk)  Ingen interaktionsstudier.	Lidocain: ↑ forventet  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Samtidig anvendelse frarådes. Kan forårsage alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4).
<b>Halofantrin</b>  Ingen interaktionsstudier.	Halofantrin: ↑ forventet  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Samtidig anvendelse frarådes. Kan medføre alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4).
<b>PDE5-HÆMMERE</b>		
<b>Sildenafil</b> <b>Vardenafil</b> <b>Tadalafil</b>  Ingen interaktionsstudier.	PDE5-hæmmere: ↑ forventet  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Bør ikke anvendes samtidig. Kan resultere i en øget risiko for PDE5-hæmmerassocierede bivirkninger, herunder hypotension, synsændringer og priapisme (se produktinformationen for PDE5-hæmmer). Patienter bør advares om disse mulige bivirkninger, når

		PDE5-hæmmere anvendes samtidig med Telzir/ritonavir (se pkt. 4.4). Bemærk, at samtidig administration af Telzir med lavdosis ritonavir og sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>INHALEREDE/NASALE STEROIDER</b>		
<b>Fluticasonpropionat</b> 50 µg intranasalt 4 gange daglig i 7 dage  (Ritonavir 100 mg kapsler 2 gange daglig i 7 dage)	Fluticasonpropionat: ↑  Intrinsisk kortisolniveau: ↓ 86 %.  Påvirkningen af p-ritonavir ved høje systemiske fluticasonkoncentrationer kendes ikke.  Større påvirkning kan forventes, når fluticasonpropionat inhaleres.  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Bør ikke anvendes samtidig medmindre den potentielle fordel ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider (se pkt. 4.4). Dosisreduktion af glukokortikoidet og tæt monitorering for lokale og systemiske bivirkninger bør overvejes, alternativt at skifte til et glukokortikoid, som ikke er substrat for CYP3A4 (for eksempel beclometason). Ved behandlingsophør med glukokortikoider skal nedtrapningen ske gradvist over en længere periode (se pkt. 4.4).
<b>ALFA<sub>1</sub>-ANTAGONISTER</b>		
<b>Alfuzosin</b>	Risiko for øgede koncentrationer af alfuzosin, hvilket kan medføre hypotension. Mekanismen for denne interaktion er CYP3A4-hæmning af fosamprenavir/ritonavir.	Samtidig administration af Telzir/ritonavir og alfuzosin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>NATURLÆGEMIDLER</b>		
<b>Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Amprenavir ↓ forventet  (Perikon inducerer CYP3A4)	Naturlægemidler indeholdende perikon må ikke anvendes sammen med Telzir (se pkt. 4.3). Hvis en patient allerede tager perikon, skal niveauet for amprenavir, ritonavir og hiv-RNA tjekkes og perikon seponeres. Niveauet af amprenavir og ritonavir kan stige ved seponering af perikon. Den induktive effekt kan vare i op til 2 uger efter seponering af perikon.

<b>HMG-COA-REDUKTASE-HÆMMERE</b>		
<b>Lovastatin</b> <b>Simvastatin</b>  Ingen interaktionsstudier.	Lovastatin: ↑ forventet Simvastatin: ↑ forventet (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Kontraindiceret (se pkt. 4.3). Øgede koncentrationer af HMG-CoA-reduktasehæmmere kan forårsage myopati, herunder rabdomyolyse.  Pravastatin eller fluvastatin anbefales, fordi deres metabolisme er uafhængig af CYP3A4, og der forventes ikke interaktioner med proteasehæmmere.
<b>Atorvastatin</b> 10 mg én gang daglig i 4 dage	Atorvastatin: $C_{max}$ ↑ 184 % Atorvastatin: AUC ↑ 153 % Atorvastatin: $C_{min}$ ↑ 73 %  Amprenavir: $C_{max}$ ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: $C_{min}$ ↔  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Atorvastatindoser op til 20 mg/dag kan administreres. Omhyggelig monitorering for tegn på toksicitet af atorvastatin er nødvendig.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
<b>Ciclosporin</b> <b>Rapamycin</b> <b>Tacrolimus</b>  Ingen interaktionsstudier.	Ciclosporin: ↑ forventet Rapamycin: ↑ forventet Tacrolimus: ↑ forventet  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Hyppig monitorering af terapeutiske koncentrationer af immunsuppressiva anbefales, indtil niveauerne er stabiliseret (se pkt. 4.4).
<b>BENZODIAZEPINER</b>		
<b>Midazolam</b>  Ingen interaktionsstudier.	Midazolam: ↑ forventet (3-4 fold ved parenteral midazolam)  Data for andre CYP3A4-hæmmere indikerer, at midazolamkoncentrationen bliver signifikant højere, når midazolam gives oralt.  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Telzir/ritonavir må ikke anvendes i kombination med oral midazolam (se pkt. 4.3). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af Telzir/ritonavir og parenteral midazolam.  Hvis Telzir/ritonavir gives i kombination med parenteral midazolam, skal det gøres på en intensivafdeling eller under tilsvarende forhold, som sikrer tæt klinisk monitorering og hensigtsmæssig behandling i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, specielt hvis der skal gives mere end en enkelt dosis

		midazolam.
<b>TRICYKLISKE ANTIDEPRESSIVA</b>		
<b>Desipramin Nortriptylin</b>  Ingen interaktionsstudier.	Tricykliske antidepressiva: ↑ forventet  (RTV hæmmer i mindre grad CYP2D6)	Effekten og bivirkningerne af tricykliske antidepressiva skal omhyggelig overvåges (se pkt. 4.4).
<b>OPIOIDER</b>		
<b>Methadon</b> ≤ 200 mg én gang daglig	(R-) methadon: C <sub>max</sub> ↓ 21 % (R-) methadon: AUC ↓ 18 %  (FPV/RTV inducerer CYP)	Reduktionen af (R-) methadon (aktiv enantiomer) forventes ikke at være klinisk signifikant, men for en sikkerheds skyld skal patienterne overvåges for abstinenser.
<b>ORALE ANTIKOAGULANTIA</b>		
<b>Warfarin</b> <b>Andre orale antikoagulanter</b>  Ingen interaktionsstudier.	Mulig ↓ eller ↑ af antitrombotisk virkning.  (RTV inducerer og/eller hæmmer CYP2C9)	Øget monitorering af den Internationale Normaliserede Ratio anbefales (se pkt. 4.4).
<b>ORALE KONTRACEPTIVA</b>		
<b>Ethinylestradiol 0,035 mg/norethisteron 0,5 mg én gang daglig</b>	Ethinylestradiol: C <sub>max</sub> ↓28 % Ethinylestradiol: AUC ↓37 %  Norethisteron: C <sub>max</sub> ↓38 % Norethisteron: AUC ↓34 % Norethisteron: C <sub>min</sub> ↓ 26 %  (FPV/RTV inducerer CYP3A4)  Amprenavir: C <sub>max</sub> ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C <sub>min</sub> ↔* * sammenlignet med historiske data  Ritonavir: C <sub>max</sub> ↑ 63 %* Ritonavir: AUC ↑ 45 %* * sammenlignet med historiske data  En klinisk signifikant stigning af levertransaminase forekom hos nogle personer.	Alternative ikke-hormonale kontractionsmetoder anbefales til kvinder i den fødedygtige alder (se pkt. 4.4).



<b>SELEKTIVE SEROTONIN-REUPTAKE-HÆMMERE (SSRI'er)</b>		
<b>Paroxetin</b>  20 mg én gang daglig	Paroxetin: $C_{max}$ ↓ 51 % Paroxetin: AUC ↓ 55 %  Amprenavir: $C_{max}$ ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: $C_{min}$ ↔* * sammenlignet med historiske data  Ukendt mekanisme.	Det anbefales at dosistitrere paroxetin ud fra en klinisk vurdering af det antidepressive respons. Patienter, der er på en stabil dosis af paroxetin, og som påbegynder behandling med Telzir og ritonavir, bør overvåges for antidepressivt respons.
<b>ANTINEOPLASTISKE MIDLER METABOLISERET AF CYP3A</b>		
Eksempler på antineoplastiske midler: <b>dasatinib</b> <b>nilotinib</b> <b>ibrutinib</b> <b>vinblastin</b> <b>everolimus</b>  Ingen FPV/RTV interaktionsstudier	dasatinib: ↑ forventet nilotinib: ↑ forventet ibrutinib: ↑ forventet vinblastin: ↑ forventet everolimus: ↑ forventet (CYP3A4 hæmning)	Når antineoplastiske midler, der metaboliseres af CYP3A, administreres samtidigt med fosamprenavir/ritonavir, kan plasmakoncentrationerne af disse antineoplastiske lægemidler øges og kunne øge risikoen for bivirkninger, der normalt er forbundet med disse antineoplastiske midler. I tilfælde af samtidig administration med antineoplastiske midler, der metaboliseres af CYP3A, henvises til de relevante produktresuméer for disse lægemidler.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Graviditet

Som en generel regel bør data fra dyrestudier såvel som klinisk erfaring fra gravide medtages i overvejelserne i beslutningen om, hvorvidt antiretrovirale lægemidler skal anvendes i behandlingen af hiv-infektion hos gravide for at nedsætte risikoen for vertikal transmission af hiv til den nyfødte.

Der er begrænset klinisk erfaring (mindre end 300 graviditetsudfald) om anvendelse af fosamprenavir til gravide kvinder. Overførelse af amprenavir via placenta har vist sig at forekomme hos mennesker.

I dyrestudier blev der observeret tegn på udviklingstoksicitet ved systemiske amprenavir-plasmaniveauer (AUC), som var lavere end det terapeutiske niveau hos patienter, som behandles med Telzir (se pkt. 5.3). Idet doserne anvendt i reproduktionsstudierne var lave, er den potentielle udviklingstoksicitet af Telzir ikke fuldstændigt klarlagt.

Telzir bør kun anvendes under graviditet, hvis de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret.

## Amning

Der er fundet stoffer relateret til amprenavir i rottemælk, men det vides ikke, om amprenavir udskilles i human mælk. Hos rotteunger, der før og efter fødslen har været eksponeret for amprenavir og fosamprenavir, blev der observeret tegn på udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3).

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

## Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om effekten af fosamprenavir på fertilitet. Hos rotter var der ingen væsentlig effekt på fertiliteten eller den reproduktive præstation med fosamprenavir (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget studier af virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner for Telzir i kombination med ritonavir. Bivirkningsprofilen for Telzir skal tages i betragtning, når patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner vurderes (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### **Opsummering af sikkerhedsprofil**

Bivirkningsprofilen var ens i alle de respektive studier med voksne: behandlingsnaive patienter (APV30002, ESS100732) og patienter, der tidligere har været behandlet med proteasehæmmere (dosering 2 gange daglig, APV30003). Dette er baseret på sikkerhedsdata fra i alt 864 patienter eksponeret for fosamprenavir/ritonavir i disse tre studier.

De hyppigst (> 5 % af behandlede voksne patienter) rapporterede bivirkninger med kombination af fosamprenavir/ritonavir var gastrointestinale reaktioner (kvalme, diarré, mavesmerter og opkastning) og hovedpine. De fleste bivirkninger i forbindelse med kombinationsbehandling med fosamprenavir/ritonavir var milde til moderate, tidligt indsættende og sjældent begrænsende for behandlingen. Mere alvorlige bivirkninger såsom alvorlige udslæt og forhøjet hepatisk aminotransferase er også blevet rapporteret (se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger").

#### **Tabel over bivirkninger**

Bivirkninger vises nedenfor iht. MedDRA-systemorganklasser og absolut frekvens. Frekvenserne er defineret som: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Frekvenskategorierne for nedennævnte bivirkninger er baseret på kliniske studier og data efter markedsføringen.

De fleste af bivirkningerne nedenfor stammer fra tre store, kliniske studier hos voksne. Bivirkningerne havde som minimum moderat intensitet (grad 2 eller derover) hos mindst 1 % af patienterne og blev rapporteret af investigator som relateret til lægemidlet anvendt i studiet.

Organklasse	Bivirkning	Frekvens
<i>Nervesystemet</i>	Hovedpine, svimmelhed, oral paræstesi	Almindelig
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Diarré Løs afføring, kvalme, opkastning, mavesmerter	Meget almindelig Almindelig
<i>Hud og subkutane væv</i>	Udslæt (se nedenfor under ”Udslæt/hudreaktioner”) Angioødem Stevens-Johnsons syndrom	Almindelig Ikke almindelig Sjælden
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Træthed	Almindelig
<i>Undersøgelser</i>	Forhøjet kolesterol i blodet Forhøjede triglycerider i blodet Forhøjet alanin-aminotransferase Forhøjet aspartat-aminotransferase Forhøjet lipase	Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig

### **Beskrivelse af udvalgte bivirkninger**

**Udslæt/hudreaktioner:** Erytematøse eller makulopapulære kutane eruptioner med eller uden pruritus kan forekomme under behandlingen. Udslættene vil normalt forsvinde spontant uden nødvendig seponering af behandlingen med fosamprenavir og ritonavir.

Alvorlige og livstruende hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, er sjældne. Fosamprenavir og ritonavir bør seponeres permanent i tilfælde af alvorlige udslæt, eller i tilfælde af milde eller moderate udslæt ledsaget af systemiske eller mucosale symptomer (se pkt. 4.4).

**Abnorme laboratorieværdier:** Abnorme laboratorieværdier (grad 3 eller 4) potentielt relateret til behandling med fosamprenavir og ritonavir, og rapporteret hos 1 % eller mere end 1 % af de voksne patienter, inkluderede: Forhøjet ALAT (*almindelig*), ASAT (*almindelig*), serumlipase (*almindelig*) og triglycerider (*almindelig*).

**Metaboliske parameter:** Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

**Rabdomyolyse:** Der er i forbindelse med proteasehæmmere rapporteret om forhøjet CPK, myalgi og myositis. Der er kun sjældent rapporteret om rabdomyolyse, hvilket dog bliver mere udtalt, når proteasehæmmerne administreres sammen med nukleosidanaloger.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Osteonekrose: Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller i langvarig CART er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

### **Pædiatrisk / andre populationer**

Børn og unge: Bivirkningsprofilen hos børn og unge er baseret på integrerede sikkerhedsdata fra to studier (APV29005 uge 24 data og APV20003 uge 168 data [endelige data]). I studierne indgik 158 hiv-1-inficerede patienter mellem 2 og 18 år. Patienterne blev behandlet med fosamprenavir i kombination med ritonavir samt bagvedliggende behandling med nukleosid revers transkriptasehæmmere (se pkt. 5.1 for information om doseringsanbefalinger til hver aldersgruppe). 79 % af patienterne fik behandlingen i mere end 48 uger.

Overordnet var bivirkningsprofilen hos disse 158 børn og unge identisk med bivirkningsprofilen observeret hos voksne. Opkastning forekom oftere blandt de pædiatriske patienter.

Lægemiddelrelaterede bivirkninger var mere almindelige i APV20003 (57 %), hvor patienterne fik behandling med fosamprenavir/ritonavir én gang daglig sammenlignet med APV29005 (33 %), hvor patienterne fik fosamprenavir/ritonavir 2 gange daglig.

Ingen nye sikkerhedsanliggender blev identificeret efter analyse af 48 ugers data fra studierne APV29005 eller APV20002, hvor 54 patienter i alderen 4 uger til < 2 år fik fosamprenavir/ritonavir 2 gange daglig samt bagvedliggende behandling med nukleosid revers transkriptasehæmmere og 5 patienter fik kun enkelt-doser af fosamprenavir med eller uden ritonavir.

Hæmofilipatienter: Der er rapporteret om øget spontan blødningstendens hos hæmofilipatienter, som blev behandlet med proteasehæmmere (se pkt. 4.4).

### **Indberetning af formodede bivirkninger**

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der findes ingen kendt antidot til Telzir. Det vides ikke, om amprenavir kan fjernes ved peritoneal-dialyse eller hæmodialyse. Hvis overdosering forekommer, bør patienten overvåges for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8), og symptomatisk behandling iværksættes om nødvendigt.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler; proteasehæmmer, ATC-kode: J05AE07.

### **Virkningsmekanisme**

Den antivirale *in vitro*-aktivitet, der er observeret for fosamprenavir, skyldes tilstedeværelsen af spormængder af amprenavir. Amprenavir er en kompetitiv hæmmer af hiv-1-proteasen. Amprenavir bindes til det aktive site på hiv-1-proteasen og forebygger dermed spaltningen af viral gag og gag-pol polyprotein forstadier, så der dannes umodne, ikke-infektiose viruspartikler.

Administration af 700 mg fosamprenavir 2 gange daglig i kombination med 100 mg ritonavir 2 gange daglig resulterer i plasmakoncentrationer af amprenavir med proteinjusterede mediane ratioer for  $C_{min}/IC_{50}$  og  $C_{min}/IC_{95}$  på henholdsvis 21,7 (interval 1,19-240) og 3,21 (interval 0,26-30,0) (data fra studie APV30003 af patienter, der tidligere er behandlet med antiretrovirale midler).

### Antiviral *in vitro*-aktivitet

Amprenavirs antivirale *in vitro*-aktivitet blev evalueret over for hiv-1-IIIB i både akut og kronisk inficerede lymfoblastiske cellelinjer (MT-4, CEM-CCRF, H9) og perifere blodlymfocytter. Den 50 % hæmmende koncentration ( $IC_{50}$ ) for amprenavir varierede fra 0,012 til 0,08  $\mu M$  i akut inficerede celler og var 0,41  $\mu M$  i kronisk inficerede celler (1  $\mu M$  = 0,50  $\mu g/ml$ ). Sammenhængen mellem amprenavirs *in vitro*-anti-hiv-1-aktivitet og hæmningen af hiv-1-replikationen i mennesker kendes ikke.

### Resistens

#### *In vivo*

##### a) ART-naive eller PI-naive patienter

Adskillige behandlingsregimer både med og uden samtidig administration af ritonavir er undersøgt i forbindelse med udviklingsprogrammet for amprenavir/fosamprenavir. Fra disse regimer er prøver fra patienter med virologisk svigt blevet undersøgt og følgende fire resistensmønstre er fremkommet: V32I+I47V, I50V, I54L/M og I84V. Følgende mutationer, som også kan bidrage til resistens, blev ligeledes observeret: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V og I93L.

De nævnte mutationer sås kun sjældent, når ART-naive voksne patienter blev behandlet med de på nuværende tidspunkt godkendte doser af fosamprenavir/ritonavir. Det samme er gældende for andre regimer boostet med ritonavir. I studiet ESS100732 fik 16 ud af 434 ART-naive patienter, der blev behandlet med 700 mg fosamprenavir/100 mg ritonavir 2 gange daglig, virologisk svigt efter 48 ugers behandling. 14 af disse isolater blev genotypeanalyseret, hvoraf tre isolater havde mutationer med proteaseresistens. En resistensmutation forekom i alle 3 isolater: henholdsvis K20K/R, I54I/L og I93I/L.

Blandt de 81 PI-naive pædiatriske patienter behandlet med fosamprenavir/ritonavir, oplevede 15 patienter protokoldefineret virologisk svigt gennem 48 uger i APV29005 og op til 108 uger i APV20003. Alvorlige proteasemutationer opstået under behandling eller APV-forbundet blev set i virus isoleret fra 2 patienter. Resistensmønstre tilsvarede dem set hos voksne.

##### b) Patienter, der tidligere har været behandlet med PI'er

### Amprenavir

I forbindelse med studier af voksne patienter, som fik behandling med PI'er, observeredes følgende mutationer hos de patienter, der fik virologisk svigt: 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 og I93L/M. Det drejede sig om PRO30017-studiet (600 mg amprenavir/100 mg ritonavir 2 gange daglig i sub-studie A og B med henholdsvis 80 og 37 patienter).

### Fosamprenavir

I APV30003 og dets forlængelse APV30005 (700 mg fosamprenavir/100 mg ritonavir 2 gange daglig, n = 107) blev voksne patienter, der tidligere havde været behandlet med PI'er, fulgt. Følgende mutationer blev påvist hos de patienter, der fik virologisk svigt i løbet af 96 uger: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V og L90M.

I de pædiatriske studier APV20003 og APV29005 blev 77 patienter, der tidligere var behandlet med PI'er, behandlet med fosamprenavir/ritonavir-baserede regimer. 43 patienter mødte studiedefinerede virologiske fejkriterier gennem 48 uger i APV29005 og op til 108 uger i APV20003. Alvorlige proteasemutationer opstået under behandling eller APV-forbundede mutationer blev set i virus isoleret fra 1 patient i APV29005 og 6 patienter fra APV20003. Mutationprofilen var magen til den set hos voksne patienter, der tidligere har været behandlet med PI'er, behandlet med fosamprenavir/ritonavir.

### **Antiviral aktivitet baseret på genotype/fænotype-resistens**

#### Genotype-resistens-test

Genotypiske fortolkningssystemer kan bruges til at bestemme aktiviteten af amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos personer med PI-resistente isolater. Den nuværende (juli 2006) ANRS AC-11-algoritme for fosamprenavir/ritonavir definerer resistens som tilstedeværelsen af mutationerne V32I+I47A/V, eller I50V eller mindst fire af følgende mutationer: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V og L90M. Den er forbundet med øget fænotyperesistens over for fosamprenavir i kombination med ritonavir samt som reduceret sandsynlighed for virologisk respons (resistens). Når nyere data foreligger, kan konklusioner vedrørende relevansen af givne mutationer eller mutationsmønstre ændre sig. Det anbefales derfor altid at konsultere de nyeste fortolkningssystemer ved analyse af resultater fra resistenstest.

#### Fænotype-resistens-test

Klinisk validerede fænotypiske fortolkningssystemer kan bruges i tilknytning til genotypiske data til at bestemme aktiviteten af amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos patienter med PI-resistente isolater. Firmaer, der resistenstester og diagnostiserer, har udviklet klinisk fænotypiske "cut-offs" for FPV/RTV, som kan bruges til at fortolke resultater fra resistenstest.

#### Klinisk erfaring

Den kliniske erfaring med fosamprenavir boosted med ritonavir er hovedsageligt baseret på to åbne studier, et studie udført hos antiretroviral-naive patienter (studie ESS100732), samt et studie hos antiretroviral-erfarne patienter (studie APV30003). Begge studier sammenlignede fosamprenavir/ritonavir med lopinavir/ritonavir.

#### Antiretroviral-naive voksne patienter

I et randomiseret åbent studie (ESS100732 - KLEAN) hos antiretroviral-naive patienter, viste fosamprenavir (700 mg) med samtidig administration med en lavdosis ritonavir (100 mg) 2 gange daglig og en fast-dosis kombinationstablet af abacavir/lamivudin (600 mg/300 mg) én gang daglig, at have sammenlignelig effekt over 48 uger med lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) givet 2 gange daglig i kombination med abacavir/lamivudin (600 mg/300 mg én gang daglig).

Non-inferioritet blev demonstreret mellem fosamprenavir sammen med ritonavir og lopinavir/ritonavir baseret på den andel af patienter, der opnåede plasma hiv-1-RNA niveauer < 400 kopier/ml ved 48 uger (primære endepunkt). Ved tiden til tab af virologisk respons (TLOVR) analyse af ITT(E) gruppen, var andelen af patienter der opnåede < 400 kopier/ml 73 % (315/434) i fosamprenavir med ritonavir gruppen, sammenlignet med 71 % (317/444) hos patienterne der modtog lopinavir/ritonavir, med et 95 % konfidensinterval med en forskel på [-4,84 %; 7,05 %].

Effektresultat opdelt i undergrupper er beskrevet i tabellen nedenfor.

**Tabel 1 Effektresultat ved uge 48 i studiet ESS100732 (ART-naive patienter)**

	<b>FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 gange daglig (n = 434)</b>	<b>LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 gange daglig (n = 444)</b>
<b>ITT-E population TLOVR analyse</b>	Andel med hiv-1-RNA < 400 kopier/ml	
<b>Alle patienter</b>	72,5 %	71,4 %
<b>Baseline-hiv-1-RNA &lt; 100.000 kopier/ml</b>	69,5 % (n=197)	69,4 % (n=209)
<b>Baseline-hiv-1-RNA ≥ 100.000 kopier/ml</b>	75,1 % (n=237)	73,2 % (n=235)
	Andel med hiv-1-RNA < 50 kopier/ml	
<b>Alle patienter</b>	66 %	65 %
<b>Baseline-hiv-1-RNA &lt; 100.000 kopier/ml</b>	67 % (n=197)	64 % (n=209)
<b>Baseline-hiv-1-RNA ≥ 100.000 kopier/ml</b>	65 % (n=237)	66 % (n=235)
	Median ændring fra <i>baseline</i> i CD4-celler (celler/μl)	
<b>ITT-E observeret analyse</b>	176 (n=323)	191 (n=336)

Efter fuldførelse af behandlingsperioden på 48 uger, opfyldte patienter på de europæiske og canadiske sites kriterierne for at deltage i et forlængelsesstudie indtil uge 144, hvor deres behandlingsregime blev fastholdt som under den oprindelige randomisering. Kun 22 % af den oprindelige population af KLEAN-studiet blev medtaget i forlængelsesstudiet.

Effektresultatet er beskrevet i tabellen nedenfor.

**Tabel 2 Effektresultat ved uge 96 og uge 144 i studiet ESS100732 Extension (ART-naive patienter)**

	<b>FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 gange daglig (n=105)</b>	<b>LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 gange daglig (n=91)</b>
<b>ITT(Ext) population TLOVR analyse</b>	Andel med hiv-1-RNA < 400 kopier/ml	

<b>Uge 96</b>	93 %	87 %
<b>Uge 144</b>	83 %	70 %
	Andel med hiv-1-RNA < 50 kopier/ml	
<b>Uge 96</b>	85 %	75 %
<b>Uge 144</b>	73 %	60 %
<b>ITT (Ext) Observeret analyse</b>	Median ændring fra <i>baseline</i> i CD4-celler (celler/ $\mu$ l)	
<b>Uge 96</b>	292 (n=100)	286 (n=84)
<b>Uge 144</b>	300 (n=87)	335 (n=66)

#### Voksne patienter tidligere behandlet med antiretrovirale lægemidler

I et randomiseret åbent studie (APV30003) med proteasehæmmer-erfarne patienter, som havde virologisk svigt ( $\leq 2$  PI'er) viste kombinationen med fosamprenavir og ritonavir (700/100 mg 2 gange daglig eller 1.400/200 mg én gang daglig) ikke non-inferioritet over for lopinavir/ritonavir med hensyn til viral suppression målt ved det gennemsnitlige areal under kurven minus *baseline* (AAUCMB) for plasma hiv-1-RNA over 48 uger (det primære endepunkt). Resultatet var til fordel for lopinavir/ritonavir-armen som vist nedenfor.

Alle patienter i dette studie havde tidligere oplevet behandlingssvigt på et proteasehæmmerregime (defineret som plasma hiv-1-RNA som aldrig kom under 1.000 kopier/ml efter mindst 12 konsekutive ugers behandling, eller som initial suppression af hiv-1-RNA med efterfølgende rebound til  $\geq 1.000$  kopier/ml). Imidlertid fik kun 65 % af patienterne PI-baseret behandling ved studiets start.

Den indrullerede patientgruppe bestod for hovedparten af moderat antiretroviral-erfarne patienter. Varigheden (median) af tidligere behandling med NRTI'er var 257 uger for patienter, som fik fosamprenavir og ritonavir 2 gange daglig (79 % havde tidligere fået  $\geq 3$  NRTI'er), og 210 uger for patienter, som fik lopinavir/ritonavir (64 % havde tidligere fået  $\geq 3$  NRTI'er). Varigheden (median) af sidste behandling med proteasehæmmere var 149 uger for patienter, som fik fosamprenavir og ritonavir 2 gange daglig (49 % havde tidligere fået  $\geq 2$  PI'er), og 130 uger for patienter, som fik lopinavir/ritonavir (40 % havde tidligere fået  $\geq 2$  PI'er).

Den gennemsnitlige ændring i AAUCMB ( $\text{Log}_{10}$  kopier/ml) i ITT(E) populationen (observeret analyse) ved uge 48 (det primære endepunkt) og andre effektresultater opdelt i undergrupper er beskrevet i tabellerne nedenfor:



**Tabel 3      Effektræsultat ved uge 48 i APV30003 ITT(E)-populationen (patienter, der tidligere har fået antiviral behandling)**

	<b>FPV/RTV 2 gange daglig (n=107)</b>	<b>LPV/RTV 2 gange daglig (n=103)</b>
<b>AAUCMB observeret analyse</b>	Gennemsnit (n)	Gennemsnit (n)
<b>Alle patienter</b>	- 1,53 (105)	- 1,76 (103)
<b>1.000 – 10.000 kopier/ml</b>	- 1,53 (41)	- 1,43 (43)
<b>&gt; 10.000 – 100.000 kopier/ml</b>	- 1,59 (45)	- 1,81 (46)
<b>&gt; 100.000 kopier/ml</b>	- 1,38 (19)	- 2,61 (14)
<b>FPV/RTV 2 gange daglig vs LPV/RTV 2 gange daglig</b>	AAUCMB gennemsnitlig forskel (97,5 % CI)	
<b>Alle patienter</b>	0,244 (-0,047, 0,536)	
<b>1.000 – 10.000 kopier/ml</b>	- 0,104 (-0,550, 0,342)	
<b>&gt; 10.000 – 100.000 kopier/ml</b>	0,216 (-0,213, 0,664)	
<b>&gt; 100.000 kopier/ml</b>	1,232 (0,512, 1,952)	
<b>AAUCMB observeret analyse</b>	Gennemsnit (n)	Gennemsnit (n)
<b>Alle patienter</b>	- 1,53 (105)	- 1,76 (103)
<b>CD4-celletal &lt; 50</b>	- 1,28 (7)	- 2,45 (8)
<b>CD4-celletal ≥ 50</b>	- 1,55 (98)	- 1,70 (95)
<b>CD4-celletal &lt; 200</b>	- 1,68 (32)	- 2,07 (38)
<b>CD4-celletal ≥ 200</b>	- 1,46 (73)	- 1,58 (65)

<b>GSS to OBT<sup>1</sup> 0</b>	- 1,42 (8)	- 1,91 (4)
<b>GSS to OBT 1</b>	- 1,30 (35)	- 1,59 (23)
<b>GSS to OBT <math>\geq</math> 2</b>	- 1,68 (62)	- 1,80 (76)
<b>Alle patienter, RD = F analyse<sup>2</sup></b>	n (%)	n (%)
<b>Patienter (%) med plasma-hiv-1-RNA &lt; 50 kopier/ml</b>	49 (46 %)	52 (50 %)
<b>Patienter (%) med plasma-hiv-1-RNA &lt; 400 kopier/ml</b>	62 (58 %)	63 (61 %)
<b>Patienter med &gt; 1 log<sub>10</sub> ændring fra <i>baseline</i> i plasma-hiv-1-RNA</b>	62 (58 %)	71 (69 %)
<b>Ændring fra <i>baseline</i> i CD4-celler (celler/<math>\mu</math>l)</b>	Median (n)	Median (n)
<b>Alle patienter</b>	81 (79)	91 (85)

<sup>1</sup> GSS to OBT: Genotypic Sensitivity Score to Optimised Background. GSS blev udledt ved anvendelse af ANRS 2007 guidelines.

<sup>2</sup> RD = F: "Rebound or discontinuation" er lig med "failure"-analyse, som er ækvivalent med TLOVR. FPV/RTV – fosamprenavir med ritonavir. LPV/RTV – lopinavir / ritonavir.

**Tabel 4 AAUCMB ved uge 48 ved genotypisk sensitivitetsscore i OBT og *baseline*-resistens overfor FPV/RTV**

<b>Genotypisk sensitivitetsscore i OBT</b>	<b>Uge 48 AAUCMB (n)</b>		
	<b>Alle patienter</b>	<b>Følsomme over for FPV/RTV &lt; 4 mutationer fra score</b>	<b>Resistente over for FPV/RTV <math>\geq</math> 4 mutationer fra score</b>
<b>0</b>	- 1,42 (8)	- 1,83 (4)	- 1,01 (4)
<b>1</b>	- 1,30 (35)	- 1,42 (29)	- 0,69 (6)

≥ 2	- 1,68 (62)	- 1,76 (56)	- 0,89 (6)
<b>Alle patienter</b>	- 1,53 (105)	- 1,65 (89)	- 0,85 (16)

Som vist i tabellen ovenfor var der kun 16 patienter med *baseline*-virus med resistens over for FPV/RTV ifølge ANRS-score. Data fra et så lille antal patienter, hvor supplerende analyser er udført på GSS-undergrupper, skal fortolkes med forsigtighed.

Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at anbefale behandling med fosamprenavir og ritonavir til svært behandlingserfarne patienter.

### Børn og unge over 6 år

Fosamprenavir tabletter og oral suspension administreret med ritonavir og kombineret med NRTI'er er blevet evalueret hos proteasehæmmernaive børn og unge, samt hos børn og unge, der tidligere er behandlet med proteasehæmmere. Fordelen ved behandling af denne aldersgruppe er primært påvist i studie APV29005. APV29005 var et åbent, 48 ugers studie, som evaluerede den farmakokinetiske profil, sikkerheden og den antivirale aktivitet af fosamprenavir i kombination med ritonavir administreret 2 gange daglig hos hiv-1-positive patienter mellem 2 og 18 år. Både patienter, der tidligere blev behandlet med proteasehæmmere, og proteasehæmmer-naive patienter indgik i studiet. Resultaterne fra de 48 ugers behandling er angivet nedenfor.

APV29005 involverede 30 patienter mellem 6 og 11 år (hvoraf de fleste blev behandlet med 18 mg fosamprenavir/kg og 3 mg ritonavir/kg 2 gange daglig eller voksendoseringen) og 40 patienter mellem 12 og 18 år (hvoraf de fleste blev behandlet med voksendoseringen).

**Tabel 5 Baseline karakteristika og effektresultat ved uge 48 i APV29005 ITT(E) population**

	Patienter i alderen 6 til 11 år N=30	Patienter i alderen 12 til 18 år N=40
<b>Baseline karakteristika</b>		
ART/PI status, n (%)		
ART-naive	2 (7)	14 (35)
Patienter der tidligere har fået antiretroviral behandling, PI-naive	8 (27)	12 (30)
Patienter der tidligere har fået proteasehæmmere, PI-erfarne	20 (67)	14 (35)
Median varighed af tidligere ART-eksponering, uger		
NRTI	386	409
PI	253	209
Median plasma hiv-1 RNA log <sub>10</sub> kopier/ml	4.6 (n=29)	4.7
> 100,000 kopier/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Median CD4 celler/μl	470	250
CD4-tal < 350 celler/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
<b>Effektresultat</b>		
Patienter med plasma hiv-1 RNA < 400 kopier/ml, <i>snapshot</i> analyse	16 (53 %)	25 (63 %)
Median ændring fra baseline i CD4-celler (celler/μl), observeret analyse	210 (n=21)	140 (n=35)

Disse data er yderligere dokumenteret i det underbyggende studie APV20003; dog blev der i dette studie anvendt en anden dosering end den anvendt i studie APV29005.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration bliver fosamprenavir hurtigt og næsten fuldstændigt hydrolyseret til amprenavir og uorganisk fosfat før det når kredsløbet. Omdannelsen af fosamprenavir til amprenavir syntes primært at foregå i tarmens epitel.

Amprenavirs farmakokinetiske egenskaber efter samtidig administration af Telzir og ritonavir er undersøgt hos raske voksne forsøgspersoner og hos hiv-inficerede patienter. Ingen væsentlig forskel blev observeret mellem disse to grupper.

Når Telzir tabletter og oral suspension blev administreret ved faste var plasma amprenavir  $AUC_{\infty}$  værdierne for de to formuleringer ækvivalente. Den orale suspension havde 14 % højere plasma amprenavir  $C_{max}$  sammenlignet med tabletterne.

### Absorption

Efter en enkelt dosis af fosamprenavir ses den maksimale plasmakoncentration for amprenavir ca. 2 timer efter administrationen.  $AUC$  værdierne for fosamprenavir er generelt mindre end 1 % af værdierne observeret for amprenavir. Den absolutte biotilgængelighed af fosamprenavir i mennesker kendes ikke.

Gentagen dosering af ækvivalente fosamprenavir og amprenavir doser gav sammenlignelige amprenavir  $AUC$ -værdier. For fosamprenavir var  $C_{max}$ -værdien ca. 30 % lavere og  $C_{min}$ -værdien ca. 28 % højere.

Samtidig administration af ritonavir og fosamprenavir øger plasma- $AUC$  for amprenavir ca. 2 gange og plasma- $C_{\tau,ss}$  4 til 6 gange, sammenlignet med registrerede værdier, når fosamprenavir administreres alene.

Ved gentagen oral dosering af 700 mg fosamprenavir og 100 mg ritonavir 2 gange daglig blev amprenavir hurtigt absorberet med en maksimal *steady state* amprenavir-plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) på 6,08 (5,38-6,86)  $\mu\text{g/ml}$  (geometrisk gennemsnit (95 % CI)) ca. 1,5 (0,75-5,0) timer efter dosering ( $t_{max}$ ). Den gennemsnitlige laveste *steady state* amprenavir-plasmakoncentration ( $C_{min}$ ) var 2,12 (1,77-2,54)  $\mu\text{g/ml}$ , og  $AUC_{0-\tau}$  var 39,6 (34,5-45,3)h· $\mu\text{g/ml}$ .

Administration af fosamprenavir tabletter efter fødeindtagelse (standardiseret meget fedtholdigt måltid: 967 kcal, 67 gram fedt, 33 gram protein, 58 gram kulhydrat) ændrede ikke på plasma amprenavir farmakokinetikken ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$  eller  $AUC_{0-\infty}$ ) sammenlignet med administration under faste. Telzir-tabletter kan tages uden hensyn til fødeindtagelse.

Samtidig administration af amprenavir med grapefrugtjuice var ikke associeret med nogen klinisk signifikant ændring i plasma amprenavir farmakokinetikken.

### Distribution

Fordelingsvolumenet af amprenavir efter administration af Telzir er ca. 430 l (6 l/kg ved en kropsvægt på 70 kg). Dette tyder på et stort fordelingsvolumen med distribution af amprenavir frit ind i vævet uden om kredsløbet. Denne værdi nedsættes med ca. 40 %, når Telzir administreres sammen med ritonavir, muligvis pga. amprenavirs øgede biotilgængelighed.

Ved *in vitro*-studier er proteinbindingen af amprenavir ca. 90 %. Amprenavir bindes hovedsageligt til alfa-1-syre glycoprotein (AAG), men også til albumin. Det er vist, at koncentrationen af AAG falder under antiretrovirale behandlingsforløb. Denne ændring vil nedsætte den totale koncentration af aktivt stof i plasma. Mængden af ubundet amprenavir, som er den aktive del, er formentlig uændret.

Amprenavirs distribution til cerebrospinalvæsken er ubetydelig hos mennesker. Amprenavir kan findes inde i sæd, men koncentrationen fundet i sæd er lavere end koncentrationen i plasma.

### Biotransformation

Efter oral administration absorberes fosamprenavir gennem tarmepitelet og bliver hurtigt og næsten fuldstændigt hydrolyseret til amprenavir og uorganisk fosfat, før det når kredsløbet. Amprenavir metaboliseres hovedsageligt i leveren, og mindre end 1 % udskilles uomdannet i urinen. Den primære metaboliseringsvej er via cytokrom P450 3A4-enzymet. Metaboliseringen af amprenavir hæmmes af ritonavir via hæmning af CYP3A4, hvilket resulterer i en øget plasmakoncentration af amprenavir. Amprenavir hæmmer endvidere CYP3A4-enzymet, dog i mindre omfang end ritonavir. Lægemidler, som inducerer, hæmmer eller er substrater for CYP3A4, skal derfor bruges med forsigtighed, hvis de skal gives sammen med Telzir og ritonavir (se pkt. 4.3 og 4.5).

### Elimination

Efter administration af Telzir er halveringstiden for amprenavir 7,7 timer. Når Telzir administreres sammen med ritonavir er halveringstiden for amprenavir øget til 15-23 timer. Den primære elimineringsvej for amprenavir er via leveren. Under 1 % udskilles uomdannet i urinen og der er ikke observeret målelige værdier i fæces. Ca. 14 % af den administrerede dosis findes som metabolitter i urinen, og ca. 75 % af den administrerede dosis findes som metabolitter i fæces.

### Særlige patientgrupper

#### Børn

Farmakokinetikken for fosamprenavir hos børn er undersøgt i et klinisk studie. Otte patienter mellem 12 og 18 år blev behandlet med tabletstandarddoser til behandling af voksne på 700 mg fosamprenavir 2 gange daglig (i kombination med 100 mg ritonavir 2 gange daglig). Sammenlignet med historiske data for voksne behandlet med samme doser havde de 12 til 18-årige 20 % lavere plasma APV AUC(0-24), 23 % lavere  $C_{max}$ , og 20 % lavere  $C_{min}$ -værdier. Børn i aldersgruppen 6 til 11 år (n=9) blev behandlet med 18 mg fosamprenavir/kg og 3 mg ritonavir/kg 2 gange daglig. Sammenlignet med de historiske data for voksne havde de 6 til 11-årige 26 % højere AUC(0-24), men samme  $C_{max}$  og  $C_{min}$ -værdier.

APV20002 er et 48 ugers, åbent, fase-II-studie. Studiet er designet til at evaluere farmakokinetikken, sikkerheden, tolerancen og den antivirale aktivitet af fosamprenavir med og uden ritonavir hos børn i alderen 4 uger til 2 år. Data blev sammenlignet med historiske data for voksne behandlet med 700 mg fosamprenavir i kombination med 100 mg ritonavir 2 gange daglig. Hos 5 børn i alderen 6 til 24 måneder, der blev behandlet med 45 mg fosamprenavir/kg og 7 mg ritonavir/kg 2 gange daglig, blev det påvist, at på trods af en 5-fold stigning i doser af fosamprenavir og ritonavir, var AUC(0- $\tau$ ) for amprenavir i plasma cirka 48 % lavere,  $C_{max}$  26 % lavere og  $C_{\tau}$  29 % lavere hos børnene. Der kan ikke gives doseringsanbefalinger for meget små børn (børn < 2 år) og Telzir i kombination med ritonavir bør ikke anvendes til denne patientgruppe (se pkt. 4.2).

#### Ældre

Farmakokinetikken af fosamprenavir i kombination med ritonavir er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år.

#### Nedsat nyrefunktion

Patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt specifikt. Mindre end 1 % af den terapeutiske dosis af amprenavir udskilles uændret i urinen. Nyrenes udskillelse af ritonavir er ligeledes forsvind-

ende lille, og derfor vurderes betydningen af nedsat nyrefunktion på eliminationen af amprenavir og ritonavir til at være minimal.

### Nedsat leverfunktion

I mennesker omdannes fosamprenavir til amprenavir. Den primære elimineringsvej for amprenavir og ritonavir er via leveren.

Amprenavirs farmakokinetik i plasma blev undersøgt i et 14-dages "repeat-dose"-studie med hiv-1-inficerede voksne personer med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion. Personerne blev sammenlignet med matchede kontrolpersoner med normal leverfunktion. Alle personer i studiet fik fosamprenavir i kombination med ritonavir.

Personerne med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score på 5-6) fik 700 mg fosamprenavir 2 gange daglig og 100 mg ritonavir reduceret til én gang daglig. Disse personer blev sammenlignet med personer med normal leverfunktion, der fik 700 mg fosamprenavir og 100 mg ritonavir 2 gange daglig. Hos personerne med let nedsat leverfunktion sås en let forhøjet plasma-C<sub>max</sub> for amprenavir (17 %), en let forhøjet plasma-AUC(0-12) for amprenavir (22 %), tilsvarende totale plasma-C12-værdier for amprenavir og cirka 117 % højere plasma-C12-værdier for ubundet amprenavir.

Hos personerne med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score på 7-9) forventes en reduceret dosis af fosamprenavir på 450 mg 2 gange daglig i kombination med 100 mg ritonavir reduceret til én gang daglig at give samme plasma-C<sub>max</sub> and plasma-AUC(0-12) for amprenavir, som dem, der blev opnået hos personer med normal leverfunktion og som fik administreret 700 mg fosamprenavir 2 gange daglig i kombination med 100 mg ritonavir 2 gange daglig. De totale plasma-C12-værdier for amprenavir forventes at være 35 % lavere og cirka 88 % højere plasma-C12-værdier for ubundet amprenavir. Den forventede eksponering er baseret på ekstrapolation af data efter administration af fosamprenavir 300 mg 2 gange daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig hos personer med moderat nedsat leverfunktion.

Hos personer med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh score på 10-13) medførte en reduceret dosis af fosamprenavir på 300 mg 2 gange daglig i kombination med 100 mg ritonavir reduceret til én gang daglig en 19 % lavere plasma-C<sub>max</sub>, 23 % lavere plasma-AUC(0-12) og 38 % lavere plasma-C12-værdier for amprenavir end hos personer med normal leverfunktion, som fik standardbehandlingen 700 mg fosamprenavir i kombination med 100 mg ritonavir 2 gange daglig. Plasma-C12-værdier for ubundet amprenavir var ens i de to grupper. På trods af den reducerede doseringshyppighed af ritonavir havde personer med svært nedsat leverfunktion en 64 % højere plasma-C<sub>max</sub>, 40 % højere plasma-AUC(0-24) og 38 % højere plasma-C12-værdier for ritonavir i forhold til patienter med normal leverfunktion, der fik standardbehandlingen 700 mg fosamprenavir i kombination med 100 mg ritonavir 2 gange daglig.

Fosamprenavir i kombination med ritonavir var generelt veltolereret hos personer med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion. Ovennævnte studier viste samme bivirkningsprofil og samme kliniske laborativærdier som tidligere studier af hiv-1-inficerede personer med normal leverfunktion.

### Graviditet

Amprenavirs (APV) farmakokinetik blev undersøgt hos gravide kvinder, der fik FPV/RTV 700/100 mg to gange dagligt i andet trimester (n=6) eller tredje trimester (n=9) og post partum. APV-eksponering var 25-35 % lavere under graviditeten. APVs geometriske middelværdi (95 % konfidensinterval) og C<sub>tau</sub>-værdier var 1,31 (0,97; 1,77), 1,34 (0,95; 1,89) og 2,03 (1,46; 2,83) µg/ml for henholdsvis andet trimester, tredje trimester og post partum og inden for intervallet af værdier hos ikke-gravide patienter på de samme behandlingsregimer med FPV/RTV.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksiciteten lignede den set for amprenavir. Toksiciteten forekom ved plasmakoncentrationer, som var lavere end plasmakoncentrationen hos mennesker ved behandling med fosamprenavir i kombination med ritonavir ved den anbefalede dosis.

Ved gentagne dosistoksicitetsstudier med både voksne rotter og hunde har man for fosamprenavir påvist gastrointestinale forstyrrelser (spytafsondring, opkast og blød til flydende fæces) og ændringer i leveren (øget levervægt, øget serumleverenzymaktivitet, og mikroskopiske ændringer, herunder hepatocyt nekrose). Sammenlignet med voksne dyr blev toksiciteten ikke forværret, når unge dyr blev behandlet, men data indikerede et stejlere dosisresponsforløb.

I reproduktive toksikologiske studier af fosamprenavir i rotter var fertiliteten hos hanrotterne upåvirket. Hos hunrotterne, der fik den høje doseis, var vægten af den drægtige livmoder nedsat (0-16 %), formentlig på grund af, at antallet af ovarie corpora lutea og livmoderimplantationssteder var reduceret. Hos drægtige rotter og kaniner var der ingen større effekt på embryo-foster udviklingen, men antallet af aborter var forøget. Hos kaniner var den systemiske eksponering af den højeste dosis kun 0,3 gange den dosis for human eksponering ved maksimum klinisk dosis og derfor er den udviklingsrelaterede toksicitet af fosamprenavir ikke klarlagt. Hos rotter eksponeret før og efter fødsel med fosamprenavir viste ungerne nedsat fysisk og funktionel udvikling samt reduceret vækst. Ungernes overlevelse var nedsat. Ydermere var antallet af implantationssteder per kuld nedsat og gestationsperioden var forlænget hos ungerne, når disse efter at være blevet kønsmodne blev parret.

Fosamprenavir var ikke mutagent eller genotoksisk i en række genetiske toksicitetsprøver foretaget *in vivo* og *in vitro*. I langtidskarcinogenicitetsstudier af fosamprenavir sås stigninger i hepatocellulære adenomaer og hepatocellulære carcinomaer hos mus ved eksponeringsniveauer 0,1-0,3 gange større end den humane dosis på 700 mg fosamprenavir plus 100 mg ritonavir 2 gange daglig. Hos rotter sås stigninger i hepatocellulære adenomaer og thyroide follikel celle-adenomaer ved eksponeringsniveauer 0,3-0,6 gange større end den humane dosis på 700 mg fosamprenavir plus 100 mg ritonavir 2 gange daglig. Relevansen af de hepatocellulære fund hos gnavere er ukendt for mennesker. Der er dog ingen kliniske studier eller postmarketingsdata, der tyder på, at disse hepatocellulære fund har klinisk betydning. Studier med rotter, der fik gentagne doser af fosamprenavir, viste påvirkninger forenelig med enzyminduktion i leveren, hvilket prædisponerer rotter for thyroide neoplasmaer. Risikoen for tumorer i thyreoidea anses for at være artsspecifik. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt. Hos hanrotter sås en højere forekomst af interstitiel celle-hyperplasi ved eksponeringsniveauer 0,5 gange større end den humane, og i hunrotter sås en stigning i uterin endometrial adenocarcinomaer ved eksponeringsniveauer 1,1 gange større end den humane. Forekomsten af de endometriale fund var en smule højere sammenlignet med kontrolgruppen, men inden for normalen (background range) for hunrotter. Relevansen af de uterin endometriale adenocarcinomaer for mennesker er ukendt, men der er ingen kliniske studier eller postmarketingsdata, der tyder på, at disse fund har klinisk betydning.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

#### Tabletterne:

Mikrokrystallinsk cellulose  
Croscarmellosenatrium  
Povidon K30  
Magnesiumstearat  
Kolloid vandfri silica

#### Filmovertræk:

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Glyceroltriacetat  
Rød jernoxid (E172)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE beholder med børnesikret låg af polypropylen. Beholderen indeholder 60 tabletter.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinier.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/282/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. juli 2004

Dato for seneste fornyelse: 15. maj 2009

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Telzir 50 mg/ml oral suspension.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml oral suspension indeholder 50 mg fosamprenavir som fosamprenavircalcium (svarende til ca. 43 mg amprenavir).

Hjælpestoffer:

Methylparahydroxybenzoat (E218)	1,5 mg/ml
Propylparahydroxybenzoat (E216)	0,2 mg/ml

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Oral suspension

Suspensionens farve er hvid til off-white.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Telzir i kombination med en lav dosis ritonavir er indiceret til behandling af hiv-1-inficerede voksne, unge og børn over 6 år i kombination med andre antiretrovirale lægemidler.

Hos voksne, der tidligere er blevet behandlet med antiretrovirale midler, har Telzir i kombination med en lav dosis ritonavir ikke vist sig så effektivt som lopinavir/ritonavir. Der er ikke foretaget sammenlignende studier med børn og unge.

Telzir i kombination med en lav dosis ritonavir er ikke tilstrækkeligt undersøgt hos patienter, der har fået antiretroviral behandling i en længere periode.

Hos patienter, der tidligere er behandlet med proteasehæmmere (PI'er), bør valget af Telzir baseres på individuel testning af virusresistens og patientens tidligere behandling (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Telzir må kun administreres i kombination med en lav dosis ritonavir og i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Ritonavir virker som farmakokinetisk enhancer af amprenavir. Produktresuméet for ritonavir skal derfor læses før påbegyndelse af behandlingen med Telzir.

Behandlingen bør indledes af en læge med erfaring i behandling af hiv-infektion.

Fosamprenavir er et prodrug af amprenavir og må ikke administreres samtidig med andre lægemidler indeholdende amprenavir.

Vigtigheden af at overholde hele det anbefalede doseringsregime bør understreges over for alle patienter.

Forsigtighed tilrådes ved doser, der er større end de anbefalede (se pkt. 4.4).

Telzir suspension administreres oralt.

Ryst flasken 20 sekunder før første anvendelse. Ryst flasken 5 sekunder før efterfølgende brug.

Telzir findes også som 700 mg filmovertrukne tabletter.

### Voksne

Voksne **bør** tage den orale suspension **uden** mad og på tom mave.

Se nedenstående tabel for doseringsanbefalinger til voksne.

### Pædiatriske patienter (fra 6 år)

Pædiatriske patienter **bør** tage den orale suspension **med** mad for at forbedre smag og komplians (se pkt. 5.2).

Børn bør anvende Telzir oral suspension, idet den nøjagtige dosering til denne patientgruppe baseres på kropsvægt.

Se nedenstående tabel for doseringsanbefalinger til pædiatriske patienter. Der kan ikke gives doseringsanbefalinger til børn under 25 kg.

### Børn under 6 år

Telzir i kombination med ritonavir bør ikke anvendes til børn under 6 år pga. utilstrækkelige data om farmakokinetik, sikkerhed og antiviralt respons (se pkt. 5.2).

### Doseringsanbefalinger for Telzir i kombination med ritonavir

Alder	Kropsvægt	Telzir dosis (2 GANGE DAGLIG)	Ritonavir dosis (2 GANGE DAGLIG)
Voksne (≥ 18 år)		Tabletter eller oral suspension  700 mg (1 tablet eller 14 ml suspension)  Den orale suspension bør tages <b>uden</b> mad	Kapsler eller opløsning  100 mg
6-17 år	≥ 39 kg	Tabletter eller oral suspension  700 mg (1 tablet eller 14 ml suspension)  Den orale suspension bør tages <b>med</b> mad	Kapsler eller opløsning  100 mg
	33-38 kg	Oral suspension  18 mg/kg (0,36 ml/kg); max. 700 mg eller 14 ml  Den orale suspension bør tages <b>med</b> mad	Kapsler eller opløsning  100 mg

	25-32 kg	Oral suspension 18 mg/kg (0,36 ml/kg) Den orale suspension bør tages <b>med mad</b>	Opløsning 3 mg/kg
	< 25 kg	Ingen doseringsanbefalinger	
< 6 år		Bør ikke anvendes	

#### Ældre (over 65 år)

Farmakokinetikken for fosamprenavir er ikke undersøgt hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2). Der kan derfor ikke gives nogen anbefalinger for denne patientgruppe.

#### Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering vurderes unødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

#### Nedsat leverfunktion

Til voksne med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh Score: 5-6) er den anbefalede dosis 700 mg fosamprenavir 2 gange daglig i kombination med 100 mg ritonavir **en gang** daglig.

Til voksne med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh Score: 7-9) er den anbefalede dosis 450 mg fosamprenavir (f.eks. 9 ml Telzir oral suspension) 2 gange daglig i kombination med 100 mg ritonavir **en gang** daglig. Denne justerede dosis er ikke blevet evalueret i et kliniske studie, men er afledt ud fra ekstrapolation (se pkt. 5.2).

Til voksne med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh Score: 10-15) bør fosamprenavir anvendes med forsigtighed og i reduceret dosis på 300 mg fosamprenavir 2 gange daglig i kombination med 100 mg ritonavir **en gang** daglig.

Overordnet kan, selv med ovennævnte dosisjusteringer til voksne med nedsat leverfunktion, nogle patienter have en højere eller lavere amprenavir- og/eller ritonavirkoncentration i plasma end forventet i forhold til patienter med normal leverfunktion pga. øget inter-individuel variation (se pkt. 5.2). Derfor er tæt monitorering af sikkerhed og virologisk respons påkrævet.

Denne patientgruppe **bør** tage den orale suspension **uden** mad og på tom mave.

Der kan ikke gives doseringsanbefalinger til børn og unge med nedsat leverfunktion, da der ikke er udført studier med disse aldersgrupper.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for fosamprenavir, amprenavir, ritonavir eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Telzir må ikke administreres samtidig med lægemidler, som har et smalt terapeutisk vindue, og som er substrater for CYP3A4, f.eks. alfuzosin, amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, dihydroergotamin, ergotamin, pimozid, quetiapin, quinidin, terfenadin, oral midazolam (se pkt. 4.5 mht parenteral midazolam), oral triazolam, sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.4 og 4.5 for anvendelse af sildenafil hos patienter med erektil dysfunktion).

Samtidig administration af det antipsykotiske lægemiddel lurasidon og fosamprenavir/ritonavir (FPV / RTV) er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af paritaprevir og fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) er kontraindiceret pga. den forventede stigning i eksponeringen for paritaprevir og manglen på kliniske data til vurdering af størrelsen af denne stigning (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af Telzir og simvastatin eller lovastatin er kontraindiceret pga. øgede plasmakoncentrationer af simvastatin og lovastatin, hvilket kan øge risikoen for myopati, herunder rabdomyolyse (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af Telzir og ritonavir må ikke kombineres med lægemidler, som har smalt terapeutisk vindue og som i høj grad er afhængig af CYP2D6 metabolisme, f.eks. flecainid og propafenon (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling med Telzir og lavdosis ritonavir i kombination med rifampicin er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Naturprodukter indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*) må ikke anvendes samtidig med Telzir på grund af risiko for fald i plasmakoncentrationen og risiko for reduceret klinisk effekt af fosamprenavir (se pkt. 4.5).

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter bør orienteres om, at Telzir eller enhver anden nuværende antiretroviral behandling ikke kurerer hiv. Patienterne kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner eller andre komplikationer af hiv-infektionen.

Fosamprenavir indeholder en sulfonamid. Risikoen for krydsoverfølsomhed mellem lægemidler i sulfonamidgruppen og fosamprenavir er ukendt. I de pivotale studier af Telzir, med patienter behandlet med fosamprenavir og ritonavir, fandt man ingen tegn på forøget risiko for udslæt hos patienter med kendt sulfonamidallergi, sammenlignet med patienter som ikke havde sulfonamidallergi. Alligevel bør Telzir foreløbig anvendes med forsigtighed til patienter med kendt sulfonamidallergi.

Telzir oral suspension indeholder propyl- og methylparahydroxybenzoat. Disse stoffer kan forårsage en allergisk reaktion hos nogle personer. Reaktionen kan være forsinket.

Samtidig administration af Telzir 700 mg 2 gange daglig og ritonavir i doser større end 100 mg 2 gange daglig er ikke blevet klinisk undersøgt. Anvendelsen af større doser ritonavir kan eventuelt føre til en ændret sikkerhedsprofil for kombinationen og kan derfor ikke anbefales.

#### Leversygdomme

Telzir i kombination med ritonavir bør anvendes med forsigtighed og i reducerede doser til voksne med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Patienter med kronisk hepatitis B eller C behandlet med antiretroviral kombinationsbehandling har større risiko for alvorlige og potentielt fatale hepatiske bivirkninger. Ved samtidig behandling af hepatitis B eller C med antivirale midler henvises til produktresuméet for disse lægemidler.

Hos patienter med leverinsufficiens, herunder kronisk aktiv hepatitis, ses oftere abnorm leverfunktion i forbindelse med den antiretrovirale behandling, og disse patienter bør kontrolleres i henhold til standardpraksis. Hvis der er tegn på forværring af leversygdommen hos patienterne, bør afbrydelse eller ophør af behandlingen overvejes.

#### Lægemidler – interaktioner

Brugen af Telzir sammen med halofantrin eller lidocain (systemisk) kan ikke anbefales.

*PDE5-hæmmere til behandling af erektil dysfunktion:* Brug af Telzir sammen med PDE5-hæmmere (f.eks. sildenafil, tadalafil og vardenafil) kan ikke anbefales (se pkt. 4.5). Samtidig administration af Telzir med lavdosis ritonavir og disse lægemidler formodes at øge koncentrationerne af disse markant og kan resultere i PDE5-hæmmerassocierede bivirkninger, såsom hypotension, synsændringer og priapisme (se pkt. 4.5). Bemærk, at samtidig administration af Telzir med lavdosis ritonavir og sildefanil til behandling af pulmonal arteriel hypertension, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

En nedsættelse af rifabutindosis på mindst 75 % anbefales, når rifabutin administreres samtidig med Telzir og ritonavir. Yderligere dosisnedsættelse kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Da der kan være øget risiko for levertransaminase stigninger og niveauet af hormoner kan være ændret ved samtidig administration af fosamprenavir, ritonavir og orale præventionsmidler, anbefales alternative ikke-hormonale præventionsmidler til fertile kvinder (se pkt. 4.5).

Der foreligger ingen data for samtidig administration af fosamprenavir og ritonavir med østrogen og/eller progesteron, når disse anvendes som erstatningsterapi. Effekten og sikkerheden af disse terapier sammen med fosamprenavir og ritonavir er ikke klarlagt.

Krampestillende lægemidler (carbamazepin, phenobarbital) bør anvendes med forsigtighed. Effekten af Telzir kan være nedsat på grund af fald i plasmakoncentrationen af amprenavir hos patienter, som tager disse lægemidler (se pkt. 4.5).

Terapeutiske koncentrationsmålinger anbefales for immunosuppressive lægemidler (cyclosporin, tacrolimus, rapamycin), når disse administreres samtidig med Telzir (se pkt. 4.5).

Terapeutiske koncentrationsmålinger anbefales for tricykliske antidepressiva (f.eks. desipramin og nortriptylin), når disse administreres samtidig med Telzir (se pkt. 4.5).

Når warfarin eller andre orale antikoagulanter administreres samtidig med Telzir anbefales en øget monitorering af INR (International Normaliseret Ratio) (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af Telzir med ritonavir og fluticason eller andre glukokortikoider, som metaboliseres af CYP3A4, frarådes, med mindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af fosamprenavir/ritonavir med andre antineoplastiske midler metaboliseret af CYP3A (f.eks. dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin og everolimus) kan øge koncentrationerne af disse lægemidler, hvilket potentielt øger risikoen for bivirkninger, der normalt er forbundet med disse midler. Der henvises til de relevante produktresuméer for disse lægemidler (se pkt. 4.5).

*Hepatitis C-virus (HCV) direkte virkende antivirale stoffer:* Når hepatitis C-virus direkte virkende antivirale stoffer, som metaboliseres af CYP3A4, eller som er induktorer/hæmmere af CYP3A4, administreres samtidigt med fosamprenavir/ritonavir, kan ændrede plasmakoncentrationer forventes pga. hæmning eller induktion af CYP3A4-enzymaktivitet (se pkt. 4.3 og 4.5).

#### Udslæt/hudreaktioner

De fleste patienter med let eller moderat udslæt kan fortsætte med Telzir. Egnede antihistaminer (f.eks. cetirizindihydrochlorid) kan reducere kløe og fremskynde heling af udslættet. Sværere og livstruende hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, blev rapporteret hos færre end 1 % af patienterne i det kliniske udviklingsprogram. Telzir bør seponeres permanent i tilfælde af sværere udslæt eller i tilfælde af moderat udslæt ledsaget af systemiske eller mucosale symptomer (se pkt. 4.8).

#### Hæmofilipatienter

Der er rapporteret om øget blødningstendens, herunder spontane hudhæmatomer og hæmarthroner, hos hæmofilipatienter type A og B, som blev behandlet med proteasehæmmere (PI'er). Hos nogle patienter var administration af faktor VIII nødvendig. I over halvdelen af de rapporterede tilfælde blev behandlingen med proteasehæmmere fortsat eller genoptaget, hvis den havde været afbrudt. En kausal sammenhæng mistænkes, skønt virkningsmekanismen ikke er blevet belyst. Hæmofilipatienter bør derfor gøres opmærksom på muligheden for øget blødningstendens.

#### Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

#### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *pneumocystis carinii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart.

#### Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden hiv-sygdom, og/eller hos patienter, som er i langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienterne skal informeres om at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Når fosamprenavir og ritonavir administreres samtidig vil ritonavirs metaboliske interaktion tilsyneladende dominere, idet ritonavir er en mere potent CYP3A4-hæmmer. Den fulde produktinformation for ritonavir skal derfor læses før påbegyndelse af kombinationsterapi med Telzir og ritonavir. Ritonavir hæmmer også CYP2D6, men i mindre udstrækning end CYP3A4. Ritonavir inducerer CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 og glucuronosyltransferase.**

Både fosamprenavirs aktive metabolit, amprenavir, og ritonavir metaboliseres i leveren af CYP3A4. Derfor kan lægemidler, som har samme metaboliseringsvej eller modificerer aktiviteten af CYP3A4, eventuelt ændre farmakokinetikken af amprenavir og ritonavir. Tilsvarende kan administration af fosamprenavir og ritonavir modificere farmakokinetikken af andre aktive substanser med denne metaboliseringsvej.

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Medmindre andet er angivet, er studierne nedenfor udført med den anbefalede dosis af fosamprenavir (FPV)/ritonavir (RTV) (dvs. 700/100 mg 2 gange daglig), og interaktionen blev vurderet under steady-state-forhold, efter lægemidlerne var administreret i 10 til 21 dage.

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion Geometrisk middelændring (%) (Mulig mekanisme)	Rekommandationer vedrørende samtidig administration
<b>ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER</b>		
<i>Non-nukleoside revers transkriptasehæmmere:</i>		
<b>Efavirenz</b> 600 mg én gang daglig	Der er ikke observeret klinisk signifikant interaktion.	Dosisjustering ikke nødvendig.
<b>Nevirapin</b> 200 mg 2 gange daglig	Der er ikke observeret klinisk signifikant interaktion.	Dosisjustering ikke nødvendig.
<b>Etravirin</b> (Studie udført med 8 patienter)	Amprenavir AUC ↑ 69 % Amprenavir C <sub>min</sub> ↑ 77 % Amprenavir C <sub>max</sub> ↑ 62 %  Etravirin AUC ↔ <sup>a</sup> Etravirin C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> Etravirin C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>  <sup>a</sup> Sammenligning er baseret på historiske data.	Reduktion af Telzir-dosis kan være nødvendig (anvend oral suspension).
<i>Nukleosid/Nukleotid revers transkriptasehæmmere:</i>		
<b>Abacavir</b> <b>Lamivudin</b> <b>Zidovudin</b>  Studie udført med amprenavir.  Ingen FPV/RTV interaktionsstudier.	Der forventes ikke klinisk signifikant interaktion.	Dosisjustering ikke nødvendig.
<b>Didanosin-tyggetablet</b>  Ingen interaktionsstudier.	Der forventes ikke klinisk signifikant interaktion.	Dosisadskillelse og dosisjustering er ikke nødvendig (se ”Antacida”).
<b>Didanosin-enterokapsel</b>  Ingen interaktionsstudier.	Der forventes ikke klinisk signifikant interaktion.	Dosisjustering ikke nødvendig.
<b>Tenofovir-disoproxil</b> 245 mg én gang daglig	Der er ikke observeret klinisk signifikant interaktion.	Dosisjustering ikke nødvendig.
<i>Proteasehæmmere:</i> Ifølge nuværende retningslinjer frarådes kombinationsbehandling med flere proteasehæmmere.		





<i>Integrasehæmmere</i>		
<p><b>Raltegravir</b></p> <p>400 mg 2 gange daglig</p>	<p><u>Fastende</u></p> <p>Amprenavir :  <math>C_{max}</math> ↓14 % (-36 % til +15 %)  AUC ↓16 % (-36 % til +8 %)  <math>C_{min}</math> ↓19 % (-42 % til +13 %)</p> <p>Raltegravir:  <math>C_{max}</math> ↓51 % (-75 % til -3 %)  AUC ↓55 % (-76 % til -16 %)  <math>C_{min}</math> ↓36 % (-57 % til -3 %)</p> <p><u>Ikke-fastende</u></p> <p>Amprenavir:  <math>C_{max}</math> ↓25 % (-41 % til -4 %)  AUC ↓25 % (-42 % til -3 %)  <math>C_{min}</math> ↓33 % (-50 % til -10 %)</p> <p>Raltegravir:  <math>C_{max}</math> ↓56 % (-70 % til -34 %)  AUC ↓54 % (-66 % til -37 %)  <math>C_{min}</math> ↓54 % (-74 % til -18 %)</p>	<p>Samtidig anvendelse frarådes. Signifikant nedsat eksposition og <math>C_{min}</math> er observeret for både amprenavir og raltegravir (især ved samtidig fødeindtagelse), hvilket kan medføre virologisk svigt hos nogle patienter.</p>
<p><b>Dolutegravir</b></p> <p>50 mg én gang daglig</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p><math>C_{max}</math> ↓ 24 %  AUC ↓ 35 %  <math>C_{\tau}</math> ↓ 49 %</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔  Amprenavir: AUC ↔  Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔</p>	<p>Baseret på de observerede eksponerings-respons-sammenhænge fra kliniske data anbefales dosisjustering af fosamprenavir eller dolutegravir ikke. Forsigtighed tilrådes, og tæt monitorering anbefales, når denne kombination gives til integrasehæmmer-resistente patienter.</p>
<i>CCR5-receptor-antagonister</i>		
<p><b>Maraviroc</b></p> <p>300 mg 2 gange daglig</p>	<p>Maraviroc: <math>AUC_{12}</math> ↑ 2,49  Maraviroc: <math>C_{max}</math> ↑ 1,52  Maraviroc: <math>C_{12}</math> ↑ 4,74</p> <p>Amprenavir: <math>AUC_{12}</math> ↓ 0,65  Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↓ 0,66  Amprenavir: <math>C_{12}</math> ↓ 0,64</p> <p>Ritonavir <math>AUC_{12}</math> ↓ 0,66  Ritonavir <math>C_{max}</math> ↓ 0,61  Ritonavir <math>C_{12}</math> ↔ 0,86</p>	<p>Samtidig anvendelse frarådes. Signifikant nedsat amprenavir <math>C_{min}</math> er observeret, hvilket kan medføre virologisk svigt hos nogle patienter.</p>

<i>Lægemidler mod hepatitis C-virus</i>		
<b>Simeprevir Daclatasvir</b>	Ikke undersøgt. Resultater fra studier med andre hiv-proteasehæmmere og simeprevir eller daclatasvir antyder, at administration sammen med fosamprenavir/ritonavir sandsynligvis medfører øget plasmaniveau af simeprevir og daclatasvir pga. CYP3A4-enzymhæmning.	Frarådes.
<b>Paritaprevir (formuleret sammen med ritonavir og ombitasvir og administreret samtidig med dasabuvir)</b>	Ikke undersøgt. Resultater fra studier med andre hiv-proteasehæmmere og paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir antyder, at samtidig administration af fosamprenavir/ritonavir og paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir sandsynligvis medfører øget plasmakoncentration af paritaprevir pga. CYP3A4-enzymhæmning og højere ritonavir-dosis.	Kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>ANTIARYTMIKA</b>		
<b>Amiodaron Bepridil Quinidin Flecainid Propafenon</b>	Amiodaron: ↑ forventet Bepridil: ↑ forventet Quinidin: ↑ forventet  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)  Flecainid: ↑ forventet Propafenon: ↑ forventet (RTV hæmmer CYP2D6)	Kontraindiceret (se pkt. 4.3). Risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner såsom hjertearytmier.
<b>SEKALEDERIVATER</b>		
<b>Dihydroergotamin Ergotamin Ergometrin Methylergometrin</b>	Dihydroergotamin: ↑ forventet Ergometrin: ↑ forventet Ergotamin: ↑ forventet Methylergometrin: ↑ forventet  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Kontraindiceret (se pkt. 4.3). Risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner såsom akut ergotamintoksicitet karakteriseret ved perifere vasospasmer og iskæmi i ekstremiteterne og andre væv.
<b>PERISTALTIK-FREMMENDE MIDLER</b>		
<b>Cisaprid</b>	Cisaprid: ↑ forventet  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Kontraindiceret (se pkt. 4.3). Risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner såsom hjertearytmier.

<b>ANTIHIISTAMINER (HISTAMIN H<sub>1</sub>- ANTAGONISTER)</b>		
<b>Astemizol Terfenadin</b>	Astemizol: ↑ forventet Terfenadin: ↑ forventet  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Kontraindiceret (se pkt. 4.3). Risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner såsom hjertearytmier.
<b>NEUROLEPTIKA</b>		
<b>Pimozid</b>	Pimozid: ↑ forventet  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Kontraindiceret (se pkt. 4.3). Risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner såsom hjertearytmier.
<b>ANTIPSYKOTIKA</b>		
<b>Quetiapin</b>	På grund af Telzirs hæmning af CYP3A forventes det, at koncentrationen af quetiapin vil stige.	Samtidig administration af Telzir og quetiapin er kontraindiceret, da det kan medføre øget quetiapinrelateret toksicitet. Stigning i plasmakoncentrationen af quetiapin kan medføre koma.
<b>Lurasidon</b>  Ingen FPV/RTV interaktionsstudier.	Lurasidon: ↑ forventet (CYP3A4 hæmning)	Samtidig administration af fosamprenavir/ ritonavir med lurasidon er kontraindiceret på grund af risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner relateret til lurasidon (se pkt. 4.3)
<b>LÆGEMIDLER MOD INFEKTIONER</b>		
<i>Antibiotika:</i>		
<b>Clarithromycin</b>  Studie udført med amprenavir.  Ingen FPV/RTV interaktionsstudier.	Clarithromycin: moderat ↑ forventet  (CYP3A4-hæmning)	Anvendes med forsigtighed.
<b>Erythromycin</b>  Ingen interaktionsstudier.	Erythromycin: ↑ forventet  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Anvendes med forsigtighed.
<i>Antimykotika:</i>		

<p><b>Rifabutin</b> 150 mg hver anden dag</p>	<p>Rifabutin: <math>C_{max}</math> ↓ 14 %* Rifabutin: AUC(0-48) ↔*</p> <p>25-O-desacetylrifabutin: <math>C_{max}</math> ↑ 6-fold* 25-O-desacetylrifabutin: AUC(0-48) ↑ 11-fold* *sammenlignet med rifabutin 300 mg én gang daglig</p> <p>Sammenlignet med historiske data er eksponeringen af amprenavir uændret.</p> <p>(Kombineret CYP3A4-induktion/hæmning)</p>	<p>Stigningen af 25-O-desacetylrifabutin (aktiv metabolit) kan potentielt medføre en stigning af rifabutinrelaterede bivirkninger, især uveitis.</p> <p>En 75 % reduktion af rifabutin-standarddosering anbefales (dvs. til 150 mg hver anden dag), Yderligere dosisreduktion kan være nødvendig (se pkt. 4.4).</p>
<p><b>Rifampicin</b> 600 mg én gang daglig (Amprenavir uden ritonavir)  Ingen FPV/RTV interaktionsstudier.</p>	<p>Amprenavir: AUC ↓ 82 %</p> <p>Signifikant ↓ APV forventet  (FPV/RTV inducerer CYP3A4)</p>	<p>Kontraindiceret (se pkt. 4.3).</p> <p>Reduktionen i amprenavir AUC kan medføre virologisk svigt og resistensudvikling. Forsøg på at modvirke denne reduktion i amprenavir-AUC, ved at øge dosis af andre proteasehæmmere sammen med ritonavir, resulterede i en højere forekomst af leverpåvirkninger.</p>
<p><i>Antifungale lægemidler:</i></p>		
<p><b>Ketoconazol</b> 200 mg en gang daglig i 4 dage</p> <p><b>Itraconazol</b>  Ingen interaktionsstudier.</p>	<p>Ketoconazol: <math>C_{max}</math> ↑ 25 % Ketoconazol: AUC ↑ 2,69 fold.</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔</p> <p>Itraconazol: ↑ forventet  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)</p>	<p>Høje doser (&gt; 200 mg/dag) af ketoconazol eller itraconazol frarådes.</p>

<b>ANTACIDA, HISTAMIN-H<sub>2</sub>-RECEPTOR-ANTAGONISTER OG PROTONPUMPE-HÆMMERE</b>		
<p><b>Enkeltdosis (30 ml) af antacid suspension (ækvivalent med 3,6 gram aluminiumhydroxid og 1,8 gram magnesiumhydroxid)</b></p> <p>(Telzir 1.400 mg enkelt dosis)</p> <p><b>Ranitidin</b> 300 mg enkelt dosis</p> <p>(Telzir 1.400 mg enkelt dosis)</p> <p><b>Esomeprazol</b> 20 mg én gang daglig</p>	<p>Amprenavir: C<sub>max</sub> ↓ 35 % Amprenavir: AUC ↓ 18 % Amprenavir: C<sub>min</sub> (C<sub>12h</sub>) ↔</p> <p>Amprenavir: C<sub>max</sub> ↓ 51 % Amprenavir: AUC ↓ 30 % Amprenavir: C<sub>min</sub> (C<sub>12h</sub>) ↔</p> <p>Amprenavir C<sub>max</sub> ↔ Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C<sub>min</sub> (C<sub>12h</sub>) ↔</p> <p>(Forhøjet gastrisk pH)</p>	<p>Dosisjustering ikke nødvendig ved administration sammen med antacida, protonpumpehæmmere eller histamin-H<sub>2</sub>-receptorantagonister.</p>
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>		
<p><b>Phenytoin</b> 300 mg én gang daglig</p>	<p>Phenytoin: C<sub>max</sub> ↓ 20 % Phenytoin: AUC ↓ 22 % Phenytoin: C<sub>min</sub> ↓ 29 %</p> <p>(FPV/RTV inducerer CYP3A4 beskedent)</p> <p>Amprenavir: C<sub>max</sub> ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20 % Amprenavir: C<sub>min</sub> ↑ 19 %</p>	<p>Det anbefales at måle phenytoins plasmakoncentration og om nødvendigt øge dosis af phenytoin.</p>
<p><b>Phenobarbital</b> <b>Carbamazepin</b></p> <p>Ingen interaktionsstudier.</p>	<p>Amprenavir: ↓ forventet</p> <p>(Beskeden CYP3A4-induktion)</p>	<p>Anvendes med forsigtighed (se pkt. 4.4).</p>

<b>Lidocain</b> (systemisk)  Ingen interaktionsstudier.	Lidocain: ↑ forventet  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Samtidig anvendelse frarådes. Kan forårsage alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4).
<b>Halofantrin</b>  Ingen interaktionsstudier.	Halofantrin: ↑ forventet  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Samtidig anvendelse frarådes. Kan medføre alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4).
<b>PDE5-HÆMMERE</b>		
<b>Sildenafil</b> <b>Vardenafil</b> <b>Tadalafil</b>  Ingen interaktionsstudier.	PDE5-hæmmere: ↑ forventet  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Bør ikke anvendes samtidig. Kan resultere i en øget risiko for PDE5-hæmmerassocierede bivirkninger, herunder hypotension, synsændringer og priapisme (se produktinformationen for PDE5-hæmmer). Patienter bør advares om disse mulige bivirkninger, når PDE5-hæmmere anvendes samtidig med Telzir/ritonavir (se pkt. 4.4). Bemærk, at samtidig administration af Telzir med lavdosis ritonavir og sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>INHALEREDE/NASALE STEROIDER</b>		
<b>Fluticasonpropionat</b> 50 µg intranasalt 4 gange daglig i 7 dage  (Ritonavir 100 mg kapsler 2 gange daglig i 7 dage)	Fluticasonpropionat: ↑  Intrinsisk kortisolniveau: ↓ 86 %.  Påvirkningen af p-ritonavir ved høje systemiske fluticasonkoncentrationer kendes ikke.  Større påvirkning kan forventes, når fluticasonpropionat inhaleres.  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Bør ikke anvendes samtidig medmindre den potentielle fordel ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider (se pkt. 4.4). Dosisreduktion af glukokortikoidet og tæt monitorering for lokale og systemiske bivirkninger bør overvejes, alternativt at skifte til et glukokortikoid, som ikke er substrat for CYP3A4 (for eksempel beclometason). Ved behandlingsophør med glukokortikoider skal nedtrappingen ske gradvist over en længere periode (se pkt. 4.4).
<b>ALFA<sub>1</sub>-ANTAGONISTER</b>		
<b>Alfuzosin</b>	Risiko for øgede koncentrationer af alfuzosin, hvilket kan medføre hypotension. Mekanismen for denne interaktion er CYP3A4-hæmning af fosamprenavir/ritonavir.	Samtidig administration af Telzir/ritonavir og alfuzosin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

<b>NATURLÆGEMIDLER</b>		
<b>Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Amprenavir ↓ forventet (Perikon inducerer CYP3A4)	Naturlægemedler indeholdende perikon må ikke anvendes sammen med Telzir (se pkt. 4.3). Hvis en patient allerede tager perikon, skal niveauet for amprenavir, ritonavir og hiv-RNA tjekkes og perikon seponeres. Niveauet af amprenavir og ritonavir kan stige ved seponering af perikon. Den induktive effekt kan vare i op til 2 uger efter seponering af perikon.
<b>HMG-COA-REDUKTASE-HÆMMERE</b>		
<b>Lovastatin Simvastatin</b>  Ingen interaktionsstudier.	Lovastatin: ↑ forventet Simvastatin: ↑ forventet (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Kontraindiceret (se pkt. 4.3). Øgede koncentrationer af HMG-CoA-reduktasehæmmere kan forårsage myopati, herunder rbdomyolyse.  Pravastatin eller fluvastatin anbefales, fordi deres metabolisme er uafhængig af CYP3A4, og der forventes ikke interaktioner med proteasehæmmere.
<b>Atorvastatin</b> 10 mg én gang daglig i 4 dage	Atorvastatin: $C_{max}$ ↑ 184 % Atorvastatin: AUC ↑ 153 % Atorvastatin: $C_{min}$ ↑ 73 %  Amprenavir: $C_{max}$ ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: $C_{min}$ ↔  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Atorvastatindoser op til 20 mg/dag kan administreres. Omhyggelig monitorering for tegn på toksicitet af atorvastatin er nødvendig.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
<b>Ciclosporin Rapamycin Tacrolimus</b>  Ingen interaktionsstudier.	Ciclosporin: ↑ forventet Rapamycin: ↑ forventet Tacrolimus: ↑ forventet (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Hyppig monitorering af terapeutiske koncentrationer af immunsuppressiva anbefales, indtil niveauerne er stabiliseret (se pkt. 4.4).

<b>BENZODIAZEPINER</b>		
<b>Midazolam</b>  Ingen interaktionsstudier.	Midazolam: ↑ forventet (3-4 fold ved parenteral midazolam)  Data for andre CYP3A4-hæmmere indikerer, at midazolamkoncentrationen bliver signifikant højere, når midazolam gives oralt.  (FPV/RTV hæmmer CYP3A4)	Telzir/ritonavir må ikke anvendes i kombination med oral midazolam (se pkt. 4.3). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af Telzir/ritonavir og parenteral midazolam.  Hvis Telzir/ritonavir gives i kombination med parenteral midazolam, skal det gøres på en intensivafdeling eller under tilsvarende forhold, som sikrer tæt klinisk monitorering og hensigtsmæssig behandling i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, specielt hvis der skal gives mere end en enkelt dosis midazolam.
<b>TRICYKLISKE ANTIDEPRESSIVA</b>		
<b>Desipramin</b> <b>Nortriptylin</b>  Ingen interaktionsstudier.	Tricykliske antidepressiva: ↑ forventet  (RTV hæmmer i mindre grad CYP2D6)	Effekten og bivirkningerne af tricykliske antidepressiva skal omhyggelig overvåges (se pkt. 4.4).
<b>OPIOIDER</b>		
<b>Methadon</b> ≤ 200 mg én gang daglig	(R-) methadon: $C_{max}$ ↓ 21 % (R-) methadon: AUC ↓ 18 %  (FPV/RTV inducerer CYP)	Reduktionen af (R-) methadon (aktiv enantiomer) forventes ikke at være klinisk signifikant, men for en sikkerheds skyld skal patienterne overvåges for abstinenser.
<b>ORALE ANTIKOAGULANTIA</b>		
<b>Warfarin</b> <b>Andre orale antikoagulanter</b>  Ingen interaktionsstudier.	Mulig ↓ eller ↑ af antitrombotisk virkning.  (RTV inducerer og/eller hæmmer CYP2C9)	Øget monitorering af den Internationale Normaliserede Ratio anbefales (se pkt. 4.4).



<b>ORALE KONTRACEPTIVA</b>		
<p><b>Ethinylestradiol 0,035 mg/norethisteron 0,5 mg én gang daglig</b></p>	<p>Ethinylestradiol: <math>C_{max}</math> ↓28 % Ethinylestradiol: AUC ↓37 %</p> <p>Norethisteron: <math>C_{max}</math> ↓38 % Norethisteron: AUC ↓34 % Norethisteron: <math>C_{min}</math> ↓26 %</p> <p>(FPV/RTV inducerer CYP3A4)</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔* * sammenlignet med historiske data</p> <p>Ritonavir: <math>C_{max}</math> ↑63 %* Ritonavir: AUC ↑45 %* * sammenlignet med historiske data</p> <p>En klinisk signifikant stigning af levertransaminase forekom hos nogle personer.</p>	<p>Alternative ikke-hormonale kontraceptionsmetoder anbefales til kvinder i den fødedygtige alder (se pkt. 4.4).</p>
<b>SELEKTIVE SEROTONIN-REUPTAKE-HÆMMERE (SSRI'er)</b>		
<p><b>Paroxetin</b></p> <p>20 mg én gang daglig</p>	<p>Paroxetin: <math>C_{max}</math> ↓51 % Paroxetin: AUC ↓55 %</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔* * sammenlignet med historiske data</p> <p>Ukendt mekanisme.</p>	<p>Det anbefales at dosistitrere paroxetin ud fra en klinisk vurdering af det antidepressive respons.</p> <p>Patienter, der er på en stabil dosis af paroxetin, og som påbegynder behandling med Telzir og ritonavir, bør overvåges for antidepressivt respons.</p>
<b>ANTINEOPLASTISKE MIDLER METABOLISERET AF CYP3A</b>		
<p>Eksempler på antineoplastiske midler: <b>dasatinib</b> <b>nilotinib</b> <b>ibrutinib</b> <b>vinblastin</b> <b>everolimus</b></p> <p>Ingen FPV/RTV interaktionsstudier</p>	<p>dasatinib: ↑ forventet nilotinib: ↑ forventet ibrutinib: ↑ forventet vinblastin: ↑ forventet everolimus: ↑ forventet (CYP3A4 hæmning)</p>	<p>Når antineoplastiske midler, der metaboliseres af CYP3A, administreres samtidigt med fosamprenavir/ritonavir, kan plasmakoncentrationerne af disse antineoplastiske lægemidler øges og kunne øge risikoen for bivirkninger, der normalt er forbundet med disse antineoplastiske midler. I tilfælde af samtidig administration med antineoplastiske midler, der</p>

		metaboliseres af CYP3A, henvises til de relevante produktresuméer for disse lægemidler.
--	--	---

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Som en generel regel bør data fra dyrestudier såvel som klinisk erfaring fra gravide medtages i overvejelserne i beslutningen om, hvorvidt antiretrovirale lægemidler skal anvendes i behandlingen af hiv-infektion hos gravide for at nedsætte risikoen for vertikal transmission af hiv til den nyfødte.

Der er begrænset klinisk erfaring (mindre end 300 eksponeringer) om anvendelse af fosamprenavir til gravide kvinder. Overført amprenavir via placenta har vist sig at forekomme hos mennesker.

I dyrestudier blev der observeret tegn på udviklingstoksicitet ved systemiske amprenavir-plasmaniveauer (AUC), som var lavere end det terapeutiske niveau hos patienter, som behandles med Telzir (se pkt. 5.3). Idet doserne anvendt i reproduktionsstudierne var lave, er den potentielle udviklingstoksicitet af Telzir ikke fuldstændig klarlagt.

Telzir bør kun anvendes under graviditet, hvis de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret.

##### Amning

Der er fundet stoffer relateret til amprenavir i rottemælk, men det vides ikke, om amprenavir udskilles i human mælk. Hos rotteunger, der før og efter fødslen har været eksponeret for amprenavir og fosamprenavir, blev der observeret tegn på udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3).

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

##### Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om effekten af fosamprenavir på fertilitet. Hos rotter var der ingen væsentlig effekt på fertiliteten eller reproduktive præstation med fosamprenavir (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget studier af virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner for Telzir i kombination med ritonavir. Bivirkningsprofilen for Telzir skal tages i betragtning, når patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner vurderes (se pkt. 4.8).

#### **4.8 Bivirkninger**

Det skal bemærkes, at Telzir oral suspension ikke er blevet evalueret klinisk hos voksne, og at bivirkningsprofilen i dette afsnit er baseret på erfaringer hos voksne med Telzir filmovertrukne tabletter.

#### **Opsummering af sikkerhedsprofil**

Bivirkningsprofilen var ens i alle de respektive studier med voksne: behandlingsnaive patienter (APV30002, ESS100732) og patienter, der tidligere har været behandlet med proteasehæmmere (dosering 2 gange daglig, APV30003). Dette er baseret på sikkerhedsdata fra i alt 864 patienter eksponeret for fosamprenavir/ritonavir i disse tre studier.

De hyppigst (> 5 % af behandlede voksne patienter) rapporterede bivirkninger med kombination af fosamprenavir/ritonavir er gastrointestinale reaktioner (kvalme, diarré, mavesmerter og opkastning) og hovedpine. De fleste bivirkninger i forbindelse med kombinationsbehandling med fosamprenavir/ritonavir var milde til moderate, tidligt indsættende og sjældent begrænsende for behandlingen. Mere alvorlige bivirkninger såsom alvorlige udslæt og forhøjet hepatisk aminotransferase er også blevet rapporteret (se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger").

### **Tablet over bivirkninger**

Bivirkninger vises nedenfor iht. MedDRA-systemorganklasser og absolut frekvens. Frekvenserne er defineret som: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Frekvenskategorierne for nedennævnte bivirkninger er baseret på kliniske studier og data efter markedsføringen.

De fleste af bivirkningerne nedenfor stammer fra tre store, kliniske studier hos voksne. Bivirkningerne havde som minimum moderat intensitet (grad 2 eller derover) hos mindst 1 % af patienterne og blev rapporteret af investigator som relateret til lægemidlet anvendt i studiet.

Organklasse	Bivirkning	Frekvens
<i>Nervesystemet</i>	Hovedpine, svimmelhed, oral paræstesi	Almindelig
<i>Mave-tarmkanalen</i>	Diarré Løs afføring, kvalme, opkastning, mavesmerter	Meget almindelig Almindelig
<i>Hud og subkutane væv</i>	Udslæt (se nedenfor under ”Udslæt/hudreaktioner”) Angioødem Stevens-Johnsons syndrom	Almindelig Ikke almindelig Sjælden
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Træthed	Almindelig
<i>Undersøgelser</i>	Forhøjet kolesterol i blodet Forhøjede triglycerider i blodet Forhøjet alanin-aminotransferase Forhøjet aspartat-aminotransferase Forhøjet lipase	Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig

### **Beskrivelse af udvalgte bivirkninger**

**Udslæt/hudreaktioner:** Erytematøse eller makulopapulære kutane eruptioner med eller uden pruritus kan forekomme under behandlingen. Udslættene vil normalt forsvinde spontant uden nødvendig seponering af behandlingen med fosamprenavir og ritonavir.

Alvorlige og livstruende hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom, er sjældne. Fosamprenavir og ritonavir bør seponeres permanent i tilfælde af alvorlige udslæt, eller i tilfælde af milde eller moderate udslæt ledsaget af systemiske eller mucosale symptomer (se pkt. 4.4).

**Abnorme laboratorieværdier:** Abnorme laboratorieværdier (grad 3 eller 4) potentielt relateret til behandling med fosamprenavir og ritonavir, og rapporteret hos 1 % eller mere end 1 % af de voksne patienter, inkluderede: Forhøjet ALAT (*almindelig*), ASAT (*almindelig*), serumlipase (*almindelig*) og triglycerider (*almindelig*).

**Metaboliske parameter:** Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

**Rabdomyolyse:** Der er i forbindelse med proteasehæmmere rapporteret om forhøjet CPK, myalgi og myositis. Der er kun sjældent rapporteret om rabdomyolyse, hvilket dog bliver mere udtalt, når proteasehæmmerne administreres sammen med nukleosidanaloger.

**Immunreaktiveringssyndrom:** Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune sygdomme (som f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret i forbindelse med immunreakivering; dog er den rapporterede tid til frembrud mere variabel, og frembrud kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

**Osteonekrose:** Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller i langvarig CART er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se pkt. 4.4).

### **Pædiatrisk / andre populationer**

**Børn og unge:** Bivirkningsprofilen hos børn og unge er baseret på integrerede sikkerhedsdata fra to studier (APV29005 uge 24 data og APV20003 uge 168 data [endelige data]). I studierne indgik 158 hiv-1-inficerede patienter mellem 2 og 18 år. Patienterne blev behandlet med fosamprenavir i kombination med ritonavir samt bagvedliggende behandling med nukleosid revers transkriptasehæmmere (se pkt. 5.1 for information om doseringsanbefalinger til hver aldersgruppe). 79 % af patienterne fik behandlingen i mere end 48 uger.

Overordnet var bivirkningsprofilen hos disse 158 børn og unge identisk med bivirkningsprofilen observeret hos voksne. Opkastning forekom oftere blandt pædiatriske patienter. Lægemiddelrelaterede bivirkninger var mere almindelige i APV20003 (57 %), hvor patienterne fik behandling med fosamprenavir/ritonavir en gang daglig sammenlignet med APV29005 (33 %), hvor patienterne fik fosamprenavir/ritonavir 2 gange daglig.

Ingen nye sikkerhedsanliggender blev identificeret efter analyse af 48 ugers data fra studierne APV29005 eller APV20002, hvor 54 patienter i alderen 4 uger til < 2 år fik fosamprenavir/ritonavir 2 gange daglig samt bagvedliggende behandling med nukleosid revers transkriptasehæmmere og 5 patienter fik kun enkeltdoser af fosamprenavir med eller uden ritonavir.

**Hæmofilipatienter:** Der er rapporteret om øget spontan blødningstendens hos hæmofilipatienter, som blev behandlet med proteasehæmmere (se pkt. 4.4).

### **Indberetning af formodede bivirkninger**

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der findes ingen kendt antidot til Telzir. Det vides ikke, om amprenavir kan fjernes ved peritonealdialyse eller hæmodialyse. Hvis overdosering forekommer, bør patienten overvåges for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8), og symptomatisk behandling iværksættes om nødvendigt.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler; proteasehæmmer, ATC-kode: J05AE07.

### **Virkningsmekanisme**

Den antivirale *in vitro*-aktivitet, der er observeret for fosamprenavir, skyldes tilstedeværelsen af spormængder af amprenavir. Amprenavir er en kompetitiv hæmmer af hiv-1-proteasen. Amprenavir

bindes til det aktive site på hiv-1-proteasen og forebygger dermed spaltningen af viral gag og gag-pol polyprotein forstadier, så der dannes umodne, ikke-infektiose viruspartikler.

Administration af 700 mg fosamprenavir 2 gange daglig i kombination med 100 mg ritonavir 2 gange daglig resulterer i plasmakoncentrationer af amprenavir med proteinjusterede mediane ratioer for  $C_{min}/IC_{50}$  og  $C_{min}/IC_{95}$  på henholdsvis 21,7 (interval 1,19-240) og 3,21 (interval 0,26-30,0) (data fra studie APV30003 af patienter, der tidligere er behandlet med antiretrovirale midler).

#### Antiviral *in vitro*-aktivitet

Amprenavirs antivirale *in vitro*-aktivitet blev evalueret over for hiv-1-IIIB i både akut og kronisk inficerede lymfoblastiske cellelinjer (MT-4, CEM-CCRF, H9) og perifere blodlymfocytter. Den 50 % hæmmende koncentration ( $IC_{50}$ ) for amprenavir varierede fra 0,012 til 0,08  $\mu M$  i akut inficerede celler og var 0,41  $\mu M$  i kronisk inficerede celler (1  $\mu M$  = 0,50  $\mu g/ml$ ). Sammenhængen mellem amprenavirs *in vitro*-anti-hiv-1-aktivitet og hæmningen af hiv-1-replikationen i mennesker kendes ikke.

#### Resistens

##### *In vivo*

##### a) ART-naive eller PI-naive patienter

Adskillige behandlingsregimer både med og uden samtidig administration af ritonavir er undersøgt i forbindelse med udviklingsprogrammet for amprenavir/fosamprenavir. Fra disse regimer er prøver fra patienter med virologisk svigt blevet undersøgt og følgende fire resistensmønstre er fremkommet: V32I+I47V, I50V, I54L/M og I84V. Følgende mutationer, som også kan bidrage til resistens, blev ligeledes observeret: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V og I93L.

De nævnte mutationer sås kun sjældent, når ART-naive voksne patienter blev behandlet med de på nuværende tidspunkt godkendte doser af fosamprenavir/ritonavir. Det samme er gældende for andre regimer boostet med ritonavir. I studiet ESS100732 fik 16 ud af 434 ART-naive patienter, der blev behandlet med 700 mg fosamprenavir/100 mg ritonavir 2 gange daglig, virologisk svigt efter 48 ugers behandling. 14 af disse isolater blev genotypeanalyseret, hvoraf tre isolater havde mutationer med proteaseresistens. En resistensmutation forekom i alle 3 isolater: henholdsvis K20K/R, I54I/L og I93I/L.

Blandt de 81 PI-naive pædiatriske patienter behandlet med fosamprenavir/ritonavir, oplevede 15 patienter protokoldefineret virologisk svigt gennem 48 uger i APV29005 og op til 108 uger i APV20003. Alvorlige proteasemutationer opstået under behandling eller APV-forbundet blev set i virus isoleret fra 2 patienter. Resistensmønstre tilsvarede dem set hos voksne.

##### b) Patienter, der tidligere har været behandlet med PI'er

#### Amprenavir

I forbindelse med studier af voksne patienter, som fik behandling med PI'er, observeredes følgende mutationer hos de patienter, der fik virologisk svigt: 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 og I93L/M. Det drejede sig om PRO30017-studiet (600 mg amprenavir/100 mg ritonavir 2 gange daglig i sub-studie A og B med henholdsvis 80 og 37 patienter).

#### Fosamprenavir

I APV30003 og dets forlængelse APV30005 (700 mg fosamprenavir/100 mg ritonavir 2 gange daglig, n = 107) blev voksne patienter, der tidligere havde været behandlet med PI'er, fulgt. Følgende

mutationer blev påvist hos de patienter, der fik virologisk svigt i løbet af 96 uger: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V og L90M.

I de pædiatriske studier APV20003 og APV29005 blev 77 patienter, der tidligere var behandlet med PI'er, behandlet med fosamprenavir/ritonavir-baserede regimer. 43 patienter mødte studiedefinerede virologiske fejlkriterier gennem 48 uger i APV29005 og op til 108 uger i APV20003. Alvorlige proteasemutationer opstået under behandling eller APV-forbundede mutationer blev set i virus isoleret fra 1 patient i APV29005 og 6 patienter fra APV20003. Mutationprofilen var magen til den set hos voksne patienter, der tidligere har været behandlet med PI'er, behandlet med fosamprenavir/ritonavir.

### **Antiviral aktivitet baseret på genotype/fænotype-resistens**

#### Genotype-resistens-test

Genotypiske fortolkningssystemer kan bruges til at bestemme aktiviteten af amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos personer med PI-resistente isolater. Den nuværende (juli 2006) ANRS AC-11-algoritme for fosamprenavir/ritonavir definerer resistens som tilstedeværelsen af mutationerne V32I+I47A/V, eller I50V eller mindst fire af følgende mutationer: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V og L90M. Den er forbundet med øget fænotyperesistens over for fosamprenavir i kombination med ritonavir samt som reduceret sandsynlighed for virologisk respons (resistens). Når nyere data foreligger, kan konklusioner vedrørende relevansen af givne mutationer eller mutationsmønstre ændre sig. Det anbefales derfor altid at konsultere de nyeste fortolkningssystemer ved analyse af resultater fra resistenstest.

#### Fænotype-resistens-test

Klinisk validerede fænotypiske fortolkningssystemer kan bruges i tilknytning til genotypiske data til at bestemme aktiviteten af amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos patienter med PI-resistente isolater. Firmaer, der resistenstester og diagnostiserer, har udviklet klinisk fænotypiske "cut-offs" for FPV/RTV, som kan bruges til at fortolke resultater fra resistenstest.

#### Klinisk erfaring

Den kliniske erfaring med fosamprenavir boosted med ritonavir er hovedsageligt baseret på to åbne studier, et studie udført hos antiretroviral-naive patienter (studie ESS100732), samt et studie hos antiretroviral-erfarne patienter (studie APV30003). Begge studier sammenlignede fosamprenavir/ritonavir med lopinavir/ritonavir.

#### Antiretroviral naive voksne patienter

I et randomiseret åbent studie (ESS100732 - KLEAN) hos antiretroviral-naive patienter, viste fosamprenavir (700 mg) med samtidig administration med en lavdosis ritonavir (100 mg) 2 gange daglig og en fast-dosis kombinationstablet af abacavir/lamivudin (600 mg/300 mg) én gang daglig, at have sammenlignelig effekt over 48 uger med lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) givet 2 gange daglig i kombination med abacavir/lamivudin (600 mg/300 mg én gang daglig).

Non-inferioritet blev demonstreret mellem fosamprenavir sammen med ritonavir og lopinavir/ritonavir baseret på den andel af patienter, der opnåede plasma hiv-1-RNA niveauer < 400 kopier/ml ved 48 uger (primære endepunkt). Ved tiden til tab af virologisk respons (TLOVR) analyse af ITT(E) gruppen, var andelen af patienter der opnåede < 400 kopier/ml 73 % (315/434) i fosamprenavir med ritonavir gruppen, sammenlignet med 71 % (317/444) hos patienterne der modtog lopinavir/ritonavir, med et 95 % konfidensinterval med en forskel på [-4,84 %; 7,05 %].

Effektresultat opdelt i undergrupper er beskrevet i tabellen nedenfor.

**Tabel 1 Effektresultat ved uge 48 i studiet ESS100732 (ART-naive patienter)**

	<b>FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 gange daglig (n = 434)</b>	<b>LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 gange daglig (n = 444)</b>
<b>ITT-E population TLOVR analyse</b>	Andel med hiv-1-RNA < 400 kopier/ml	
<b>Alle patienter</b>	72,5 %	71,4 %
<b>Baseline-hiv-1-RNA &lt; 100.000 kopier/ml</b>	69,5 % (n=197)	69,4 % (n=209)
<b>Baseline-hiv-1-RNA ≥ 100.000 kopier/ml</b>	75,1 % (n=237)	73,2 % (n=235)
	Andel med hiv-1-RNA < 50 kopier/ml	
<b>Alle patienter</b>	66 %	65 %
<b>Baseline-hiv-1-RNA &lt; 100.000 kopier/ml</b>	67 % (n=197)	64 % (n=209)
<b>Baseline-hiv-1-RNA ≥ 100.000 kopier/ml</b>	65 % (n=237)	66 % (n=235)
	Median ændring fra <i>baseline</i> i CD4-celler (celler/μl)	
<b>ITT-E observeret analyse</b>	176 (n=323)	191 (n=336)

Efter fuldførelse af behandlingsperioden på 48 uger, opfyldte patienter på de europæiske og canadiske sites kriterierne for at deltage i et forlængelsesstudie indtil uge 144, hvor deres behandlingsregime blev fastholdt som under den oprindelige randomisering. Kun 22 % af den oprindelige population i KLEAN-studiet blev medtaget i forlængelsesstudiet.

Effektresultatet er beskrevet i tabellen nedenfor.



**Tabel 2 Effektresultat ved uge 96 og uge 144 i studiet ESS100732 Extension (ART-naive patienter)**

	<b>FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 gange daglig (n=105)</b>	<b>LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 gange daglig (n=91)</b>
<b>ITT(Ext) population TLOVR analyse</b>	Andel med hiv-1-RNA < 400 kopier/ml	
<b>Uge 96</b>	93 %	87 %
<b>Uge 144</b>	83 %	70 %
	Andel med hiv-1-RNA < 50 kopier/ml	
<b>Uge 96</b>	85 %	75 %
<b>Uge 144</b>	73 %	60 %
<b>ITT (Ext) Observeret analyse</b>	Median ændring fra <i>baseline</i> i CD4-celler (celler/ $\mu$ l)	
<b>Uge 96</b>	292 (n=100)	286 (n=84)
<b>Uge 144</b>	300 (n=87)	335 (n=66)

Voksne patienter tidligere behandlet med antiretrovirale lægemidler

I et randomiseret åbent studie (APV30003) med proteasehæmmer-erfarne patienter, som havde virologisk svigt ( $\leq 2$  PI'er) viste kombinationen med fosamprenavir og ritonavir (700/100 mg 2 gange daglig eller 1.400/200 mg én gang daglig) ikke non-inferioritet over for lopinavir/ritonavir med hensyn til viral suppression målt ved det gennemsnitlige areal under kurven minus *baseline* (AAUCMB) for plasma-hiv-1-RNA over 48 uger (det primære endepunkt). Resultatet var til fordel for lopinavir/ritonavir armen som vist nedenfor.

Alle patienter i dette studie havde tidligere oplevet behandlingssvigt på et proteasehæmmerregime (defineret som plasma-hiv-1-RNA som aldrig kom under 1.000 kopier/ml efter mindst 12 konsekutive ugers terapi, eller som initial suppression af hiv-1-RNA med efterfølgende rebound til  $\geq 1.000$  kopier/ml). Imidlertid fik kun 65 % af patienterne PI-baseret behandling ved studiets start.

Den indrullerede patientgruppe bestod for hovedparten af moderat antiretroviral-erfarne patienter. Varigheden (median) af tidligere behandling med NRTI'er var 257 uger for patienter, som fik fosamprenavir og ritonavir 2 gange daglig (79 % havde tidligere fået  $\geq 3$  NRTI'er), og 210 uger for patienter, som fik lopinavir/ritonavir (64 % havde tidligere fået  $\geq 3$  NRTI'er). Varigheden (median) af sidste behandling med proteasehæmmere var 149 uger for patienter, som fik fosamprenavir og

ritonavir 2 gange daglig (49 % havde tidligere fået  $\geq 2$  PI'er), og 130 uger for patienter, som fik lopinavir/ritonavir (40 % havde tidligere fået  $\geq 2$  PI'er).

Den gennemsnitlige ændring i AAUCMB ( $\text{Log}_{10}$  kopier/ml) i ITT(E) populationen (observeret analyse) ved uge 48 (det primære endepunkt) og andre effektresultater opdelt i undergrupper er beskrevet i tabellen nedenfor:

**Tabel 3 Effektresultat ved uge 48 i APV30003 ITT(E)-populationen (patienter, der tidligere har fået antiviral behandling)**

	<b>FPV/RTV 2 gange daglig (n=107)</b>	<b>LPV/RTV 2 gange daglig (n=103)</b>
<b>AAUCMB observeret analyse</b>	Gennemsnit (n)	Gennemsnit (n)
<b>Alle patienter</b>	- 1,53 (105)	- 1,76 (103)
<b>1.000 – 10.000 kopier/ml</b>	- 1,53 (41)	- 1,43 (43)
<b>&gt; 10.000 – 100.000 kopier/ml</b>	- 1,59 (45)	- 1,81 (46)
<b>&gt; 100.000 kopier/ml</b>	- 1,38 (19)	- 2,61 (14)
<b>FPV/RTV 2 gange daglig vs LPV/RTV 2 gange daglig</b>	AAUCMB gennemsnitlig forskel (97,5 % CI)	
<b>Alle patienter</b>	0,244 (-0,047, 0,536)	
<b>1.000 – 10.000 kopier/ml</b>	- 0,104 (-0,550, 0,342)	
<b>&gt; 10.000 – 100.000 kopier/ml</b>	0,216 (-0,213, 0,664)	
<b>&gt; 100.000 kopier/ml</b>	1,232 (0,512, 1,952)	
<b>AAUCMB observeret analyse</b>	Gennemsnit (n)	Gennemsnit (n)
<b>Alle patienter</b>	- 1,53 (105)	- 1,76 (103)
<b>CD4-celletal &lt; 50</b>	- 1,28 (7)	- 2,45 (8)
<b>CD4-celletal <math>\geq</math> 50</b>	- 1,55 (98)	- 1,70 (95)

<b>CD4-celletal &lt; 200</b>	- 1,68 (32)	- 2,07 (38)
<b>CD4-celletal ≥ 200</b>	- 1,46 (73)	- 1,58 (65)
<b>GSS to OBT<sup>1</sup> 0</b>	- 1,42 (8)	- 1,91 (4)
<b>GSS to OBT 1</b>	- 1,30 (35)	- 1,59 (23)
<b>GSS to OBT ≥ 2</b>	- 1,68 (62)	- 1,80 (76)
<b>Alle patienter, RD = F analyse<sup>2</sup></b>	n (%)	n (%)
<b>Patienter (%) med plasma-hiv-1-RNA &lt; 50 kopier/ml</b>	49 (46 %)	52 (50 %)
<b>Patienter (%) med plasma-hiv-1-RNA &lt; 400 kopier/ml</b>	62 (58 %)	63 (61 %)
<b>Patienter med &gt; 1 log<sub>10</sub> ændring fra <i>baseline</i> i plasma-hiv-1-RNA</b>	62 (58 %)	71 (69 %)
<b>Ændring fra <i>baseline</i> i CD4-celler (celler/μl)</b>	Median (n)	Median (n)
<b>Alle patienter</b>	81 (79)	91 (85)

<sup>1</sup> GSS to OBT: Genotypic Sensitivity Score to Optimised Background. GSS blev udledt ved anvendelse af ANRS 2007 guidelines.

<sup>2</sup> RD = F: "Rebound or discontinuation" er lig med "failure" analyse, som er ækvivalent med TLOVR. FPV/RTV – fosamprenavir med ritonavir. LPV/RTV – lopinavir / ritonavir.

**Tabel 4 AAUCMB ved uge 48 ved genotypisk sensitivitetsscore i OBT og *baseline* resistens overfor FPV/RTV**

	Uge 48 AAUCMB (n)		
<i>Genotypisk sensitivitetsscore i OBT</i>	Alle patienter	Følsomme over for FPV/RTV < 4 mutationer fra score	Resistente over for FPV/RTV ≥ 4 mutationer fra score
<b>0</b>	- 1,42 (8)	- 1,83 (4)	- 1,01 (4)
<b>1</b>	- 1,30 (35)	- 1,42 (29)	- 0,69 (6)
<b>≥ 2</b>	- 1,68 (62)	- 1,76 (56)	- 0,89 (6)
<b>Alle patienter</b>	- 1,53 (105)	- 1,65 (89)	- 0,85 (16)

Som vist i tabellen ovenfor var der kun 16 patienter med *baseline*-virus med resistens over for FPV/RTV ifølge ANRS-score. Data fra et så lille antal patienter, hvor supplerende analyser er udført på GSS-undergrupper, skal fortolkes med forsigtighed.

Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at anbefale behandling med fosamprenavir og ritonavir til svært behandlingserfarne patienter.

#### Børn og unge over 6 år

Fosamprenavir tabletter og oral suspension administreret med ritonavir og kombineret med NRTI'er er blevet evalueret hos proteasehæmmernaive børn og unge, samt hos børn og unge, der tidligere er behandlet med proteasehæmmere. Fordelen ved behandling af denne aldersgruppe er primært påvist i studie APV29005. APV29005 var et åbent, 48 ugers studie, som evaluerede den farmakokinetiske profil, sikkerheden og den antivirale aktivitet af fosamprenavir i kombination med ritonavir administreret 2 gange daglig hos hiv-1-positive patienter mellem 2 og 18 år. Både patienter, der tidligere var behandlet med proteasehæmmere, og proteasehæmmernaive patienter indgik i studiet. Resultaterne fra de 48 ugers behandling er angivet nedenfor.

APV29005 involverede 30 patienter mellem 6 og 11 år (hvoraf de fleste blev behandlet med 18 mg fosamprenavir/kg og 3 mg ritonavir/kg 2 gange daglig eller voksendoseringen) og 40 patienter mellem 12 og 18 år (hvoraf de fleste blev behandlet med voksendoseringen).

**Tabel 5 Baseline karakteristika og effektresultat ved uge 48 i APV29005 ITT(E) population**

	Patienter i alderen 6 til 11 år N=30	Patienter i alderen 12 til 18 år N=40
<b>Baseline karakteristika</b>		
ART/PI status, n (%)		
ART-naive	2 (7)	14 (35)
Patienter der tidligere har fået antiretroviral behandling, PI-naive	8 (27)	12 (30)
Patienter der tidligere har fået	20 (67)	14 (35)

proteasæhæmmere, PI-erfarne		
Median varighed af tidligere ART-eksponering, uger		
NRTI	386	409
PI	253	209
Median plasma hiv-1 RNA log <sub>10</sub> kopier/ml	4.6 (n=29)	4.7
> 100,000 kopier/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
median CD4 celler/ $\mu$ l	470	250
CD4-tal < 350 celler/ $\mu$ l, n (%)	10 (33)	27 (68)
<b>Effektresultat</b>		
Patienter med plasma hiv-1 RNA < 400 kopier/ml, <i>snapshot</i> analyse	16 (53 %)	25 (63 %)
Median ændring fra baseline i CD4-celler (celler/ $\mu$ l), observeret analyse	210 (n=21)	140 (n=35)

Disse data er yderligere dokumenteret i det underbyggende studie APV20003; dog blev der i dette studie anvendt en anden dosering end den anvendt i studie APV29005.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration bliver fosamprenavir hurtigt og næsten fuldstændigt hydrolyseret til amprenavir og uorganisk fosfat før det når kredsløbet. Omdannelsen af fosamprenavir til amprenavir syntes primært at foregå i tarmens epitel.

Amprenavirs farmakokinetiske egenskaber efter samtidig administration af Telzir og ritonavir er undersøgt hos raske voksne forsøgspersoner og hos hiv-inficerede patienter. Ingen væsentlig forskel blev observeret mellem disse to grupper.

Når Telzir tabletter og oral suspension blev administreret ved faste var plasma amprenavir  $AUC_{\infty}$  værdierne for de to formuleringer ækvivalente. Den orale suspension havde 14 % højere plasma amprenavir  $C_{max}$  sammenlignet med tabletterne. Bioækvivalensen kunne ikke påvises når den orale suspension blev administreret med mad. Voksne bør derfor tage Telzir oral suspension **uden** mad og på tom mave (se pkt. 4.2).

### Absorption

Efter en enkelt dosis af fosamprenavir ses den maksimale plasmakoncentrationen for amprenavir ca. 2 timer efter administrationen.  $AUC$  værdierne for fosamprenavir er generelt mindre end 1 % af værdierne observeret for amprenavir. Den absolutte biotilgængelighed af fosamprenavir i mennesker kendes ikke.

Gentagen dosering af ækvivalente fosamprenavir og amprenavir doser gav sammenlignelige amprenavir  $AUC$  værdier. For fosamprenavir var  $C_{max}$ -værdien ca. 30 % lavere og  $C_{min}$ -værdien ca. 28 % højere.

Samtidig administration af ritonavir og fosamprenavir øger plasma- $AUC$  for amprenavir ca. 2 gange og plasma- $C_{\tau,ss}$  4 til 6 gange, sammenlignet med registrerede værdier, når fosamprenavir administreres alene.

Ved gentagen oral dosering af 700 mg fosamprenavir og 100 mg ritonavir 2 gange daglig blev amprenavir hurtigt absorberet med en maksimal *steady state* amprenavir-plasma koncentration ( $C_{max}$ ) på 6,08 (5,38-6,86)  $\mu$ g/ml (geometrisk gennemsnit (95 % CI)) ca. 1,5 (0,75-5,0) timer efter dosering ( $t_{max}$ ). Den gennemsnitlige laveste *steady state* amprenavir-plasma koncentration ( $C_{min}$ ) var 2,12 (1,77-2,54)  $\mu$ g/ml, og  $AUC_{0-tau}$  var 39,6 (34,5-45,3)h· $\mu$ g/ml.

Administration af fosamprenavir oral suspension sammen med et meget fedtholdigt måltid (967 kcal, 67 gram fedt, 33 gram protein, 58 gram kulhydrat) reducerede plasma amprenavir AUC(0-∞) med 28 % og C<sub>max</sub> med 46 % og forsinkede T<sub>max</sub> med 0,72 timer. Voksne patienter bør tage fosamprenavir oral suspension **uden** mad og på tom mave. Børn og unge bør tage fosamprenavir oral suspension sammen **med** mad. Doseringsanbefalingerne til denne gruppe tager derfor højde for den observerede fødepåvirkning (se pkt. 4.2).

Samtidig administration af amprenavir med grapefrugtjuice var ikke associeret med nogen klinisk signifikant ændring i plasma amprenavir farmakokinetikken.

### Distribution

Fordelingsvolumenet af amprenavir efter administration af Telzir er ca. 430 l (6 l/kg ved en kropsvægt på 70 kg). Dette tyder på et stort fordelingsvolumen med distribution af amprenavir frit ind i vævet uden om kredsløbet. Denne værdi nedsættes med ca. 40 %, når Telzir administreres sammen med ritonavir, muligvis pga. amprenavirs øgede biotilgængelighed.

Ved *in vitro*-studier er proteinbindingen af amprenavir ca. 90 %. Amprenavir bindes hovedsageligt til alfa-1-syre glycoprotein (AAG), men også til albumin. Det er vist, at koncentrationen af AAG falder under antiretrovirale behandlingsforløb. Denne ændring vil nedsætte den totale koncentration af aktivt stof i plasma. Mængden af ubundet amprenavir, som er den aktive del, er formentlig uændret.

Amprenavirs distribution til cerebrospinalvæsken er ubetydelig hos mennesker. Amprenavir kan findes inde i sæd, men koncentrationen fundet i sæd er lavere end koncentrationen i plasma.

### Biotransformation

Efter oral administration absorberes fosamprenavir gennem tarmepitelet og bliver hurtigt og næsten fuldstændigt hydrolyseret til amprenavir og uorganisk fosfat, før det når kredsløbet. Amprenavir metaboliseres hovedsageligt i leveren, og mindre end 1 % udskilles uomdannet i urinen. Den primære metaboliseringsvej er via cytokrom P450 3A4-enzymet. Metaboliseringsen af amprenavir hæmmes af ritonavir via hæmning af CYP3A4, hvilket resulterer i en øget plasmakoncentration af amprenavir. Amprenavir hæmmer endvidere CYP3A4-enzymet, dog i mindre omfang end ritonavir. Lægemidler, som inducerer, hæmmer eller er substrater for CYP3A4, skal derfor bruges med forsigtighed, hvis de skal gives sammen med Telzir og ritonavir (se pkt. 4.3 og 4.5).

### Elimination

Efter administration af Telzir er halveringstiden for amprenavir 7,7 timer. Når Telzir administreres sammen med ritonavir er halveringstiden for amprenavir øget til 15-23 timer.

Den primære elimineringsvej for amprenavir er via leveren. Under 1 % udskilles uomdannet i urinen og der er ikke observeret målelige værdier i fæces. Ca. 14 % af den administrerede dosis findes som metabolitter i urinen, og ca. 75 % af den administrerede dosis findes som metabolitter i fæces.

### Særlige patientgrupper

#### Børn

Farmakokinetikken for fosamprenavir hos børn er undersøgt i et klinisk studie. Otte patienter mellem 12 og 18 år blev behandlet med tabletstandarddoseringen til behandling af voksne på 700 mg fosamprenavir 2 gange daglig (i kombination med 100 mg ritonavir 2 gange daglig). Sammenlignet med historiske data for voksne behandlet med samme doser havde de 12 til 18-årige 20 % lavere plasma APV AUC(0-24), 23 % lavere C<sub>max</sub>, og 20 % lavere C<sub>min</sub>-værdier. Børn i aldersgruppen 6 til 11 år (n=9) blev behandlet med 18 mg fosamprenavir/kg og 3 mg ritonavir/kg 2 gange daglig. Sammenlignet med de historiske data for voksne havde de 6 til 11-årige 26 % højere AUC(0-24), men samme C<sub>max</sub> og C<sub>min</sub>-værdier.

APV20002 er et 48 ugers, åbent, fase-II-studie. Studiet er designet til at evaluere farmakokinetikken, sikkerheden, tolerancen og den antivirale aktivitet af fosamprenavir med og uden ritonavir hos børn i alderen 4 uger til 2 år. Data blev sammenlignet med historiske data for voksne behandlet med 700 mg fosamprenavir i kombination med 100 mg ritonavir 2 gange daglig. Hos 5 børn i alderen 6 til 24 måneder, der blev behandlet med 45 mg fosamprenavir/kg og 7 mg ritonavir/kg 2 gange daglig, blev det påvist, at på trods af en 5-fold stigning i doser af fosamprenavir og ritonavir, var AUC(0- $\tau$ ) for amprenavir i plasma cirka 48 % lavere,  $C_{max}$  26 % lavere og  $C\tau$  29 % lavere hos børnene. Der kan ikke gives doseringsanbefalinger for meget unge børn (børn < 2 år), og Telzir i kombination med ritonavir bør ikke anvendes til denne patientgruppe (se pkt. 4.2).

### Ældre

Farmakokinetikken af fosamprenavir i kombination med ritonavir er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år.

### Nedsat nyrefunktion

Patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt specifikt. Mindre end 1 % af den terapeutiske dosis af amprenavir udskilles uændret i urinen. Nyrenes udskillelse af ritonavir er ligeledes forsvindende lille, og derfor vurderes betydningen af nedsat nyrefunktion på eliminationen af amprenavir og ritonavir til at være minimal.

### Nedsat leverfunktion

I mennesker omdannes fosamprenavir til amprenavir. Den primære elimineringsvej for amprenavir og ritonavir er via leveren.

Amprenavirs farmakokinetik i plasma blev undersøgt i et 14-dages "repeat-dose"-studie med hiv-1-inficerede voksne personer med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion. Personerne blev sammenlignet med matchede kontrolpersoner med normal leverfunktion. Alle personer i studiet fik fosamprenavir i kombination med ritonavir.

Personerne med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score på 5-6) fik 700 mg fosamprenavir 2 gange daglig og 100 mg ritonavir reduceret til én gang daglig. Disse personer blev sammenlignet med personer med normal leverfunktion, der fik 700 mg fosamprenavir og 100 mg ritonavir 2 gange daglig. Hos personerne med let nedsat leverfunktion sås en let forhøjet plasma- $C_{max}$  for amprenavir (17 %), en let forhøjet plasma-AUC(0-12) for amprenavir (22 %), tilsvarende totale plasma-C12-værdier for amprenavir og cirka 117 % højere plasma-C12-værdier for ubundet amprenavir.

Hos personerne med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score på 7-9) forventes en reduceret dosis af fosamprenavir på 450 mg 2 gange daglig i kombination med 100 mg ritonavir reduceret til én gang daglig at give samme plasma- $C_{max}$  and plasma-AUC(0-12) for amprenavir, som dem, der blev opnået hos personer med normal leverfunktion og som fik administreret 700 mg fosamprenavir 2 gange daglig i kombination med 100 mg ritonavir 2 gange daglig. De totale plasma-C12-værdier for amprenavir forventes at være 35 % lavere og cirka 88 % højere plasma-C12-værdier for ubundet amprenavir. Den forventede eksponering er baseret på ekstrapolation af data efter administration af fosamprenavir 300 mg 2 gange daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig hos personer med moderat nedsat leverfunktion.

Hos personer med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh score på 10-13) medførte en reduceret dosis af fosamprenavir på 300 mg 2 gange daglig i kombination med 100 mg ritonavir reduceret til én gang daglig en 19 % lavere plasma- $C_{max}$ , 23 % lavere plasma-AUC(0-12) og 38 % lavere plasma-C12-værdier for amprenavir end hos personer med normal leverfunktion, som fik standardbehandlingen 700 mg fosamprenavir i kombination med 100 mg ritonavir 2 gange daglig. Plasma-C12-værdier for ubundet amprenavir var ens i de to grupper. På trods af den reducerede doseringshyppighed af ritonavir havde personer med svært nedsat leverfunktion en 64 % højere plasma- $C_{max}$ , 40 % højere

plasma-AUC(0-24) og 38 % højere plasma-C12-værdier for ritonavir i forhold til patienter med normal leverfunktion, der fik standardbehandlingen 700 mg fosamprenavir i kombination med 100 mg ritonavir 2 gange daglig.

Fosamprenavir i kombination med ritonavir var generelt veltolereret hos personer med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion. Ovennævnte studier viste samme bivirkningsprofil og samme kliniske laborativærdier som tidligere studier af hiv-1-inficerede personer med normal leverfunktion.

### Graviditet

Amprenavirs (APV) farmakokinetik blev undersøgt hos gravide kvinder, der fik FPV/RTV 700/100 mg to gange dagligt i andet trimester (n=6) eller tredje trimester (n=9) og post partum. APV-eksponering var 25-35 % lavere under graviditeten. APVs geometriske middelværdi (95 % konfidensinterval) og C<sub>tau</sub>-værdier var 1,31 (0,97; 1,77), 1,34 (0,95; 1,89) og 2,03 (1,46; 2,83) µg/ml for henholdsvis andet trimester, tredje trimester og post partum og inden for intervallet af værdier hos ikke-gravide patienter på de samme behandlingsregimer med FPV/RTV.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksiciteten lignede den set for amprenavir. Toksiciteten forekom ved plasmakoncentrationer, som var lavere end plasmakoncentrationen hos mennesker ved behandling med fosamprenavir i kombination med ritonavir ved den anbefalede dosis.

Ved gentagne dosistoksicitetsstudier med både voksne rotter og hunde har man for fosamprenavir påvist gastrointestinale forstyrrelser (spytafsondring, opkast og blød til flydende fæces) og ændringer i leveren (øget levervægt, øget serumleverenzymaktivitet, og mikroskopiske ændringer, herunder hepatocyt nekrose). Sammenlignet med voksne dyr blev toksiciteten ikke forværret, når unge dyr blev behandlet, men data indikerede et stejlere dosisresponsforløb.

I reproduktive toksikologiske studier af fosamprenavir i rotter var fertiliteten hos hanrotterne upåvirket. Hos hunrotterne, der fik den høje dose, var vægten af den drægtige livmoder nedsat (0-16 %), formentlig på grund af, at antallet af ovarie corpora lutea og livmoderimplantationssteder var reduceret. Hos drægtige rotter og kaniner var der ingen større effekt på embryo-foster udviklingen, men antallet af aborter var forøget. Hos kaniner var den systemiske eksponering af den højeste dosis kun 0,3 gange den dosis for human eksponering ved maksimum klinisk dosis og derfor er den udviklingsrelaterede toksicitet af fosamprenavir ikke klarlagt. Hos rotter eksponeret før og efter fødsel med fosamprenavir viste ungerne nedsat fysisk og funktionel udvikling samt reduceret vækst. Ungernes overlevelse var nedsat. Ydermere var antallet af implantationssteder per kuld nedsat og gestationsperioden var forlænget hos ungerne, når disse efter at være blevet kønsmodne blev parret.

Fosamprenavir var ikke mutagent eller genotoksisk i en række genetiske toksicitetsprøver foretaget *in vivo* og *in vitro*. I langtidskarcinogenicitetsstudier af fosamprenavir sås stigninger i hepatocellulære adenomaer og hepatocellulære carcinomaer hos mus ved eksponeringsniveauer 0,1-0,3 gange større end den humane dosis på 700 mg fosamprenavir plus 100 mg ritonavir 2 gange daglig. Hos rotter sås stigninger i hepatocellulære adenomaer og thyroide follikel celle-adenomaer ved eksponeringsniveauer 0,3-0,6 gange større end den humane dosis på 700 mg fosamprenavir plus 100 mg ritonavir 2 gange daglig. Relevansen af de hepatocellulære fund hos gnavnere er ukendt for mennesker. Der er dog ingen kliniske studier eller postmarketingsdata, der tyder på, at disse hepatocellulære fund har klinisk betydning. Studier med rotter, der fik gentagne doser af fosamprenavir, viste påvirkninger forenelig med enzyminduktion i leveren, hvilket prædisponerer rotter for thyroide neoplasmaer. Risikoen for tumorer i thyroidea anses for at være artsspecifik. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt. Hos hanrotter sås en højere forekomst af interstitiel celle-hyperplasi ved eksponeringsniveauer 0,5 gange større end den humane, og i hunrotter sås en stigning i uterin endometrial adenocarcinomaer ved eksponeringsniveauer 1,1 gange større end den humane. Forekomsten af de endometriale fund var en smule højere sammenlignet med kontrolgruppen, men inden for normalen (background range) for



hunrotter. Relevansen af de uterin endometriale adenocarcinomaer for mennesker er ukendt, men der er ingen kliniske studier eller postmarketingsdata, der tyder på, at disse fund har klinisk betydning.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Hypromellose  
Sucralose  
Propylenglycol  
Methylparahydroxybenzoat (E218)  
Propylparahydroxybenzoat (E216)  
Polysorbat 80  
Calciumchloriddihydrat  
Syntetisk grape-tyggegummistof  
Naturligt pebermyntesmagstof  
Renset vand

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Kassér den orale suspension 28 dage efter første åbning af flasken.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke nedfryses.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE flaske med børnesikret låg af polypropylen. Flasken indeholder 225 ml oral suspension. Pakningen indeholder desuden en adapter af polyethylen samt en 10 ml doseringssprøjte bestående af en cylinder af polypropylen (med angivelse af ml) og et stempel af polyethylen.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinier.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijkstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Holland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/04/282/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. juli 2004

Dato for seneste fornyelse: 15. maj 2009

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

### Filmovertrukne tabletter

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

### Oral suspension

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### • **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som er fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### • **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Når tidsfristen for fremsendelse af en periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning (PSUR) er sammenfaldende med tidsfristen for opdatering af en RMP, skal de fremsendes samtidig.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Telzir 700 mg filmovertrukne tabletter  
fosamprenavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 700 mg fosamprenavir som fosamprenavircalcium (svarende til ca. 600 mg amprenavir)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/04/282/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

telzir 700 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL BEHOLDER TIL TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Telzir 700 mg filmovertrukne tabletter  
fosamprenavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 700 mg fosamprenavir som fosamprenavircalcium (svarende til ca. 600 mg amprenavir)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/04/282/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Kun relevant for ydre karton

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL ORAL SUSPENSION**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Telzir 50 mg/ml oral suspension  
fosamprenavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En ml oral suspension indeholder 50 mg fosamprenavir som fosamprenavircalcium (svarende til ca. 43 mg amprenavir)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette lægemiddel indeholder konserveringsmidler: Methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E216), se indlægssedlen for flere oplysninger

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Flasken indeholder 225 ml oral suspension

En 10 ml doseringsprøjte og en adapter er vedlagt i pakningen

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

Ryst flasken kraftigt før brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Kassér den orale suspension 28 dage efter første åbning af flasken

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke nedfryses

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/04/282/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

telzir 50 mg/mL

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL FLASKE TIL ORAL SUSPENSION**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Telzir 50 mg/ml oral suspension  
fosamprenavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En ml oral suspension indeholder 50 mg fosamprenavir som fosamprenavircalcium (svarende til ca. 43 mg amprenavir)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette lægemiddel indeholder konserveringsmidler: Methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E216), se indlægssedlen for flere oplysninger

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

225 ml oral suspension

En 10 ml doseringsprøjte og en adapter er vedlagt i pakningen

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug

Ryst flasken kraftigt før brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Kassér den orale suspension 28 dage efter første åbning af flasken

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke nedfryses

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/04/282/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Kun relevant for ydre karton

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Telzir 700 mg filmovertrukne tabletter fosamprenavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- **Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.**

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Telzir
3. Sådan skal du tage Telzir
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

**Telzir anvendes til behandling af hiv (humant immundefektvirus)-infektion.**

Telzir er et antiretroviralt lægemiddel. Det tages sammen med lave doser af en anden medicin, ritonavir, som forøger mængden af Telzir i blodet. Telzir hører til i en gruppe af antiretroviral medicin, der kaldes *proteasehæmmere*. Protease er et enzym, der produceres af hiv, og som gør virusset i stand til at formere sig i de hvide blodlegemer (*CD<sub>4</sub>-celler*) i blodet. Ved at hindre protease i at virke, kan Telzir forhindre hiv i at formere sig og inficere flere CD<sub>4</sub>-celler.

Telzir i kombination med en lav dosis ritonavir anvendes sammen med anden antiretroviral medicin ("kombinationsbehandling") til behandling af voksne, unge og børn fra 6 år, der har hiv.

Hiv kan blive resistent over for anti-hiv-medicin. For at undgå, at dette sker, og for at forhindre, at din sygdom forværres, er det meget vigtigt, at du tager al din medicin efter lægens anvisning.

Telzir kan ikke forhindre dig i at smitte. Hiv-infektion spredes ved seksuel kontakt med en smittet person eller ved overførsel af inficeret blod (f.eks. hvis man deler nåle med andre).

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Telzir

**Telzir skal anvendes i kombination med lave doser ritonavir og anden antiretroviral medicin.**

Det er derfor vigtigt, at du også omhyggeligt læser indlægssedlen til al anden medicin, du får. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål om ritonavir eller anden medicin.

#### Tag ikke Telzir

- **hvis du er allergisk** over for fosamprenavir, amprenavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6) eller over for ritonavir
- **hvis du anvender en eller flere af følgende typer af medicin:**
  - alfuzosin (til behandling af **prostata**problemer)



- astemizol eller terfenadin (almindeligvis til behandling af **allergisymptomer** – denne medicin kan fås uden recept)
- pimoqid (til behandling af **skizofreni**)
- quetiapin (til behandling af **skizofreni, bipolar (manio-depressiv) lidelse og svær depressiv sygdom**)
- lurasidon (til behandling af **skizofreni og bipolar (manio-depressiv) lidelse**)
- cisaprid (til behandling af **fordøjelsesbesvær**)
- sekalealkaloider (til behandling af **migræne**)
- rifampicin (til behandling af **tuberkulose**)
- amiodaron, quinidin, flecainid og propafenon (**hjertemedicin**)
- bepridil (til behandling af **forhøjet blodtryk**)
- oral midazolam eller oral triazolam (til behandling af **angst**)
- naturlægemidler, der indeholder perikon (*hypericum perforatum*)
- lovastatin, simvastatin (til behandling af forhøjet **kolesterol i blodet**)
- sildenafil, hvis det bliver anvendt til behandling af **pulmonal arteriel hypertension** (en sygdom, der påvirker blodkarrene til lungerne)
- paritaprevir (til behandling af hepatitis C-virusinfektion).

→ Fortæl lægen, hvis noget af dette gælder for dig.

### Vær ekstra forsigtig med at tage Telzir

#### Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Telzir

- **hvis du er allergisk over for medicin, der indeholder sulfonamid**, da du så også kan være allergisk over for Telzir
- **hvis du har en leversygdom**. Lægen kan nedsætte dosis af Telzir og ritonavir i forhold til din leverfunktion. Du vil blive fulgt tættere, mens du tager Telzir. Hvis din leversygdom forværres, skal du måske holde op med at tage Telzir for en tid eller permanent. Personer med hepatitis B eller C, der får kombinationsbehandling, har større risiko for at få alvorlige leverproblemer
- **hvis du lider af hæmofili (blødersygdom)**. Øget blødning kan forekomme, mens du tager proteasehæmmere (som Telzir). Årsagen hertil er ukendt. Det kan være nødvendigt med ekstra faktor VIII for at kontrollere en blødning
- **hvis du har sukkersyge**. Hos nogle patienter, der tager antiretroviral medicin, herunder proteasehæmmere, er der set forhøjet sukker i blodet og forværring af sukkersyge. Der er også personer, der får sukkersyge, mens de tager denne medicin
- hvis du tager nogen anden form for medicin. Se afsnittet ”Brug af anden medicin sammen med Telzir”.

→ Fortæl lægen, hvis noget af dette gælder for dig. Du skal til ekstra kontrolbesøg og have taget ekstra blodprøver, mens du tager medicinen.

Lægen vil måle dit blodsukker, inden du begynder behandling med Telzir og løbende, mens du er i behandling.

### Hold øje med vigtige symptomer

Nogle personer, som tager medicin mod hiv-infektion, kan udvikle andre tilstande, som kan være alvorlige.

Disse tilstande er:

- opblussen af tidligere infektioner
- ændringer i kroppsfacon
- problemer med knoglerne.

Du skal kende vigtige tegn og symptomer, som du skal holde øje med, mens du tager Telzir. **Læs derfor oplysningerne i ”Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling mod hiv” under punkt 4 i denne indlægsseddel.** Hvis du har spørgsmål til disse oplysninger:

→ Tal med lægen.

**Du kan få udslæt**, men du kan blive ved med at tage Telzir. Udslættet kan behandles med antihistaminer. I sjældne tilfælde kan udslættet blive voldsomt og alvorligt (*Stevens-Johnsons syndrom*). Hvis det sker, skal du holde op med at tage Telzir med det samme, og du må aldrig tage det igen.

### **Brug af anden medicin sammen med Telzir**

**Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin**, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Lægen vil afgøre, om medicinen kan tages sammen med Telzir og ritonavir. Dette er **meget vigtigt**, idet Telzir eller ritonavir kan forstærke eller nedsætte virkningen af anden medicin. Det kan i nogle tilfælde føre til alvorlige, medicinske tilstande.

**Der er nogle typer af medicin, som du ikke må tage sammen med Telzir.** Du skal gennemse listen af medicin under ”Tag ikke Telzir” i begyndelsen af punkt 2 i denne indlægsseddel.

### **Det frarådes at tage følgende medicin sammen med Telzir/ritonavir:**

- ketoconazol og itraconazol doser på mere end 200 mg om dagen (mod **svampeinfektioner**)
- rifabutindoser på mere end 150 mg hver anden dag (et **antibiotikum**)
- lidocain som injektion
- halofantrin (mod **malaria**)
- sildenafil, vardenafil eller tadalafil (mod **impotens**)
- atorvastatindoser på mere end 20 mg om dagen (mod forhøjet **kolesterol i blodet**)
- fluticasonpropionat og lignende medicin mod **astma**, medmindre dette skønnes nødvendigt. I så fald skal personen følges tæt
- en kombination af lopinavir/ritonavir (mod **hiv-infektion**)
- raltegravir (mod **hiv-infektion**)
- simeprevir, daclatasvir (mod **hepatitis C-virusinfektion**)
- maraviroc (mod **hiv-infektion**).

### **Du vil blive fulgt tæt, hvis du tager følgende medicin sammen med Telzir/ritonavir:**

- atorvastatin op til 20 mg om dagen (mod forhøjet **kolesterol i blodet**)
- carbamazepin, phenobarbital, phenytoin (mod **epilepsi**)
- ciclosporin, rapamycin, tacrolimus (til undertrykkelse af **immunforsvaret**)
- dolutegravir (mod **hiv-infektion**)
- desipramin, nortriptylin, paroxetin og lignende medicin (mod **depression**)
- warfarin og anden medicin mod **blodpropper**
- midazolam som injektion (mod **angst**)
- clarithromycin, erythromycin (**antibiotika**)
- methadon (**erstatning for heroin**)
- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin og everolimus (til behandling af **flere typer af kræft**).

### **Det kan være, at din dosis af Telzir skal ændres, hvis du tager**

- etravirin (mod **hiv-infektion**).

### **Hormonel prævention**

Hvis du tager Telzir og ritonavir samtidig med p-piller, kan det skade din lever og nedsætte virkningen af p-pillerne.

→ **Brug derfor anden ikke-hormonel prævention, f.eks. kondom.**

Der er ikke udført studier, hvor Telzir/ritonavir tages sammen med anden hormonbehandling såsom hormonerstatning.

### **Graviditet**

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid:

→ **Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.**

### **Amning**

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Det vides ikke, om nogle af indholdsstofferne i Telzir også kan udskilles i modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Telzir kan gøre dig svimmel og give andre bivirkninger, der gør dig mindre opmærksom.

→ **Før kun motorkøretøj og betjen kun maskiner**, hvis du har det godt.

### **Hold regelmæssig kontakt med lægen**

Telzir hjælper med at holde din sygdom under kontrol, men det helbreder ikke hiv-infektion. Du skal tage Telzir hver dag for at undgå, at din sygdom forværres. Du kan stadig få andre infektioner og sygdomme i forbindelse med din hiv-infektion.

→ **Hold kontakt med lægen og stop ikke med at tage Telzir**, før lægen anbefaler det.

### **Telzir indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Telzir**

**Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning.** Det er vigtigt, at du tager **hele** dagens dosis af både Telzir og ritonavir. **Tag ikke mere** end den anbefalede dosis. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

**Synk tabletterne hele med vand eller anden væske.** Tabletterne kan tages med eller uden mad. Telzir fås også i en flydende udgave (oral suspension) til personer, der ikke kan sluge tabletter. (Læs indlægssedlen for Telzir oral suspension, der angiver, om det må tages med eller uden mad).

### **Voksne**

Den sædvanlige dosis er **én 700 mg Telzir tablet 2 gange daglig** sammen med 100 mg ritonavir 2 gange daglig.

### **Børn fra 6 år, som vejer mindst 39 kg**

Børn kan tage en voksendosis på **én 700 mg Telzir tablet 2 gange daglig** sammen med 100 mg ritonavir 2 gange daglig, hvis de kan sluge tabletterne hele.

### **Børn fra 6 år, som vejer mindre end 39 kg**

Tag Telzir som oral suspension.

### **Voksne med leversygdom**

Hvis du har en mild leversygdom, er den sædvanlige dosis **én Telzir tablet (700 mg) 2 gange daglig** med 100 mg ritonavir **kun én gang daglig**. Hvis du har en moderat eller svær leversygdom skal dosis af Telzir reduceres. Dosis kan ikke justeres med Telzir-tabletter. Du skal derfor tage Telzir oral suspension.

### **Hvis du har taget for meget Telzir**

Hvis du har taget mere end den ordinerede dosis af Telzir:

→ **Kontakt straks lægen eller apotekspersonalet for rådgivning.**

### **Hvis du har glemt at tage Telzir**

Hvis du glemmer at tage en dosis Telzir, skal du tage den, så snart du husker det. Fortsæt derefter som før. **Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.**

### **Hvis du holder op med at tage Telzir**

Tag Telzir så længe, som lægen har anbefalet. Du må ikke stoppe med at tage Telzir uden først at have talt med lægen om det.

#### 4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Ved behandling af hiv-infektion er det ikke altid muligt at afgøre, om nogen af de bivirkninger, der opstår, skyldes Telzir, andre lægemidler taget samtidigt eller hiv-sygdommen. **Derfor er det meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring i dit helbred.**

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- diarré
- forhøjet *kolesterol* (en type fedt i blodet).

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- forhøjede *triglycerider* (en type fedt i blodet). Kvalme eller *opkastning*, mavesmerter, løs afføring
- udslæt (rødt, hævet eller kløende) – hvis udslættet er alvorligt, kan det være, at du skal stoppe med at tage Telzir.
- hovedpine, svimmelhed
- træthed
- stigning i mængden af leverenzymmer (*transaminaser*) og pancreasenzym (*lipase*)
- følelseløshed eller prikkende fornemmelse omkring munden og læberne.

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- opsvulmen af ansigtet, læber og tunge (*angioødem*).

**Sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- en voldsom eller livstruende hudreaktion (*Stevens-Johnsons syndrom*).

#### Muskelproblemer

Der er set tilfælde af muskelsmerter, ømhed eller svækkelse, især ved antiretroviral behandling med både proteasehæmmere og nukleosidanaloger. I sjældne tilfælde har disse muskelsygdomme været alvorlige (*rabdomyolyse*). Hvis du får muskelproblemer:

→ **Fortæl det til lægen.**

#### Blødere kan bløde mere

Hos patienter med **hæmofili type A og B** er der set øget blødning, mens de fik proteasehæmmere. Hvis det sker for dig:

→ **Tal med lægen med det samme.**

#### Hvis du får bivirkninger

→ **Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.**

#### Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling mod hiv

#### Tidligere infektioner kan blusse op

Personer med fremskreden hiv-infektion (aids) har et svækket immunforsvar og har større risiko for at udvikle alvorlige infektioner (opportunistiske infektioner). Når disse personer begynder på behandlingen, kan de opleve, at skjulte infektioner blusser op og giver tegn og symptomer på

betændelse. Disse symptomer skyldes normalt, at kroppens immunforsvar bliver stærkere, og kroppen begynder derfor at bekæmpe disse infektioner.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune sygdomme (skyldes, at immunsystemet angriber kroppens raske celler) også forekomme, efter du er begyndt at tage medicin mod din hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion eller andre symptomer, som f.eks. muskelsvaghed, svaghed, som starter i hænderne og fødderne, og som bevæger sig ind mod kropsstammen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet, skal du omgående kontakte lægen for at få den nødvendige behandling.

**Hvis du får symptomer på en infektion eller tegn på inflammation (en betændelseslignende reaktion), mens du tager Telzir:**

→ **Tal med lægen med det samme. Tag ikke anden medicin mod infektionen**, medmindre lægen anbefaler det.

### **Problemer med knoglerne**

Nogle personer, som er i kombinationsbehandling mod hiv, udvikler en tilstand, der hedder *osteonekrose*. Ved denne tilstand dør dele af knoglevævet på grund af nedsat blodforsyning til knoglerne.

Man har større risiko for at få osteonekrose:

- hvis man har været i kombinationsbehandling i lang tid
- hvis man også tager medicin af typen kortikosteroider mod betændelseslignende tilstande
- hvis man drikker alkohol
- hvis immunforsvaret er stærkt nedsat
- hvis man er overvægtig.

**Hold øje med følgende:**

- **stive led**
- **ømhed og smerter** (især i hofte, knæ eller skulder)
- **bevægelsesbesvær.**

Hvis du får et eller flere af disse symptomer:

→ **Fortæl det til lægen.**

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Telzir kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Telzir indeholder:

- **Aktivt stof: fosamprenavir.** Hver tablet indeholder 700 mg fosamprenavir som fosamprenavircalcium (svarende til cirka 600 mg amprenavir).
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, povidon K30, magnesiumstearat, kolloid vandfri silica, hypromellose, titandioxid (E171), glyceroltriacetat, rød jernoxid (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

Telzir findes i plastbeholdere med 60 filmovertrukne tabletter. De filmovertrukne tabletter er lyserøde, kapselformede og bikonvekse. Tabletterne er præget 'GXLL7' på den ene side.

Telzir findes også som en oral suspension til patienter, der ikke kan synke tabletter.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

<b>Fremstiller</b>	<b>Indehaver af markedsføringstilladelsen</b>
Glaxo Wellcome S.A. Avenida de Extremadura 3 09400 Aranda de Duero Burgos Spanien	ViiV Healthcare BV Van Asch van Wijckstraat 55H 3811 LP Amersfoort Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +370 80000334

#### **България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: +359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: +36 80088309

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +356 80065004

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

#### **Eesti**

#### **Norge**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: +34 900 923 501  
es-ci@viiivhealthcare.com

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l.  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +371 80205045

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +421 800500589

**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 (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Telzir 50 mg/ml oral suspension fosamprenavir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- **Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.**

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Telzir
3. Sådan skal du tage Telzir
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

**Telzir anvendes til behandling af hiv (humant immundefekt)-infektion.**

Telzir er et antiretroviralt lægemiddel. Det tages sammen med lave doser af en anden medicin, ritonavir, som forøger mængden af Telzir i blodet. Telzir hører til i den gruppe af antiretroviral medicin, der kaldes *proteasehæmmere*. Protease er et enzym, der produceres af hiv, og som gør virusset i stand til at formere sig i de hvide blodlegemer (*CD<sub>4</sub>-celler*) i blodet. Ved at hindre protease i at virke, kan Telzir forhindre hiv i at formere sig og inficere flere *CD<sub>4</sub>-celler*.

Telzir i kombination med en lav dosis ritonavir anvendes sammen med anden antiretroviral medicin ("kombinationsbehandling") til behandling af voksne, unge og børn fra 6 år, der har hiv.

Hiv kan blive resistent over for anti-hiv-medicin. For at undgå, at dette sker, og for at forhindre, at din sygdom forværres, er det meget vigtigt, at du tager al din medicin efter lægens anvisning.

Telzir kan ikke forhindre dig i at smitte. Hiv-infektion spredes ved seksuel kontakt med en smittet person eller ved overførsel af inficeret blod (f.eks. hvis man deler nåle med andre).

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Telzir

**Telzir skal anvendes i kombination med lave doser ritonavir og anden antiretroviral medicin.**

Det er derfor vigtigt, at du også omhyggeligt læser indlægssedlen til al anden medicin, du får. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål om ritonavir eller anden medicin.

#### Tag ikke Telzir

- **hvis du er allergisk** over for fosamprenavir, amprenavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6) eller over for ritonavir
- **hvis du anvender en eller flere af følgende typer af medicin:**
  - alfuzosin (til behandling af **prostata**problemer)



- astemizol eller terfenadin (almindeligvis til behandling af **allergisymptomer** – denne medicin kan fås uden recept)
- pimoqid (til behandling af **skizofreni**)
- quetiapin (til behandling af **skizofreni, bipolar (manio-depressiv) lidelse og svær depressiv sygdom**)
- lurasidon (til behandling af **skizofreni og bipolar (manio-depressiv) lidelse**)
- cisaprid (til behandling af **fordøjelsesbesvær**)
- sekalealkaloider (til behandling af **migræne**)
- rifampicin (til behandling af **tuberkulose**)
- amiodaron, quinidin, flecainid og propafenon (**hjertemedicin**)
- bepridil (til behandling af **forhøjet blodtryk**)
- oral midazolam eller oral triazolam (til behandling af **angst**)
- naturlægemidler, der indeholder perikon (*hypericum perforatum*)
- lovastatin, simvastatin (til behandling af forhøjet **kolesterol i blodet**)
- sildenafil, hvis det bliver anvendt til behandling af **pulmonal arteriel hypertension** (en sygdom, der påvirker blodkarrene til lungerne)
- paritaprevir (til behandling af hepatitis C-virusinfektion).

→ **Fortæl lægen, hvis noget af dette gælder for dig.**

### Vær ekstra forsigtig med at tage Telzir

#### Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Telzir:

- **hvis du er allergisk over for medicin, der indeholder sulfonamid**, da du så også kan være allergisk over for Telzir
- **hvis du har en leversygdom**. Lægen kan nedsætte dosis af Telzir og ritonavir i forhold til din leverfunktion. Du vil blive fulgt tættere, mens du tager Telzir. Hvis din leversygdom forværres, skal du måske holde op med at tage Telzir for en tid eller permanent. Personer med hepatitis B eller C, der får kombinationsbehandling, har større risiko for at få alvorlige leverproblemer
- **hvis du lider af hæmofili (blødersygdom)**. Øget blødning kan forekomme, mens du tager proteasehæmmere (som Telzir). Årsagen hertil er ukendt. Det kan være nødvendigt med ekstra faktor VIII for at kontrollere en blødning
- **hvis du har sukkersyge**. Hos nogle patienter, der tager antiretroviral medicin, herunder proteasehæmmere, er der set forhøjet sukker i blodet og forværring af sukkersyge. Der er også personer, der får sukkersyge, mens de tager denne medicin
- hvis du tager nogen anden form for medicin. Se afsnittet ”Brug af anden medicin sammen med Telzir”.

→ **Fortæl lægen, hvis noget af dette gælder for dig.** Du skal til ekstra kontrolbesøg og have taget ekstra blodprøver, mens du tager medicinen.

Lægen vil måle dit blodsukker, inden du begynder behandling med Telzir og løbende, mens du er i behandling.

### Hold øje med vigtige symptomer

Nogle personer, som tager medicin mod hiv-infektion, kan udvikle andre tilstande, som kan være alvorlige.

Disse tilstande er:

- opblussen af tidligere infektioner
- ændringer i kropsfacon
- problemer med knoglerne.

Du skal kende vigtige tegn og symptomer, som du skal holde øje med, mens du tager Telzir. **Læs derfor oplysningerne i ”Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling mod hiv” under punkt 4 i denne indlægsseddel.** Hvis du har spørgsmål til disse oplysninger:

→ **Tal med lægen.**

**Du kan få udslæt**, men du kan blive ved med at tage Telzir. Udslættet kan behandles med antihistaminer. I sjældne tilfælde kan udslættet blive voldsomt og alvorligt (*Stevens-Johnsons syndrom*). Hvis det sker, skal du holde op med at tage Telzir med det samme, og du må aldrig tage det igen.

### **Brug af anden medicin sammen med Telzir**

**Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.** Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Lægen vil afgøre, om medicinen kan tages sammen med Telzir og ritonavir. Dette er **meget vigtigt**, idet Telzir eller ritonavir kan forstærke eller nedsætte virkningen af anden medicin. Det kan i nogle tilfælde føre til alvorlige medicinske tilstande.

**Der er nogle typer af medicin, som du ikke må tage sammen med Telzir.** Du skal gennemse listen af medicin under ”Tag ikke Telzir” i begyndelsen af punkt 2 i denne indlægsseddel.

### **Det frarådes at tage følgende medicin sammen med Telzir/ritonavir:**

- ketoconazol og itraconazol doser på mere end 200 mg om dagen (mod **svampeinfektioner**)
- rifabutin doser på mere end 150 mg hver anden dag (et **antibiotikum**)
- lidocain som injektion
- halofantrin (mod **malaria**)
- sildenafil, vardenafil eller tadalafil (mod **impotens**)
- atorvastatin doser på mere end 20 mg om dagen (mod forhøjet **kolesterol i blodet**)
- fluticasonpropionat og lignende medicin mod **astma**, medmindre dette skønnes nødvendigt. I så fald skal personen følges tæt
- en kombination af lopinavir/ritonavir (mod **hiv-infektion**)
- raltegravir (mod **hiv-infektion**)
- simeprevir, daclatasvir (mod **hepatitis C-virusinfektion**)
- maraviroc (mod **hiv-infektion**).

### **Du vil blive fulgt tæt, hvis du tager følgende medicin sammen med Telzir/ritonavir:**

- atorvastatin op til 20 mg om dagen (mod forhøjet **kolesterol i blodet**)
- carbamazepin, phenobarbital, phenytoin (mod **epilepsi**)
- ciclosporin, rapamycin, tacrolimus (til undertrykkelse af **immunforsvaret**)
- dolutegravir (mod **hiv-infektion**)
- desipramin, nortriptylin, paroxetin og lignende medicin (mod **depression**)
- warfarin og anden medicin mod **blodpropper**
- midazolam som injektion (mod **angst**)
- clarithromycin, erythromycin (**antibiotika**)
- methadon (**erstatning for heroin**)
- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin og everolimus (til behandling af **flere typer af kræft**).

### **Det kan være, at din dosis af Telzir skal ændres, hvis du tager**

- etravirin (mod **hiv-infektion**).

### **Hormonel prævention**

Hvis du tager Telzir og ritonavir samtidig med p-piller, kan det skade din lever og nedsætte virkningen af p-pillerne.

→ **Brug derfor anden ikke-hormonel prævention, f.eks. kondom.**

Der er ikke udført studier, hvor Telzir/ritonavir tages sammen med anden hormonbehandling såsom hormonerstatning.

### **Brug af Telzir sammen med mad**

**Voksne** bør tage Telzir oral suspension **uden mad** og på tom mave.

**Børn og unge** bør tage Telzir oral suspension **sammen med mad**.

### Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid:

→ **Spørg din læge** eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

### Amning

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Det vides ikke, om nogle af indholdsstofferne i Telzir også kan udskilles i modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

### Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Telzir oral suspension

Telzir oral suspension indeholder **propyl-** og **metylparahydroxybenzoat**. Disse indholdsstoffer kan forårsage allergiske reaktioner (nogle gange forsinket).

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Telzir kan gøre dig svimmel og give andre bivirkninger, der gør dig mindre opmærksom.

→ **Før kun motorkøretøj og betjen kun maskiner**, hvis du har det godt.

### Hold regelmæssig kontakt med lægen

Telzir hjælper med at holde din sygdom under kontrol, men det helbreder ikke hiv-infektion. Du skal tage Telzir hver dag for at undgå, at din sygdom forværres. Du kan stadig få andre infektioner og sygdomme i forbindelse med din hiv-infektion.

→ **Hold kontakt med lægen og stop ikke med at tage Telzir**, før lægen anbefaler det.

## 3. Sådan skal du tage Telzir

**Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning.** Det er vigtigt, at du tager **hele** dagens dosis af både Telzir og ritonavir. **Tag ikke mere** end den anbefalede dosis. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Ryst flasken 20 sekunder før første anvendelse. Ryst flasken 5 sekunder før efterfølgende brug.

Pakningen er vedlagt en 10 ml doseringssprøjte, så dosis kan afmåles nøjagtigt.

### Voksne

**Voksne** bør tage Telzir oral suspension **uden** samtidig indtagelse af mad og på tom mave.

Den sædvanlige dosis er **14 ml Telzir oral suspension** (700 mg fosamprenavir) **2 gange daglig** sammen med 100 mg ritonavir (som kapsel eller oral opløsning) 2 gange daglig.

### Børn fra 6 år, som vejer mindst 25 kg

**Børn** skal tage Telzir oral suspension sammen **med mad**.

Lægen beregner den rigtige dosis ud fra **kropsvægt**.

Den anbefalede dosis er **0,36 ml/kg** Telzir oral suspension (18 mg pr. kg fosamprenavir) **2 gange daglig** sammen med 3 mg/kg ritonavir oral opløsning 2 gange daglig.

Der kan ikke gives doseringsanbefalinger til børn under 25 kg.

Børn kan tage voksendosis af ritonavir kapsler (100 mg 2 gange daglig), hvis de vejer mindst 33 kg og kan sluge kapslerne hele.

### I stedet for Telzir oral suspension

Børn kan tage voksendosis, **én 700 mg Telzir tablet 2 gange daglig** (sammen med 100 mg ritonavir 2 gange daglig), hvis de vejer mindst 39 kg og kan sluge tabletterne hele.

## Børn under 6 år

Telzir bør ikke anvendes til børn under 6 år.

## Voksne med leversygdom

Hvis du har en mild leversygdom, er dosis **14 ml Telzir oral suspension** (700 mg fosamprenavir) **2 gange daglig** med 100 mg ritonavir kun én gang daglig. Hvis du har en moderat leversygdom, er dosis **9 ml Telzir oral suspension** (450 mg fosamprenavir) 2 gange daglig med 100 mg ritonavir **kun én gang daglig**. Hvis du har en svær leversygdom, er dosis 6 ml Telzir oral suspension (300 mg fosamprenavir) 2 gange daglig med 100 mg ritonavir **kun én gang daglig**.

## Brugsanvisning

Telzir må ikke blandes med andre lægemidler, hverken i sprøjten eller i flasken.

1. **Fjern plastfolien** fra sprøjten/adapteren.
2. **Ryst flasken** kraftigt før brug.
3. **Fjern låget** før brug. Låget gemmes.
4. **Fjern adapteren** fra sprøjten.
5. Hold fast om flasken og **sæt plastikadapteren i flaskehalsen**.
6. **Sæt sprøjten fast** i adapteren.
7. **Vend flasken** på hovedet.
8. **Træk i sprøjtes stempel** indtil første del af din dosis er trukket ud.
9. **Vend flasken** og fjern sprøjten fra adapteren.
10. Hold sprøjtes spids mod indersiden af kinden og **sprøjt dosis ind i munden. Tryk langsomt på stemplet**, så der er tid til at synke. For kraftig sprøjten bagtil i halsen kan øge risikoen for, at du får væsken galt i halsen.
11. **Gentag punkt 6 til 10 indtil du har taget fuld dosis**.
12. **Sprøjten må ikke efterlades i flasken** efter brug. Sprøjte og adapteren tages af flasken og vaskes grundigt i rent vand. Lad sprøjte og adapteren ligge, således at disse er helt tørre før de skal anvendes igen.
13. **Skru låget på flasken igen**.

## Hvis du har taget for meget Telzir

Hvis du har taget mere end den ordinerede dosis af Telzir:

→ **Kontakt straks lægen eller apotekspersonalet for rådgivning.**

## Hvis du har glemt at tage Telzir

Hvis du glemmer at tage en dosis Telzir, skal du tage den, så snart du husker det. Fortsæt derefter som før. **Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.**

## Hvis du holder op med at tage Telzir

Tag Telzir så længe som lægen har anbefalet. Du må ikke stoppe med at tage Telzir uden først at have talt med lægen om det.

## 4. Bivirkninger

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glukose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Ved behandling af hiv-infektion er det ikke altid muligt at afgøre, om nogen af de bivirkninger, der opstår, skyldes Telzir, andre lægemidler taget samtidigt eller hiv-sygdommen. **Derfor er det meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring i dit helbred.**

**Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):**

- diarré
- forhøjet *kolesterol* (en type fedt i blodet).

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos **op til 1 ud af 10 personer**):

- forhøjede *triglycerider* (en type fedt i blodet). Kvalme eller *opkastning*, mavesmerter, løs afføring
- udslæt (rødt, hævet eller kløende) – hvis udslættet er alvorligt, kan det være, at du skal stoppe med at tage Telzir
- hovedpine, svimmelhed
- træthed
- stigning i mængden af leverenzymmer (*transaminaser*) og pancreasenzym (*lipase*)
- følelsesløshed eller prikkende fornemmelse omkring munden og læberne.

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos **op til 1 ud af 100 personer**):

- opsvulmen af ansigtet, læber og tunge (*angioødem*).

**Sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000 personer**):

- en voldsom eller livstruende hudreaktion (*Stevens-Johnsons syndrom*).

**Muskelproblemer**

Der er set tilfælde af muskelsmerter, ømhed eller svækkelse, især ved antiretroviral behandling med både proteasehæmmere og nukleosidanaloger. I sjældne tilfælde har disse muskelsygdomme været alvorlige (*rabdomyolyse*). Hvis du får muskelproblemer:

→ **Fortæl det til lægen.**

**Blødere kan bløde mere**

Hos patienter med hæmofili type A og B er der set øget blødning, mens de fik proteasehæmmere. Hvis det sker for dig:

→ **Tal med lægen med det samme.**

**Hvis du får bivirkninger**

→ **Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.**

**Andre bivirkninger ved kombinationsbehandling mod hiv**

**Tidligere infektioner kan blusse op**

Personer med fremskreden hiv-infektion (aids) har et svækket immunforsvar og har større risiko for at udvikle alvorlige infektioner (opportunistiske infektioner). Når disse personer begynder på behandlingen, kan de opleve, at skjulte infektioner blusser op og giver tegn og symptomer på betændelse. Disse symptomer skyldes normalt, at kroppens immunforsvar bliver stærkere, og kroppen begynder derfor at bekæmpe disse infektioner.

Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune sygdomme (skyldes, at immunsystemet angriber kroppens raske celler) også forekomme, efter du er begyndt at tage medicin mod din hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan forekomme mange måneder efter behandlingsstart. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion eller andre symptomer, som f.eks. muskelsvaghed, svaghed, som starter i hænderne og fødderne, og som bevæger sig ind mod kropsstammen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet, skal du omgående kontakte lægen for at få den nødvendige behandling.

**Hvis du får symptomer på en infektion eller tegn på inflammation (en betændelseslignende reaktion), mens du tager Telzir:**

→ **Tal med lægen med det samme. Tag ikke anden medicin mod infektionen, medmindre lægen anbefaler det.**

### Problemer med knoglerne

Nogle personer, som er i kombinationsbehandling mod hiv, udvikler en tilstand, der hedder *osteonekrose*. Ved denne tilstand dør dele af knoglevævet på grund af nedsat blodforsyning til knoglerne.

Man har større risiko for at få osteonekrose:

- hvis man har været i kombinationsbehandling i lang tid
- hvis man også tager medicin af typen kortikosteroider mod betændelseslignende tilstande
- hvis man drikker alkohol
- hvis immunforsvaret er stærkt nedsat
- hvis man er overvægtig.

### Hold øje med følgende:

- stive led
- **ømhed og smerter** (især i hofte, knæ eller skulder)
- problemer med at bevæge sig.

Hvis du får et eller flere af disse symptomer:

→ **Fortæl det til lægen.**

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Må ikke nedfryses. Telzir kræver ikke andre særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

**Flasken skal kasseres 28 dage efter anbrud.** Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Telzir indeholder:

- **Aktivt stof: fosamprenavir.** Hver ml af suspensionen indeholder 50 mg fosamprenavir som fosamprenavircalciumsalt (svarende til ca. 43 mg amprenavir).
- Øvrige indholdsstoffer: hypromellose, sucralose, polysorbat 80, calciumchloriddihydrat, syntetisk grape-tyggegummismagsstof, naturligt pebermyntesmagsstof, rensset vand, propylenglycol, methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E216).

### Udseende og pakningsstørrelser

Telzir findes i plastflasker med 225 ml oral suspension. Pakningen indeholder en 10 ml doseringssprøjte og en adapter (tilpasningsstykke til flasken). Suspension er hvid til off-white.

Telzir findes også som 700 mg filmovertrukne tabletter.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

#### **Fremstiller**

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

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +370 80000334

#### **България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: +359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: +36 80088309

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +356 80065004

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

#### **Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +372 8002640

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

#### **Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

#### **Österreich**

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

#### **España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: +34 900 923 501  
es-ci@viivhealthcare.com

#### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l.  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +371 80205045

**Portugal**

VIIIVHIV HEALTHCARE UNIPESSOAL, LDA.  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +421 800500589

**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 (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.