

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Telzir 700 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 700 mg Fosamprenavir als Fosamprenavir-Calcium (entsprechend etwa 600 mg Amprenavir).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Rosa, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten, die auf einer Seite mit der Prägung GXLL7 versehen sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt.

Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt.

Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht.

Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Telzir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Telzir darf nur zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir zur pharmakokinetischen Boosterung von Amprenavir und in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegeben werden. Daher muss die Fachinformation zu Ritonavir vor Beginn der Behandlung mit Telzir herangezogen werden.

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt.

Fosamprenavir ist eine Vorstufe von Amprenavir und darf nicht gleichzeitig mit anderen Amprenavir enthaltenden Arzneimitteln gegeben werden.

Allen Patienten sollte verdeutlicht werden, wie wichtig die vollständige Befolgung des empfohlenen Dosierungsplans ist.

Bei Überschreitung der unten beschriebenen empfohlenen Dosierungen von Telzir mit Ritonavir ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Telzir-Tabletten werden eingenommen.

Telzir-Tabletten können mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Für Erwachsene, für die eine Tabletteneinnahme nicht möglich ist, und für Kinder mit einem Körpergewicht unter 39 kg steht Telzir auch als Suspension zum Einnehmen zur Verfügung (siehe bitte Fachinformation für Telzir Suspension zum Einnehmen).

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung beträgt 700 mg Fosamprenavir zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich.

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren

Die Dosierung für Telzir-Tabletten bei Erwachsenen von 700 mg zweimal täglich mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich kann bei Kindern angewendet werden, die mindestens 39 kg wiegen und die Tabletten schlucken können.

Für Kinder mit einem Körpergewicht unter 39 kg wird bevorzugt Telzir Suspension zum Einnehmen empfohlen. Diese erlaubt bei Kindern die genaueste Dosierung auf Basis des Körpergewichts (siehe bitte Fachinformation für Telzir Suspension zum Einnehmen).

Kinder unter 6 Jahren

Telzir mit Ritonavir wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Pharmakokinetik, zur Unbedenklichkeit und zum antiviralen Ansprechen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Die Pharmakokinetik von Fosamprenavir wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2); daher können keine Empfehlungen für diese Patientengruppe gegeben werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht für notwendig erachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Für Erwachsene mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score: 5-6) beträgt die empfohlene Dosis 700 mg Fosamprenavir zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir **einmal** täglich.

Für Erwachsene mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score: 7-9) beträgt die empfohlene Dosis 450 mg Fosamprenavir zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir **einmal** täglich. Diese Dosisanpassung wurde nicht in einer klinischen Prüfung ermittelt, sondern wurde durch Extrapolation abgeleitet (siehe Abschnitt 5.2). Da diese Fosamprenavir-Dosierung mit der Tablettenform nicht erreicht werden kann, sollten diese Patienten mit der Fosamprenavir Suspension zum Einnehmen behandelt werden.

Bei Erwachsenen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score: 10-15) sollte Fosamprenavir mit Vorsicht und in einer reduzierten Dosis von 300 mg Fosamprenavir zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir **einmal** täglich angewendet werden. Da diese Fosamprenavir-Dosierung mit der Tablettenform nicht erreicht werden kann, sollten diese Patienten mit der Fosamprenavir Suspension zum Einnehmen behandelt werden.

Auch nach diesen Dosisanpassungen für Erwachsene mit Leberfunktionsstörungen können als Folge erhöhter Variabilität zwischen den Patienten (siehe Abschnitt 5.2) bei einigen Patienten höhere oder niedrigere Amprenavir- und/oder Ritonavir-Plasmakonzentrationen als erwartet im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion auftreten; daher ist es geboten, die Sicherheit und das virologische Ansprechen engmaschig zu überwachen.

Für Kinder und Jugendliche mit Leberfunktionsstörung kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden, da keine Studien in diesen Altersgruppen durchgeführt wurden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Fosamprenavir, Amprenavir oder Ritonavir oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Telzir darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und außerdem Substrate des Cytochrom P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) darstellen, z. B. Alfuzosin, Amiodaron, Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Dihydroergotamin, Ergotamin, Pimozid, Quetiapin, Chinidin, Terfenadin, orales Midazolam (zu Vorsichtsmaßnahmen bei parenteral verabreichtem Midazolam siehe Abschnitt 4.5), orales Triazolam, Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (zur Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit erektiler Dysfunktion siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Paritaprevir und Fosamprenavir/Ritonavir (FPV/RTV) ist aufgrund des erwarteten Anstiegs des Paritaprevirspiegels und der fehlenden klinischen Daten zur Abschätzung des Ausmaßes dieses Anstiegs kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Telzir mit Simvastatin oder Lovastatin ist wegen erhöhter Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin kontraindiziert, da das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

Telzir mit Ritonavir darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und außerdem von der Verstoffwechslung über CYP2D6 abhängig sind, z. B. Flecainid und Propafenon (siehe Abschnitt 4.5).

Die kombinierte Anwendung von Rifampicin zusammen mit Telzir und niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, dürfen aufgrund des Risikos reduzierter Plasmakonzentrationen und einer verminderten therapeutischen Wirkung von Amprenavir während der Einnahme von Telzir nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Telzir oder jede andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können.

Fosamprenavir enthält eine Sulfonamid-Gruppe. Das Potenzial für eine Kreuzallergie zwischen Arzneimitteln der Sulfonamidklasse und Fosamprenavir ist nicht bekannt. In den Zulassungsstudien mit Telzir wurden nach Gabe von Fosamprenavir mit Ritonavir keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von Hautausschlägen bei Patienten mit einer Sulfonamidallergie in der Vorgeschichte gefunden.

im Vergleich zu den Patienten ohne Sulfonamidallergie. Telzir sollte dennoch bei Patienten mit bekannter Sulfonamidallergie mit Vorsicht angewendet werden.

Die gemeinsame Anwendung von 700 mg Telzir zweimal täglich mit Ritonavir in Dosierungen oberhalb von 100 mg zweimal täglich wurde klinisch nicht geprüft. Die Anwendung höherer Ritonavir-Dosen könnte das Sicherheitsprofil der Kombination verändern und wird daher nicht empfohlen.

Lebererkrankungen

Telzir in Kombination mit Ritonavir sollte mit Vorsicht und in reduzierter Dosierung bei Erwachsenen mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten, die an chronischer Hepatitis B oder C leiden und mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Für den Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis B oder C lesen Sie bitte die betreffenden Fachinformationen dieser Arzneimittel.

Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis haben eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Bei Anzeichen einer Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Telzir mit Halofantrin oder (systemisch gegebenem) Lidocain wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

PDE5-Inhibitoren zur Behandlung der erektilen Dysfunktion: Die gleichzeitige Anwendung von Telzir mit PDE5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Es ist davon auszugehen, dass die gleichzeitige Anwendung von Telzir, geboostert mit niedrig dosiertem Ritonavir, und den oben genannten PDE5-Inhibitoren deren Konzentration wesentlich erhöht. Dies kann zu Nebenwirkungen wie Hypotension, Sehstörungen und Priapismus führen, die durch PDE5-Inhibitoren verursacht werden (siehe Abschnitt 4.5). Es ist zu beachten, dass die gleichzeitige Anwendung von Telzir, geboostert mit niedrig dosiertem Ritonavir, und Sildenafil, wenn es zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie angewendet wird, kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3).

Eine Verringerung der Dosierung von Rifabutin um mindestens 75 % wird bei gleichzeitiger Anwendung von Telzir mit Ritonavir empfohlen. Weitere Dosisreduktionen können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Wegen des erhöhten Risikos von hepatischen Transaminaseanstiegen und veränderter Hormonspiegel nach gleichzeitiger Gabe von Fosamprenavir, Ritonavir und oralen Kontrazeptiva werden Frauen im gebärfähigen Alter andere, nicht-hormonelle Verhütungsmethoden empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Fosamprenavir mit Ritonavir und Östrogenen und/oder Gestagenen zur Hormonersatztherapie vor. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapien zusammen mit Fosamprenavir und Ritonavir wurde bisher nicht belegt.

Die Anwendung von Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenobarbital) sollte mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten, die diese Arzneimittel gleichzeitig einnehmen, kann Telzir wegen verringerter Plasmaspiegel von Amprenavir weniger wirksam sein (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen von immunsuppressiv wirkenden Arzneimitteln (Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin) wird bei gleichzeitiger Gabe von Telzir empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen von trizyklischen Antidepressiva (z. B. Desipramin und Nortriptylin) wird bei gleichzeitiger Gabe von Telzir empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Warfarin oder andere orale Antikoagulanzen zusammen mit Telzir gegeben werden, wird eine verstärkte Kontrolle der INR (International Normalised Ratio) empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Telzir und Ritonavir mit Fluticason oder anderen Glukokortikoiden, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer kortikosteroider Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Direkt gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) antiviral wirksame Substanzen: Wenn direkt gegen das Hepatitis-C-Virus antiviral wirksame Substanzen (DAA), die über CYP3A4 verstoffwechselt werden oder Induktoren/Inhibitoren des CYP3A4 sind, gleichzeitig mit Fosamprenavir/Ritonavir angewendet werden, werden aufgrund der Hemmung oder Verstärkung der Aktivität der CYP3A4-Enzyme veränderte Plasmakonzentrationen der Arzneimittel erwartet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Hautausschläge/Hautreaktionen

Die meisten Patienten mit leichtem oder mittelschwerem Hautausschlag können die Einnahme von Telzir fortsetzen. Geeignete Antihistaminika (z. B. Cetirizindihydrochlorid) können den Juckreiz lindern und das Abklingen des Hautausschlages beschleunigen. Über schwere und lebensbedrohliche Hautreaktionen einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms wurde bei weniger als 1 % der Patienten im klinischen Entwicklungsprogramm berichtet. Im Falle von schweren Hautausschlägen oder von Hautausschlägen mittlerer Intensität mit systemischen oder die Schleimhaut betreffenden Symptomen muss Telzir dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Hämophilie-Patienten

Bei hämophilen Patienten (Typ A und B), die mit Proteasehemmern (PI) behandelt wurden, liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen einschließlich spontaner kutaner Hämatome und Hämarthrosen vor. Bei einigen Patienten war die Gabe von Faktor VIII erforderlich. In über der Hälfte dieser Fälle wurde die Behandlung mit Proteasehemmern fortgesetzt bzw. nach Abbruch wieder aufgenommen. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet, der Wirkmechanismus ist allerdings nicht geklärt. Hämophile Patienten sollten daher auf die Möglichkeit einer Zunahme von Blutungen aufmerksam gemacht werden.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder

Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Fosamprenavir und Ritonavir zusammen gegeben werden, kann das Wechselwirkungsprofil von Ritonavir überwiegen, da Ritonavir der stärkere CYP3A4-Inhibitor ist. Vor Beginn einer Behandlung mit Telzir mit Ritonavir muss daher die gesamte Fachinformation zu Ritonavir zu Rate gezogen werden. Ritonavir hemmt ferner CYP2D6, allerdings in einem geringeren Umfang als CYP3A4. Ritonavir induziert CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 und Glucuronosyl-Transferase.

Zusätzlich werden sowohl Amprenavir, der wirksame Metabolit von Fosamprenavir, als auch Ritonavir hauptsächlich in der Leber über CYP3A4 metabolisiert. Daher können Arzneimittel, die entweder auf dem gleichen Weg metabolisiert werden oder die Aktivität von CYP3A4 verändern, die Pharmakokinetik von Amprenavir und Ritonavir verändern. Umgekehrt kann Fosamprenavir mit Ritonavir in ähnlicher Weise die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln, die über diesen Weg verstoffwechselt werden, beeinflussen.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Soweit nicht anders angegeben, wurden die unten aufgeführten Studien mit der empfohlenen Dosierung von Fosamprenavir/Ritonavir (d. h. 700/100 mg zweimal täglich) durchgeführt; die Bewertung der Interaktion wurde unter Steady-State-Bedingungen bei einer Anwendungsdauer der Arzneimittel von 10 bis 21 Tagen vorgenommen.

Arzneimittelklassen	Interaktion Änderungen des geometrischen Mittelwertes (%) (Möglicher Mechanismus)	Empfehlung zur Komedikation
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL <i>Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer:</i>		
Efavirenz 600 mg einmal täglich	Keine klinisch signifikante Interaktion zu beobachten.	Keine Dosisanpassung notwendig.
Nevirapin 200 mg zweimal täglich	Keine klinisch signifikante Interaktion zu beobachten.	Keine Dosisanpassung notwendig.
Etravirin (Studie wurde an 8 Patienten durchgeführt)	Amprenavir AUC ↑ 69 % Amprenavir C _{min} ↑ 77 % Amprenavir C _{max} ↑ 62 % Etravirin AUC ↔ ^a Etravirin C _{min} ↔ ^a Etravirin C _{max} ↔ ^a ^a Vergleich basierend auf historischer Kontrolle.	Dosisreduktion von Telzir kann erforderlich sein (Suspension zum Einnehmen verwenden).
<i>Nukleosid/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Hemmer:</i>		
Abacavir Lamivudin Zidovudin Studie mit Amprenavir durchgeführt. Keine FPV/RTV Interaktionsstudien.	Keine klinisch signifikante Interaktion zu erwarten.	Keine Dosisanpassung notwendig.
Didanosin Kautablette Keine Interaktionsstudien.	Keine klinisch signifikante Interaktion zu erwarten.	Kein Einnahmeabstand oder Dosisanpassung notwendig (siehe Antazida).
Didanosin magensaftresistente Kapsel Keine Interaktionsstudien.	Keine klinisch signifikante Interaktion zu erwarten.	Keine Dosisanpassung notwendig.

Tenofovir 300 mg einmal täglich	Keine klinisch signifikante Interaktion beobachtet.	Keine Dosisanpassung notwendig.
<i>Protease-Inhibitoren:</i> Gemäß den aktuellen Behandlungsrichtlinien wird eine Doppelbehandlung mit Proteaseinhibitoren im Allgemeinen nicht empfohlen.		
Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg zweimal täglich Lopinavir/Ritonavir 533 mg/133 mg zweimal täglich (Telzir 1400 mg zweimal täglich)	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} ↔* * im Vergleich zu Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg zweimal täglich Amprenavir: C _{max} ↓ 13 %* Amprenavir: AUC ↓ 26 %* Amprenavir: C _{min} ↓ 42 %* * im Vergleich zu Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg zweimal täglich (Gemischte CYP3A4- Induktion/Inhibition, Pgp- Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Indinavir Saquinavir Nelfinavir Keine Interaktionsstudien.		Keine Dosisempfehlung möglich.
Atazanavir 300 mg einmal täglich	Atazanavir: C _{max} ↓ 24 %* Atazanavir: AUC ↓ 22 %* Atazanavir: C _{min} ↔* * im Vergleich zu Atazanavir/Ritonavir 300 mg/100 mg einmal täglich Amprenavir: C _{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C _{min} ↔	Keine Dosisanpassung notwendig.

<i>Integrase-Inhibitoren</i>		
<p>Raltegravir</p> <p>400 mg zweimal täglich</p>	<p><u>Im Nüchternzustand</u></p> <p>Amprenavir: $C_{\max} \downarrow 14\%$ (- 36 %; + 15 %) $AUC \downarrow 16\%$ (- 36 %; + 8 %) $C_{\min} \downarrow 19\%$ (- 42 %; + 13 %)</p> <p>Raltegravir: $C_{\max} \downarrow 51\%$ (- 75 %; - 3 %) $AUC \downarrow 55\%$ (- 76 %; - 16 %) $C_{\min} \downarrow 36\%$ (- 57 %; - 3 %)</p> <p><u>Nach einer Mahlzeit</u></p> <p>Amprenavir: $C_{\max} \downarrow 25\%$ (- 41 %; - 4 %) $AUC \downarrow 25\%$ (- 42 %; - 3 %) $C_{\min} \downarrow 33\%$ (- 50 %; - 10 %)</p> <p>Raltegravir: $C_{\max} \downarrow 56\%$ (- 70 %; - 34 %) $AUC \downarrow 54\%$ (- 66 %; - 37 %) $C_{\min} \downarrow 54\%$ (- 74 %; - 18 %)</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die signifikante Abnahme der Exposition und der C_{\min}-Werte, die sowohl für Amprenavir als auch für Raltegravir beobachtet wurde (besonders bei Anwendung nach einer Mahlzeit), kann bei den Patienten zu einem virologischen Versagen führen.</p>
<p>Dolutegravir</p> <p>50 mg einmal täglich</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p>$C_{\max} \downarrow 24\%$ $AUC \downarrow 35\%$ $C_{\tau} \downarrow 49\%$</p> <p>Amprenavir: $C_{\max} \leftrightarrow$ Amprenavir: $AUC \leftrightarrow$ Amprenavir: $C_{\min} \leftrightarrow$</p>	<p>Basierend auf den klinischen Daten zur Beziehung zwischen Exposition und Ansprechen, wird eine Dosisanpassung für Fosamprenavir oder Dolutegravir nicht empfohlen. Vorsicht ist geboten, wenn diese Kombination bei Integrase-Inhibitor-resistenten Patienten angewendet wird. Eine engmaschige Überwachung wird empfohlen.</p>
<i>CCR5-Rezeptor-Antagonisten</i>		
<p>Maraviroc</p> <p>300 mg zweimal täglich</p>	<p>Maraviroc: $AUC_{12} \uparrow 2,49$ Maraviroc: $C_{\max} \uparrow 1,52$ Maraviroc: $C_{12} \uparrow 4,74$</p> <p>Amprenavir: $AUC_{12} \downarrow 0,65$ Amprenavir: $C_{\max} \downarrow 0,66$ Amprenavir: $C_{12} \downarrow 0,64$</p> <p>Ritonavir: $AUC_{12} \downarrow 0,66$ Ritonavir: $C_{\max} \downarrow 0,61$ Ritonavir: $C_{12} \leftrightarrow 0,86$</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die signifikante Abnahme der C_{\min}-Werte, die für Amprenavir beobachtet wurde, kann bei den Patienten zu einem virologischen Versagen führen.</p>

Arzneimittel gegen Hepatitis C

<p>Telaprevir (Pharmakokinetikdaten aus der Produktinformation für Telaprevir)</p>	<p>Amprenavir ↓ AUC 0,53 (0,49-0,58) C_{max} 0,65 (0,59-0,70) C_{min} 0,44 (0,40-0,50)</p> <p>Telaprevir ↓ AUC 0,68 (0,63-0,72) C_{max} 0,67 (0,63-0,71) C_{min} 0,70 (0,64-0,77)</p> <p>Der Mechanismus ist nicht bekannt.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.</p>
<p>Boceprevir</p>	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Ergebnisse aus Studien mit anderen HIV-Protease-Inhibitoren und Boceprevir deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir/Ritonavir mit Boceprevir zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln von Fosamprenavir und Boceprevir führt.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.</p>
<p>Simeprevir Daclatasvir</p>	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Ergebnisse aus Studien mit anderen HIV-Protease-Inhibitoren und Simeprevir oder Daclatasvir deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung mit Fosamprenavir/Ritonavir aufgrund der CYP3A4-Enzyminhibition zu erhöhten Plasmaspiegeln von Simeprevir oder Daclatasvir führt.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.</p>
<p>Paritaprevir (als Kombinationspräparat mit Ritonavir und Ombitasvir und gleichzeitig angewendet mit Dasabuvir)</p>	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Ergebnisse aus Studien mit anderen HIV-Protease-Inhibitoren und Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir +/- Dasabuvir deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir/Ritonavir mit Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir +/- Dasabuvir aufgrund der CYP3A4-Enzyminhibition und der höheren Ritonavir-Dosis zu erhöhten Plasmaspiegeln von</p>	<p>Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p>

	Paritaprevir führt.	
ANTIARRHYTHMIKA		
Amiodaron Bepidil Quinidin Flecainid Propafenon	Amiodaron: ↑ zu erwarten Bepidil: ↑ zu erwarten Quinidin: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV) Flecainid: ↑ zu erwarten Propafenon: ↑ zu erwarten (CYP2D6-Inhibition durch RTV)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen wie Herzrhythmusstörungen möglich.
ERGOTAMIN- DERIVATE		
Dihydroergotamin Ergotamin Ergonovin Methylergonovin	Dihydroergotamin: ↑ zu erwarten Ergonovin: ↑ zu erwarten Ergotamin: ↑ zu erwarten Methylergonovin: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen wie akute Ergotamin-bedingte Toxizität möglich, gekennzeichnet durch periphere Vasospasmen und Ischämie der Extremitäten und anderer Gewebe.
MAGEN-DARM- MOTILITÄTSSTEI- GERNDE SUBSTANZEN		
Cisaprid	Cisaprid: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen wie Herzrhythmusstörungen möglich.
ANTI HISTAMINIKA (HISTAMIN-H₁- REZEPTOR- ANTAGONISTEN)		
Astemizol Terfenadin	Astemizol: ↑ zu erwarten Terfenadin: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen wie Herzrhythmusstörungen möglich.

NEUROLEPTIKA		
Pimozid	Pimozid: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen wie Herzrhythmusstörungen möglich.
ANTIPSYCHOTIKA		
Quetiapin	Aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Telzir werden erhöhte Quetiapin-Konzentrationen erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von Telzir und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Quetiapin können zum Koma führen.
INFEKTION		
<i>Antibiotika:</i>		
Clarithromycin Studie mit Amprenavir durchgeführt. Keine FPV/RTV Interaktionsstudien.	Clarithromycin: moderate ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition)	Mit Vorsicht anzuwenden.
Erythromycin Keine Interaktionsstudien.	Erythromycin: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Mit Vorsicht anzuwenden.

<i>Antimykobakterielle Wirkstoffe:</i>		
<p>Rifabutin 150 mg jeden zweiten Tag</p>	<p>Rifabutin: $C_{\max} \downarrow 14\%*$ Rifabutin: $AUC_{(0-48)} \leftrightarrow*$</p> <p>25-O-Desacetylriofabutin: $C_{\max} \uparrow 6\text{fach}*$ 25-O-Desacetylriofabutin: $AUC_{(0-48)} \uparrow 11\text{fach}*$ *im Vergleich zu Rifabutin 300 mg einmal täglich</p> <p>Verfügbarkeit von Amprenavir im Vergleich zu historischen Daten unverändert.</p> <p>(Gemischte CYP3A4- Induktion/Inhibition)</p>	<p>Der Anstieg von 25-O-Desacetylriofabutin (aktiver Metabolit) kann möglicherweise zu einem Anstieg der mit Rifabutin verbundenen Nebenwirkungen, insbesondere Uveitis, führen.</p> <p>Es wird eine Verringerung der Standarddosierung von Rifabutin um 75 % empfohlen (d. h. 150 mg jeden zweiten Tag). Eine weitere Dosisreduktion kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Rifampicin 600 mg einmal täglich</p> <p>(Amprenavir ohne Ritonavir)</p> <p>Keine FPV/RTV Interaktionsstudien.</p>	<p>Amprenavir: $AUC \downarrow 82\%$</p> <p>Signifikante \downarrow APV zu erwarten</p> <p>(CYP3A4-Induktion durch Rifampicin)</p>	<p>Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Die Abnahme der Amprenavir AUC kann zu einem virologischen Versagen und zu Resistenzentwicklung führen. Bei Versuchen mit anderen Proteasehemmern in Kombination mit Ritonavir, die erniedrigten Plasmaspiegel durch eine Dosiserhöhung der anderen Proteasehemmer auszugleichen, wurden sehr häufig unerwünschte Wirkungen auf die Leber beobachtet.</p>

<i>Antimykotika:</i>		
Ketoconazol 200 mg einmal täglich vier Tage lang Itraconazol Keine Interaktionsstudien.	Ketoconazol: C_{\max} ↑ 25 % Ketoconazol: AUC ↑ 2,69fach Amprenavir: C_{\max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{\min} ↔ Itraconazol: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Hohe Ketoconazol- oder Itraconazol-Dosen (> 200 mg/Tag) werden nicht empfohlen.
ANTAZIDA, HISTAMIN-H₂-REZEPTOR-ANTAGONISTEN UND PROTONENPUMPEN-HEMMER		
Einzelddosis von 30 ml Suspension eines Antazidums (entsprechend 3,6 g Aluminiumhydroxid und 1,8 g Magnesiumhydroxid) (Telzir-Einzelddosis von 1400 mg) Ranitidin Einzelddosis von 300 mg (Telzir-Einzelddosis von 1400 mg) Esomeprazol 20 mg einmal täglich	Amprenavir: C_{\max} ↓ 35 % Amprenavir: AUC ↓ 18 % Amprenavir: C_{\min} (C_{12h}) ↔ Amprenavir: C_{\max} ↓ 51 % Amprenavir: AUC ↓ 30 % Amprenavir: C_{\min} (C_{12h}) ↔ Amprenavir: C_{\max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{\min} (C_{12h}) ↔ (Erhöhung des Magen-pH-Werts)	Keine Dosisanpassung mit Antazida, Protonenpumpen-Hemmern oder Histamin-H ₂ -Rezeptorantagonisten notwendig.
ANTI-KONVULSIVA		
Phenytoin 300 mg einmal täglich	Phenytoin: C_{\max} ↓ 20 % Phenytoin: AUC ↓ 22 % Phenytoin: C_{\min} ↓ 29 % (Moderate CYP3A4-Induktion durch FPV/RTV) Amprenavir: C_{\max} ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20 %	Es wird empfohlen, die Phenytoin-Plasmaspiegel zu überwachen und die Phenytoin-Dosis, falls erforderlich, zu erhöhen.

	Amprenavir: C_{\min} ↑ 19 %	
Phenobarbital Carbamazepin Keine Interaktionsstudien.	Amprenavir: ↓ zu erwarten (Moderate CYP3A4-Induktion)	Mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).
Lidocain (systemisch verabreicht) Keine Interaktionsstudien.	Lidocain: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die kombinierte Anwendung kann schwere Nebenwirkungen verursachen (siehe Abschnitt 4.4).
Halofantrin Keine Interaktionsstudien.	Halofantrin: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die kombinierte Anwendung kann schwere Nebenwirkungen verursachen (siehe Abschnitt 4.4).
PDE5-INHIBITOREN		
Sildenafil Vardenafil Tadalafil Keine Interaktionsstudien.	PDE5-Inhibitoren: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die kombinierte Anwendung kann eine Erhöhung der durch PDE5-Inhibitoren verursachten Nebenwirkungen, einschließlich Hypotension, Sehstörungen und Priapismus, verursachen (siehe Produktinformation der PDE5-Inhibitoren). Die Patienten sollten gewarnt werden, dass diese Nebenwirkungen möglich sind, wenn PDE5-Inhibitoren gleichzeitig mit Telzir/Ritonavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Es ist zu beachten, dass die gleichzeitige Anwendung von Telzir, geboostert mit niedrig dosiertem Ritonavir, und Sildenafil, wenn es zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie angewendet wird, kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3).

INHALATIVE/ INTRANASAL ANZUWENDENDE STEROIDE		
<p>Fluticasonpropionat 50 µg intranasal 4-mal täglich 7 Tage lang</p> <p>(Ritonavir 100 mg Kapseln zweimal täglich 7 Tage lang)</p>	<p>Fluticasonpropionat: ↑</p> <p>Endogener Kortisolspiegel: ↓ 86 %</p> <p>Die Wirkung einer hohen systemischen Fluticason- Exposition auf die Plasmaspiegel von Ritonavir ist nicht bekannt.</p> <p>Stärkere Effekte sind nach Inhalation von Fluticasonpropionat zu erwarten.</p> <p>(CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer kortikosteroider Wirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Reduktion der Glukokortikoid-Dosis sollte zusammen mit einer engmaschigen Überwachung auf lokale und systemische Wirkungen oder einem Wechsel auf ein Glukokortikoid, das kein Substrat von CYP3A4 darstellt (z. B. Beclometason), in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus muss im Falle eines Absetzens der Glukokortikoide die schrittweise Dosisreduktion ggf. über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.</p>
<p>ALPHA 1- ADRENOREZEPTOR- ANTAGONIST</p>		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Es besteht die Möglichkeit einer erhöhten Alfuzosin- Konzentration, die zu Hypertonie führen kann. Der Mechanismus der Wechselwirkung ist die CYP3A4-Inhibition durch Fosamprenavir/Ritonavir.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung der Kombination Telzir/Ritonavir und Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p>

PFLANZLICHE PRODUKTE		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenavir ↓ zu erwarten (CYP3A4-Induktion durch Johanniskraut)	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, dürfen nicht mit Telzir kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.3). Wenn ein Patient bereits Johanniskraut einnimmt, sind die Amprenavir- und Ritonavirspiegel und die HIV-RNA zu überprüfen und das Johanniskraut abzusetzen. Amprenavir- und Ritonavirspiegel könnten durch das Absetzen von Johanniskraut ansteigen. Die induzierende Wirkung von Johanniskraut kann mindestens bis 2 Wochen nach Absetzen anhalten.
HMG-COA REDUKTASE- INHIBITOREN		
Lovastatin Simvastatin Keine Interaktionsstudien.	Lovastatin: ↑ zu erwarten Simvastatin: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Erhöhte Plasmaspiegel der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren können zu Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, führen. Es werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen, da deren Verstoffwechslung nicht von CYP3A4 abhängig ist und daher keine Wechselwirkungen mit Protease-Inhibitoren zu erwarten sind.
Atorvastatin 10 mg einmal täglich vier Tage lang	Atorvastatin: C _{max} ↑ 184 % Atorvastatin: AUC ↑ 153 % Atorvastatin: C _{min} ↑ 73 % Amprenavir: C _{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C _{min} ↔ (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Atorvastatin-Dosen höher als 20 mg/Tag sollten nicht angewendet werden; eine sorgfältige Überwachung auf durch Atorvastatin bedingte Toxizität ist erforderlich.

IMMUNSUPPRESSIVA		
Cyclosporin Rapamycin Tacrolimus Keine Interaktionsstudien.	Cyclosporin: ↑ zu erwarten Rapamycin: ↑ zu erwarten Tacrolimus: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Es wird eine häufige Überwachung der therapeutischen Konzentrationen bis zur Stabilisierung der Spiegel empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
BENZODIAZEPINE		
Midazolam Keine Interaktionsstudien.	Midazolam: ↑ zu erwarten (3 bis 4fach bei parenteralem Midazolam) Auf Basis der Daten zu anderen Protease-Inhibitoren werden nach oraler Gabe von Midazolam signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Midazolam erwartet. (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Telzir/Ritonavir sollte nicht zusammen mit oral eingenommenem Midazolam angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3), während bei gleichzeitiger Anwendung von Telzir/Ritonavir mit parenteralem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die gemeinsame Anwendung von Telzir/Ritonavir mit parenteralem Midazolam sollte nur auf einer Intensivstation (ICU) oder einer ähnlichen Einrichtung, in der eine engmaschige klinische Überwachung und angemessene medizinische Maßnahmen im Falle des Auftretens von Atemdepression und/oder verlängerter Sedierung sichergestellt werden können, erfolgen. Eine Dosisanpassung von Midazolam sollte in Betracht gezogen werden, besonders wenn mehr als eine Dosis von Midazolam gegeben wird.
TRIZYKLISCHE ANTIDEPRESSIVA		
Desipramin Nortriptylin Keine Interaktionsstudien.	Trizyklische Antidepressiva: ↑ zu erwarten (Leichte CYP2D6-Inhibition durch RTV)	Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

OPIOIDE		
Methadon ≤ 200 mg einmal täglich	(R-) Methadon: C_{\max} ↓ 21 % (R-) Methadon: AUC ↓ 18 % (CYP-Induktion durch FPV/RTV)	Die Verringerung des aktiven (R)-Enantiomers von Methadon wird als klinisch nicht signifikant erachtet. Sicherheitshalber sollten die Patienten jedoch auf Entzugssymptome hin überwacht werden.
ORALE ANTIKOAGULANZIEN		
Warfarin Andere orale Antikoagulanzen Keine Interaktionsstudien.	Möglich ↓ oder ↑ der antithrombotischen Wirkung (CYP2C9-Induktion und/oder -Inhibition durch RTV)	Eine verstärkte Kontrolle der INR (International Normalised Ratio) wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol 0,035 mg/Norethisteron 0,5 mg einmal täglich	Ethinylestradiol: C_{\max} ↓ 28 % Ethinylestradiol: AUC ↓ 37 % Norethisteron: C_{\max} ↓ 38 % Norethisteron: AUC ↓ 34 % Norethisteron: C_{\min} ↓ 26 % (CYP3A4-Induktion durch FPV/RTV) Amprenavir: C_{\max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{\min} ↔* * im Vergleich zu historischen Daten Ritonavir: C_{\max} ↑ 63 %* Ritonavir: AUC ↑ 45 %* * im Vergleich zu historischen Daten Bei einigen Patienten traten klinisch signifikant erhöhte Lebertransaminasewerte auf.	Für Frauen im gebärfähigen Alter werden andere, nicht-hormonelle Methoden zur Empfängnisverhütung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

SELEKTIVE SEROTONIN REUPTAKE- INHIBITOREN (SSRIs)		
Paroxetin 20 mg einmal täglich	Paroxetin: C_{\max} ↓ 51 % Paroxetin: AUC ↓ 55 % Amprenavir: C_{\max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{\min} ↔* * im Vergleich zu historischen Daten Mechanismus unbekannt.	Eine schrittweise Steigerung der Dosis von Paroxetin auf Basis einer klinischen Bewertung des antidepressiven Ansprechens wird empfohlen. Patienten, die stabil auf Paroxetin eingestellt sind und die eine Behandlung mit Telzir und Ritonavir beginnen, sollten auf das Ansprechen auf das Antidepressivum hin überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Durch die Behandlung einer HIV-Infektion während der Schwangerschaft wird das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene verringert. Generell sollten für die Entscheidung, antiretrovirale Mittel während der Schwangerschaft anzuwenden, die Daten aus den Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) sowie die klinische Erfahrung mit Schwangeren in Betracht gezogen werden.

Bisher liegen nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Fosamprenavir bei Schwangeren vor. Beim Menschen wurde gezeigt, dass Amprenavir die Plazenta passiert.

In Tierversuchen wurden bei Plasmakonzentrationen von Amprenavir (AUC), die niedriger lagen als die nach therapeutischer Exposition bei mit Telzir behandelten Patienten, gewisse toxische Effekte auf die Entwicklung gesehen (siehe Abschnitt 5.3). Im Hinblick auf die niedrige Exposition in den Studien zur Reproduktionstoxizität ist das Potenzial für Entwicklungsstörungen noch nicht umfassend bestimmt worden.

Telzir darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

In der Milch laktierender Ratten wurden Amprenavir-verwandte Stoffe nachgewiesen, es ist jedoch nicht bekannt, ob Amprenavir beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Junge Ratten, die prä- und postnatal Amprenavir und Fosamprenavir ausgesetzt waren, zeigten Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitt 5.3).

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

Fertilität

Es liegen keine Humandaten zur Wirkung von Fosamprenavir auf die Fertilität vor. In Studien bei Ratten wurde mit Fosamprenavir kein großer Einfluss auf die Fertilität oder die Fortpflanzungsfähigkeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Telzir in Kombination mit Ritonavir auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Das Nebenwirkungsprofil von Telzir sollte bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Nebenwirkungsprofil war in allen entsprechenden Studien bei Erwachsenen ähnlich, sowohl bei antiretroviral nicht vorbehandelten (APV30002, ESS100732) als auch bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten (Dosierung zweimal täglich, APV30003). Dies basiert auf Sicherheitsdaten von insgesamt 864 Patienten, die mit Fosamprenavir/Ritonavir in diesen drei Studien behandelt wurden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 5 % der behandelten erwachsenen Patienten) unter der Fosamprenavir/Ritonavir-Kombination waren gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Diarrhoe, Bauchschmerzen und Erbrechen) und Kopfschmerzen. Die meisten Nebenwirkungen, die mit Fosamprenavir/Ritonavir-Kombinationstherapien assoziiert wurden, waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt, traten frühzeitig auf und waren selten behandlungslimitierend. Auch ernstzunehmendere Nebenwirkungen wie schwerwiegende Hautausschläge und Erhöhungen hepatischer Transaminasen wurden berichtet (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-System nach Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder nicht bekannt.

Die Häufigkeit der unten genannten Nebenwirkungen wurde auf Basis von klinischen Studien und nach Markteinführung gewonnenen Daten ermittelt.

Die meisten der unten angeführten Nebenwirkungen stammen aus drei großen Studien mit Erwachsenen. Die unerwünschten Ereignisse waren zumindest mittelschwer ausgeprägt (Grad 2 oder höher), traten bei wenigstens 1 % der Patienten auf und standen nach Auskunft der Studienärzte im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Organsystem	Nebenwirkung	Häufigkeit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen, Schwindel, orale Parästhesien	Häufig
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Diarrhoe Weiche Stühle, Übelkeit, Erbrechen, Unterleibsschmerzen	Sehr häufig Häufig
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Stevens-Johnson-Syndrom Angioödem (Quincke-Ödem) Hautausschlag (siehe nachfolgender Text „Hautausschläge/Hautreaktionen“)	Selten Gelegentlich Häufig
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Müdigkeit	Häufig
<i>Untersuchungen</i>	Erhöhte Cholesterinwerte im Blut Erhöhte Triglyceridwerte im Blut Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte Erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte Erhöhte Lipase-Werte	Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hautausschläge/Hautreaktionen: Erythematöse oder makulopapuläre Hauteruptionen mit oder ohne Pruritus können unter der Therapie auftreten. Die Hautausschläge bilden sich in der Regel spontan zurück, ohne dass eine Unterbrechung der Behandlung mit Fosamprenavir mit Ritonavir erforderlich ist.

Schwere oder lebensbedrohliche Fälle von Hautreaktionen einschließlich eines Stevens-Johnson-Syndroms sind selten. Im Falle von schweren Hautausschlägen oder von Hautausschlägen mittlerer Intensität mit systemischen oder die Schleimhaut betreffenden Symptomen muss die Therapie mit Fosamprenavir mit Ritonavir unbedingt abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Klinisch-chemische Laborwertveränderungen: Klinisch-chemische Laborwertveränderungen (Grad 3 oder 4), die möglicherweise auf die Behandlung mit Fosamprenavir mit Ritonavir zurückzuführen sind und bei mindestens 1 % der erwachsenen Patienten berichtet wurden, beinhalteten:

ALT- (*häufig*), AST- (*häufig*), Serumlipase- (*häufig*) und Triglycerid-Erhöhungen (*häufig*).

Metabolische Parameter: Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Rhabdomyolyse: Unter Proteasehemmern wurde eine CPK-Erhöhung, Myalgie, Myositis und in seltenen Fällen über eine Rhabdomyolyse berichtet, insbesondere im Zusammenhang mit Nukleosidanaloga.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose: Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Patienten/andere Patientengruppen:

Kinder und Jugendliche: Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen basiert auf den integrierten Sicherheitsdaten aus zwei Studien (24-Wochen-Daten aus APV29005 und 168-Wochen-Daten [finale Daten] aus APV20003), in denen 158 HIV-1-infizierte Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren Fosamprenavir mit Ritonavir zusammen mit einer Basistherapie von nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren erhalten hatten (für Informationen zu den in den einzelnen Altersgruppen verwendeten Dosierungsschemata siehe Abschnitt 5.1). 79 % der Patienten wurden über mehr als 48 Wochen behandelt.

Insgesamt ähnelte das Sicherheitsprofil bei diesen 158 Kindern und Jugendlichen dem bei Erwachsenen. Erbrechen trat bei den pädiatrischen Patienten häufiger auf. Arzneimittelbedingte Nebenwirkungen waren in der Studie APV20003 (57 %) mit einmal täglicher Einnahme von Fosamprenavir/Ritonavir häufiger als in der Studie APV29005 (33 %) mit zweimal täglicher Einnahme von Fosamprenavir/Ritonavir.

Aus den Analysen der 48-Wochen-Daten aus Studie APV29005 oder APV20002, bei denen 54 Patienten im Alter von 4 Wochen bis < 2 Jahren zweimal täglich Fosamprenavir/Ritonavir zusammen mit einer Basistherapie von nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und 5 Patienten nur Einzeldosen von Fosamprenavir mit oder ohne Ritonavir erhalten hatten, ergaben sich keine neuen Sicherheitsbedenken.

Hämophilie-Patienten: Bei hämophilen Patienten liegen Berichte über vermehrte spontane Blutungen unter antiretroviraler Therapie einschließlich Proteasehemmern vor (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist kein Antidot für Telzir bekannt. Es ist nicht bekannt, ob Amprenavir durch Peritonealdialyse oder durch Hämodialyse eliminiert werden kann. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Intoxikation (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten, wenn erforderlich, sind notwendige unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Virustatika zur systemischen Anwendung, Proteasehemmer, ATC-Code: J05AE07

Wirkmechanismus

Die *in vitro* beobachtete antivirale Aktivität von Fosamprenavir beruht auf der Anwesenheit von Spuren an Amprenavir. Amprenavir ist ein kompetitiver Hemmer der HIV-1-Protease. Amprenavir bindet an das aktive Zentrum der HIV-1-Protease und verhindert dadurch die Prozessierung viraler gag- und gag-pol-Polypeptidvorstufen mit der Folge einer Bildung unreifer, nicht infektiöser Viruspartikel.

Die Gabe von 700 mg Fosamprenavir zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich führt zu Amprenavir-Plasmaspiegeln (Daten aus der Studie APV30003 bei antiretroviral vorbehandelten Patienten), die zu um den proteingebundenen Anteil korrigierten medianen C_{min}/IC_{50} - und C_{min}/IC_{95} -Verhältnissen von 21,7 (Schwankungsbreite 1,19 bis 240), beziehungsweise von 3,21 (Schwankungsbreite 0,26 bis 30,0) führen.

Antiretrovirale Aktivität *in vitro*

Die antivirale Aktivität von Amprenavir *in vitro* gegen HIV-1 IIIB wurde sowohl an akut und chronisch infizierten lymphoblastischen Zelllinien (MT-4, CEM-CCRF, H9) wie auch an peripheren Blutlymphozyten untersucht. Die 50%ige Hemmkonzentration (IC_{50}) von Amprenavir liegt im Bereich von 0,012 bis 0,08 μM bei akut infizierten Zellen und beträgt 0,41 μM bei chronisch infizierten Zellen (1 $\mu M = 0,50 \mu g/ml$). Der Zusammenhang zwischen der Aktivität von Amprenavir gegen HIV-1 *in vitro* und der Hemmung der HIV-1-Replikation beim Menschen ist noch nicht definiert.

Resistenz

In vivo

- a) Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten oder mit Proteasehemmern nicht vorbehandelte Patienten

Während der Amprenavir/Fosamprenavir-Entwicklungsprogramme wurden verschiedene Behandlungsschemata mit und ohne einer zusätzlichen Gabe von Ritonavir bewertet. Die Auswertung der Proben der Patienten, bei denen ein virologisches Versagen auftrat, ergab vier Hauptresistenzpfade: V32I + I47V, I50V, I54L/M und I84V. Zusätzlich beobachtete Mutationen, die zur Resistenz beitragen könnten, waren: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V und I93L.

Bei der Behandlung antiretroviral nicht vorbehandelter erwachsener Patienten mit den derzeit zugelassenen Fosamprenavir/Ritonavir-Dosierungen wurden - wie bei anderen Ritonavir geboosterten Behandlungsschemata mit Proteaseinhibitoren - die beschriebenen Mutationen nur selten beobachtet. Bei sechzehn von 434 antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten, die 700 mg Fosamprenavir mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich in der Studie ESS100732 erhalten haben, trat ein virologisches Versagen bis Woche 48 auf, wobei 14 Isolate genotypisch untersucht werden konnten. Drei von 14 Isolaten hatten Protease-Resistenz-Mutationen. Eine Resistenz-Mutation wurde in jedem der 3 Isolate beobachtet: K20K/R, I54I/L bzw. I93I/L.

Bei 81 mit Proteasehemmern nicht vorbehandelten pädiatrischen Patienten, die mit Fosamprenavir/Ritonavir-basierten Regimen behandelt wurden, trat in den Studien APV29005 während 48 Wochen und APV20003 bis zur Woche 108 bei 15 Patienten ein Protokoll-definiertes virologisches Versagen auf. Bei 2 Patienten wurden unter der Behandlung Viren mit Haupt- oder

APV-assoziierten Proteasemutationen selektiert. Die Resistenzmuster ähnelten denen bei Erwachsenen.

b) Mit Proteasehemmern vorbehandelte Patienten

Amprenavir

In der Studie PRO30017 (600 mg Amprenavir/100 mg Ritonavir zweimal täglich in den Teilstudien A und B mit je 80 bzw. 37 Patienten) an mit Proteasehemmern vorbehandelten erwachsenen Patienten traten bei Patienten mit virologischem Versagen die folgenden Protease-Mutationen auf: 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 und I93L/M.

Fosamprenavir

In der Studie APV30003 und ihrer Verlängerung APV30005 (700 mg Fosamprenavir/100 mg Ritonavir zweimal täglich: n=107) an mit Proteasehemmern vorbehandelten erwachsenen Patienten traten bei Patienten mit virologischem Versagen über 96 Wochen die folgenden Protease-Mutationen auf: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V und L90M.

Bei 77 mit Proteasehemmern vorbehandelten pädiatrischen Patienten, die mit Fosamprenavir/Ritonavir-basierten Regimen behandelt wurden, trat in den Studien APV29005 über 48 Wochen und APV20003 bis Woche 108 bei 43 Patienten ein Protokoll-definiertes virologisches Versagen auf. Unter der Behandlung selektierte Haupt- oder APV-assoziierte Proteasemutationen wurden bei 1 Patienten in der Studie APV29005 und bei 6 Patienten in der Studie APV20003 nachgewiesen. Die Resistenzmuster ähnelten denen bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Erwachsenen, die mit Fosamprenavir/Ritonavir behandelt wurden.

Antivirale Aktivität entsprechend der genotypischen/phänotypischen Resistenz

Genotypische Resistenztestung

Genotypische Interpretationssysteme können zur Abschätzung der Aktivität von Amprenavir/Ritonavir oder Fosamprenavir/Ritonavir bei Patienten mit Proteasehemmer-resistenten Isolaten angewendet werden. Der derzeitige (Juli 2006) ANRS-AC-11-Algorithmus für Fosamprenavir/Ritonavir definiert Resistenz als das Vorhandensein der Mutationen V32I + 147A/V oder I50V oder mindestens 4 der folgenden Mutationen L10F/I, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V und L90M in Verbindung mit einer gesteigerten phänotypischen Resistenz auf Fosamprenavir mit Ritonavir sowie einer verringerten Wahrscheinlichkeit eines virologischen Ansprechens (Resistenz). Die Schlussfolgerungen hinsichtlich der Relevanz bestimmter Mutationen oder Mutationsmuster können Änderungen durch zusätzliche Daten unterliegen, und es wird empfohlen, immer die aktuellen Interpretationssysteme zur Analyse der Ergebnisse von Resistenztests heranzuziehen.

Phänotypische Resistenztestung

Klinisch validierte phänotypische Interpretationssysteme können in Verbindung mit den genotypischen Daten zur Abschätzung der Aktivität von Amprenavir/Ritonavir oder Fosamprenavir/Ritonavir bei Patienten mit Proteasehemmer-resistenten Isolaten angewendet werden. Firmen, die diagnostische Resistenztests vertreiben, haben klinisch-phänotypische Cut-offs (Trennpunkte) für FPV/RTV entwickelt, die zur Interpretation von Ergebnissen eines Resistenztests angewendet werden können.

Klinische Erfahrungen

Die klinische Erfahrung mit Fosamprenavir, geboostert mit Ritonavir, basiert hauptsächlich auf zwei offenen Studien, eine wurde an antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten durchgeführt (Studie ESS100732), und eine Studie an antiretroviral vorbehandelten Patienten (Studie APV30003). In beiden Studien wurde Fosamprenavir/Ritonavir mit Lopinavir/Ritonavir verglichen.

Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten

In einer randomisierten offenen Studie (ESS100732 - KLEAN) an antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten zeigte Fosamprenavir (700 mg), zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg) gegeben, in einem zweimal täglichen Behandlungsschema mit einer fixen Kombination aus Abacavir/Lamivudin (600 mg/300 mg) einmal täglich eine vergleichbare Wirksamkeit über 48 Wochen zu Lopinavir/Ritonavir (400 mg/100 mg) zweimal täglich in Kombination mit Abacavir/Lamivudin (600 mg/300 mg einmal täglich).

Bezogen auf den Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA-Plasmaspiegeln <400 Kopien/ml nach 48 Wochen (primärer Endpunkt) wurde die Nicht-Unterlegenheit von Fosamprenavir/Ritonavir gegenüber Lopinavir/Ritonavir gezeigt. Es wurde die Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens (TLOVR) in der ITT(E)-Population analysiert; der Anteil an Patienten mit <400 Kopien/ml betrug 73 % (315/434) im Fosamprenavir/Ritonavir-Arm, verglichen mit 71 % (317/444) der Patienten, die Lopinavir/Ritonavir erhalten hatten, bei einem 95 %-Konfidenzintervall der Differenz von [-4,84 %, 7,05 %].

Die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse der Subgruppen sind in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

**Tabelle 1 Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse der Studie ESS100732 in Woche 48
(antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten)**

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n=434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)
ITT-(E [Wirksamkeit])- Population TLOVR-Analyse	Anteil mit < 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml	
Alle Patienten	72,5 %	71,4 %
Ausgangswert HIV-1 RNA < 100.000 Kopien/ml	69,5 % (n=197)	69,4 % (n=209)
Ausgangswert HIV-1 RNA ≥ 100.000 Kopien/ml	75,1 % (n=237)	73,2 % (n=235)
	Anteil mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml	
Alle Patienten	66 %	65 %
Ausgangswert HIV-1 RNA < 100.000 Kopien/ml	67 % (n=197)	64 % (n=209)
Ausgangswert HIV-1 RNA ≥ 100.000 Kopien/ml	65 % (n=237)	66 % (n=235)
	Mediane Änderung der CD4-Zellen zum Ausgangswert (Zellen/µl)	
ITT(E)-Analyse, beobachtet	176 (n=323)	191 (n=336)

Nach Abschluss der 48-wöchigen Behandlung waren die Patienten in den europäischen und kanadischen Zentren berechtigt, an einer Verlängerung der Studie bis zur Woche 144 unter Beibehaltung ihres Behandlungsschemas entsprechend der ursprünglichen Randomisierung teilzunehmen. Nur 22 % der ursprünglichen Population der KLEAN-Studie wurden in die Studienverlängerung übernommen.

Die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse sind in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

Tabelle 2 Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse der Erweiterungsphase der Studie ESS100732 in den Wochen 96 und 144 (antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n=105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)
ITT (Ext)-Population TLOVR-Analyse	Anteil mit < 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml	
Woche 96	93 %	87 %
Woche 144	83 %	70 %
	Anteil mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml	
Woche 96	85 %	75 %
Woche 144	73 %	60 %
ITT (Ext)-Analyse, beobachtet	Mediane Änderung der CD4-Zellen zum Ausgangswert (Zellen/ μ l)	
Woche 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Woche 144	300 (n=87)	335 (n=66)

Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten

In einer randomisierten offenen Studie (APV30003) bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten nach virologischem Versagen (bis zu zwei PI) konnte eine Nicht-Unterlegenheit der Kombination von Fosamprenavir mit Ritonavir (700 mg/100 mg zweimal täglich oder 1400 mg/200 mg einmal täglich) gegenüber Lopinavir/Ritonavir hinsichtlich viraler Suppression, gemessen anhand der durchschnittlichen Fläche unter der Kurve abzüglich des Ausgangswerts (AAUCMB) für die HIV-1-RNA-Konzentration im Plasma, über 48 Wochen (der primäre Endpunkt) nicht gezeigt werden. Wie oben beschrieben, begünstigten die Ergebnisse den Lopinavir/Ritonavir-Arm.

Alle Patienten in dieser Studie hatten zuvor ein Therapieversagen unter vorheriger Proteasehemmerhaltiger Kombinationsbehandlung gezeigt (wie folgt definiert: kein Abfall der HIV-1-RNA-Konzentration im Plasma unter 1.000 Kopien/ml über mindestens 12 aufeinander folgende Behandlungswochen oder anfängliche Suppression der HIV-1-RNA und nachfolgender Anstieg auf \geq 1.000 Kopien/ml). Nur 65 % der Patienten erhielten jedoch eine PI-basierende Behandlung zu Studienbeginn.

Die rekrutierte Patientengruppe bestand hauptsächlich aus antiretroviral mäßig vorbehandelten Patienten. Die mediane Dauer der vorhergehenden Exposition gegenüber NRTI betrug 257 Wochen für Patienten, die Fosamprenavir mit Ritonavir zweimal täglich erhielten (79 % erhielten vorher \geq 3 NRTI), und 210 Wochen für Patienten, die Lopinavir/Ritonavir erhielten (64 % erhielten vorher \geq 3 NRTI). Die mediane Dauer der früheren Exposition gegenüber Proteasehemmern betrug 149 Wochen bei Patienten, die Fosamprenavir mit Ritonavir zweimal täglich erhielten (49 % erhielten vorher \geq 2 PI), und 130 Wochen bei Patienten, die Lopinavir/Ritonavir erhielten (40 % erhielten vorher \geq 2 PI).

Die mittleren AAUCMB-Werte (\log_{10} c/ml) in der ITT(E)-Population (Beobachtungsanalyse) nach 48 Wochen (primärer Endpunkt) und andere Ergebnisse zur Wirksamkeit, nach Subgruppen aufgeteilt, sind in der folgenden Tabelle beschrieben:

Tabelle 3 Wirksamkeitsergebnisse in Woche 48 bei der ITT(E [Wirksamkeit])-Population der Studie APV30003 (antiretroviral vorbehandelte Patienten)

	FPV/RTV BID (N=107)	LPV/RTV BID (N=103)
AAUCMB-Analyse, beobachtet	Mittel (n)	Mittel (n)
Alle Patienten	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1.000 – 10.000 Kopien/ml	1,53 (41)	-1,43 (43)
> 10.000 – 100.000 Kopien/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
> 100.000 Kopien/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV BID versus LPV/RTV BID	Mittlere Differenz AAUCMB (97,5 % KI)	
Alle Patienten	0,244 (-0,047; 0,536)	
1.000 – 10.000 Kopien/ml	-0,104 (-0,550; 0,342)	
> 10.000 – 100.000 Kopien/ml	0,216 (-0,213; 0,664)	
> 100.000 Kopien/ml	1,232 (0,512; 1,952)	
AAUCMB-Analyse, beobachtet	Mittelwert (n)	Mittelwert (n)
Alle Patienten	-1,53 (105)	-1,76 (103)
CD4-Zellzahl < 50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥ 50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
< 200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥ 200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
GSS des OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Alle Patienten, RD=F-Analyse²	n (%)	n (%)
Patienten (%) mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma	49 (46 %)	52 (50 %)
Patienten (%) mit < 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma	62 (58 %)	63 (61 %)

Patienten (%) mit einer Änderung von > 1 log₁₀ HIV-1 RNA im Plasma zum Ausgangswert	62 (58 %)	71 (69 %)
Änderung der CD4-Zellzahl zum Ausgangswert (Zellen/μl)	Median (n)	Median (n)
Alle Patienten	81 (79)	91 (85)

Legende: ¹GSS to OBT: Genotypischer Sensitivitätsscore in Bezug auf die optimierte Basistherapie. ²RD=F: „Rebound or discontinuation equal failure“-Analyse, die äquivalent zu TLOVR ist. FPV/RTV BID – Fosamprenavir mit Ritonavir zweimal täglich, LPV/RTV BID – Lopinavir / Ritonavir zweimal täglich.

Tabelle 4 AAUCMB-Werte in Woche 48 anhand des genotypischen Sensitivitätsscores in Bezug auf die optimierte Basistherapie und die Ausgangsresistenz auf FPV/RTV

	AAUCMB in Woche 48		
	(n)		
Genotypischer Sensitivitätsscore in Bezug auf die optimierte Basistherapie	Alle Patienten	Empfindlich gegen FPV/RTV Abweichungen von < 4 Mutationen im Vergleich zum Score	FPV/RTV-resistent ≥ 4 Mutationen im Vergleich zum Score
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Alle Patienten	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Wie in der Tabelle oben beschrieben, hatten nach ANRS-Einteilung nur 16 Patienten zu Beginn der Studie FPV/RTV resistente Viren. Weitergehende GSS-Subgruppenanalysen aus dieser kleinen Anzahl Daten sind daher mit Vorsicht zu interpretieren.

Es liegen keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung zur Anwendung von Fosamprenavir mit Ritonavir bei stark vorbehandelten Patienten vor.

Kinder und jugendliche Patienten über 6 Jahre

Die Fosamprenavir Tabletten und die Suspension zum Einnehmen zusammen mit Ritonavir wurden in Kombination mit NRTIs bei mit Proteasehemmern nicht vorbehandelten und vorbehandelten Kindern und jugendlichen Patienten geprüft. Der Nutzen für diese Altersgruppe wurde hauptsächlich abgeleitet aus der Studie APV29005, einer offenen 48-Wochen-Studie zur Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften, der Sicherheit und der antiviralen Aktivität von Fosamprenavir mit Ritonavir zweimal täglich bei mit HIV-1-Proteasehemmern nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren. Die Ergebnisse nach 48 Wochen sind nachfolgend dargestellt.

In die Studie APV29005 wurden 30 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (die Mehrheit davon wurde mit Fosamprenavir/Ritonavir 18/3 mg/kg zweimal täglich oder dem Dosierungsschema für die Tabletten bei Erwachsenen behandelt) und 40 Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren (die Mehrheit

davon wurde mit dem Dosierungsschema für die Tabletten bei Erwachsenen behandelt) eingeschlossen.

Tabelle 5 Studie APV29005: Baseline Charakteristika und Wirksamkeitsergebnisse zur Woche 48 in der ITT(E)-Population

	Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren N=30	Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren N=40
Baseline Charakteristika		
ART/PI-Status, n (%)		
nicht ART-vorbehandelt	2 (7)	14 (35)
ART-vorbehandelt, nicht mit PI vorbehandelt	8 (27)	12 (30)
PI vorbehandelt	20 (67)	14 (35)
Mediane Dauer der Vorbehandlung, Wochen		
NRTI	386	409
PI	253	209
Mediane Plasma-HIV-1-RNA, log ₁₀ Kopien/ml	4,6 (n=29)	4,7
> 100.000 Kopien/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Mediane CD4-Zellen/μl	470	250
CD4-Zellzahl < 350 Zellen/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse		
Patienten mit Plasma-HIV-1-RNA < 400 Kopien/ml, Snapshot-Analyse	16 (53 %)	25 (63 %)
Mediane Änderung der CD4-Zellen zum Ausgangswert (Zellen/μl), observed analysis	210 (n=21)	140 (n=35)

Diese Daten wurden durch die unterstützende Studie APV20003 bestätigt, in der jedoch ein anderes Dosisschema als in der Studie APV29005 angewendet wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Fosamprenavir vor Erreichen der systemischen Zirkulation rasch und nahezu vollständig zu Amprenavir und anorganischem Phosphat verstoffwechselt. Die Umwandlung von Fosamprenavir zu Amprenavir scheint hauptsächlich im Darmepithel zu erfolgen.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Amprenavir nach gemeinsamer Anwendung von Telzir mit Ritonavir wurden bei gesunden Freiwilligen und mit HIV infizierten Patienten untersucht, wesentliche Unterschiede zwischen diesen Gruppen wurden nicht gefunden.

Die Telzir-Formulierungen Filmtabletten und Suspension zum Einnehmen, beide nüchtern gegeben, zeigten äquivalente AUC_∞-Werte von Amprenavir im Plasma, die Telzir-Formulierung Suspension zum Einnehmen zeigte eine um 14 % höhere C_{max} von Amprenavir im Plasma im Vergleich zur oralen Tablettenformulierung.

Resorption

Nach Einmalgabe von Fosamprenavir werden maximale Plasmakonzentrationen ungefähr 2 Stunden nach der Einnahme beobachtet. Die AUC-Werte von Fosamprenavir liegen im Allgemeinen bei weniger als 1 % der für Amprenavir beobachteten Werte. Die absolute Bioverfügbarkeit von Fosamprenavir beim Menschen ist nicht bekannt.

Nach mehrfacher oraler Gabe äquivalenter Fosamprenavir- und Amprenavir-Dosen wurden vergleichbare AUC-Werte beobachtet; nach Gabe von Fosamprenavir lagen jedoch die C_{max}-Werte um ungefähr 30 % niedriger und die C_{min}-Werte um ungefähr 28 % höher.

Die gemeinsame Gabe von Ritonavir mit Fosamprenavir erhöht die AUC von Amprenavir im Plasma um ungefähr das 2-Fache und $C_{\tau,ss}$ um das 4- bis 6-Fache im Vergleich zu den Werten nach alleiniger Gabe von Fosamprenavir.

Nach mehrfacher oraler Gabe von 700 mg Fosamprenavir mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich wurde Amprenavir rasch resorbiert, die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Amprenavir im Steady-State betrug 6,08 (5,38 bis 6,86) $\mu\text{g/ml}$ im geometrischen Mittel (95 % KI) und wurde ungefähr 1,5 (0,75 bis 5,0) Stunden (t_{max}) nach Gabe erreicht. Im Steady-State betrug die mittlere Trough-Konzentration (C_{min}) von Amprenavir im Plasma 2,12 (1,77 bis 2,54) $\mu\text{g/ml}$, die $AUC_{0-\tau}$ betrug 39,6 (34,5 bis 45,3) $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$.

Die Gabe von Fosamprenavir in der Tablettenformulierung nach einer standardisierten fettreichen Mahlzeit (967 kcal, 67 g Fett, 33 g Protein, 58 g Kohlenhydrate) war mit keinen Veränderungen in der Pharmakokinetik (C_{max} , t_{max} oder AUC) von Amprenavir im Vergleich zur Gabe dieser Formulierung im Nüchternzustand verbunden. Telzir Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Einnahme von Amprenavir zusammen mit Grapefruitsaft war nicht mit signifikanten Veränderungen in der Pharmakokinetik von Amprenavir verbunden.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Amprenavir nach Gabe von Telzir beträgt ungefähr 430 l (6 l/kg bei einem Körpergewicht von 70 kg) und lässt auf ein großes Verteilungsvolumen sowie eine ungehinderte Penetration von Amprenavir aus dem Blutkreislauf in das Gewebe schließen. Dieser Wert wird, wahrscheinlich auf Grund einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Amprenavir, um ungefähr 40 % verringert, wenn Telzir mit Ritonavir gegeben wird.

In *In-vitro*-Studien beträgt die Proteinbindung von Amprenavir ca. 90 %. Amprenavir wird an das alpha-1-Säure-Glykoprotein (AAG) sowie an Albumin gebunden, zeigt aber eine höhere Affinität zu AAG. Es wurde gezeigt, dass die AAG-Konzentrationen im Verlauf der antiretroviralen Therapie abnehmen. Diese Änderung führt zu einer Abnahme der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs im Plasma, wobei die Menge von ungebundenem Amprenavir, das den aktiven Anteil darstellt, wahrscheinlich unverändert bleibt.

Die Penetration von Amprenavir in die zerebrospinale Flüssigkeit ist beim Menschen vernachlässigbar. Amprenavir scheint in die Samenflüssigkeit zu penetrieren, allerdings sind die Konzentrationen in der Samenflüssigkeit geringer als im Plasma.

Biotransformation

Nach oraler Gabe wird Fosamprenavir während der Resorption durch das Darmepithel rasch und beinahe vollständig zu Amprenavir und anorganischem Phosphat hydrolysiert. Amprenavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, nur ca. 1 % der eingenommenen Dosis werden in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Der Abbau über das Enzym Cytochrom-P450 CYP3A4 stellt den Hauptstoffwechselweg dar. Die Verstoffwechslung von Amprenavir wird durch Ritonavir über die Inhibierung von CYP3A4 gehemmt mit der Folge erhöhter Plasmakonzentrationen von Amprenavir. Zusätzlich ist Amprenavir auch ein Hemmstoff des CYP3A4-Enzyms, allerdings in geringerem Ausmaß als Ritonavir. Daher müssen Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren, inhibieren oder ein Substrat für CYP3A4 darstellen, bei gleichzeitiger Gabe von Telzir mit Ritonavir mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Elimination

Nach Einnahme von Telzir beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Amprenavir 7,7 Stunden. Wenn Telzir zusammen mit Ritonavir gegeben wird, wird die Eliminationshalbwertszeit von Amprenavir auf 15 bis 23 Stunden verlängert.

Die Elimination von Amprenavir erfolgt hauptsächlich über den Leberstoffwechsel, weniger als 1 % werden unverändert im Urin ausgeschieden, in den Faeces ist Amprenavir nicht nachweisbar. Ca. 14 % der gegebenen Amprenavir-Dosis werden in Form von Metaboliten mit dem Urin und ca. 75 % mit den Faeces ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Pädiatrie

In einer klinischen Studie zur Pharmakokinetik von Fosamprenavir bei pädiatrischen Patienten erhielten 8 Testpersonen im Alter von 12 bis 18 Jahren die bei Erwachsenen übliche Fosamprenavir-Tablettendosis von 700 mg zweimal täglich (mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich). Im historischen Vergleich zu erwachsenen Patienten, die Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg zweimal täglich erhielten, lagen bei den Testpersonen im Alter von 12 bis 18 Jahren die $AUC_{(0-24)}$ -Werte von APV im Plasma um 20 %, die C_{max} - um 23 % und die C_{min} -Werte um 20 % niedriger. Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren (n=9), die Fosamprenavir/Ritonavir 18/3 mg/kg zweimal täglich erhielten, lagen die $AUC_{(0-24)}$ -Werte um 26 % höher bei ähnlichen Werten für C_{max} und C_{min} im historischen Vergleich zu erwachsenen Patienten, die Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg zweimal täglich erhielten.

APV20002 ist eine offene Phase-II-Studie über 48 Wochen zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antiviralen Aktivität von Fosamprenavir mit und ohne Ritonavir bei pädiatrischen Testpersonen im Alter von 4 Wochen bis zu < 2 Jahren. Im historischen Vergleich zu erwachsenen Patienten, die Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg zweimal täglich erhielten, wurde bei einer Untergruppe von 5 Testpersonen im Alter von 6 bis < 24 Monaten, die Fosamprenavir/Ritonavir 45/7 mg/kg zweimal täglich erhielten, gezeigt, dass trotz eines ungefähr fünffachen Anstiegs der Dosen von Fosamprenavir/Ritonavir, bezogen auf mg/kg-Basis, die $AUC_{(0-\tau)}$ von Fosamprenavir im Plasma um ungefähr 48 %, C_{max} um 26 % und C_{τ} um 29 % bei den pädiatrischen Testpersonen niedriger lagen. Daher können für sehr kleine Kinder (Kinder < 2 Jahre) keine Dosisempfehlungen gegeben werden, auch wird Telzir mit Ritonavir nicht für diese Patientengruppe empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir wurde bei Patienten über 65 Jahren nicht untersucht.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurden nicht speziell untersucht. Weniger als 1 % der therapeutischen Dosis von Amprenavir wird unverändert im Urin ausgeschieden. Auch ist die renale Clearance von Ritonavir vernachlässigbar, daher dürfte die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Elimination von Amprenavir und Ritonavir gering sein.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Fosamprenavir wird beim Menschen zu Amprenavir umgewandelt. Der Hauptweg der Elimination von Amprenavir und Ritonavir führt über den Leberstoffwechsel.

Die Pharmakokinetik von Amprenavir im Plasma wurde in einer Studie mit wiederholter Anwendung über 14 Tage bei HIV-1-infizierten Erwachsenen mit leichter, mittelgradiger oder schwerer

Leberfunktionsstörung untersucht, die Fosamprenavir mit Ritonavir erhielten, im Vergleich zu „gematchten“ Kontrollpatienten mit normaler Leberfunktion.

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score 5-6) führte das Dosisschema von 700 mg Fosamprenavir zweimal täglich mit einer verminderten Dosierungsfrequenz von 100 mg Ritonavir einmal täglich zu leicht erhöhten C_{max} - (17 %) und $AUC_{(0-12)}$ -Werten (22 %), vergleichbaren Gesamt- C_{12} -Werten von Amprenavir und ungefähr 117 % höheren C_{12} -Werten von ungebundenem Amprenavir im Plasma im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion, die das Standard-Dosisschema von 700 mg Fosamprenavir/100 mg Ritonavir zweimal täglich erhielten.

Bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score 7-9) wird erwartet, dass die reduzierte Dosis von 450 mg Fosamprenavir zweimal täglich mit einer verminderten Dosierungsfrequenz von 100 mg Ritonavir einmal täglich zu vergleichbaren C_{max} - und $AUC_{(0-12)}$ -Werten, aber zu ungefähr 35 % niedrigeren Gesamt- C_{12} -Werten von Amprenavir und ungefähr 88 % höheren C_{12} -Werten von ungebundenem Amprenavir im Plasma führt im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion, die das Standard-Dosisschema von 700 mg Fosamprenavir/ 100 mg Ritonavir zweimal täglich erhalten. Die prognostizierten Expositionen basieren auf einer Extrapolation der Daten, die nach Anwendung von 300 mg Fosamprenavir zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung beobachtet wurden.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score 10-13) führte eine reduzierte Dosis von 300 mg Fosamprenavir zweimal täglich mit einer verminderten Dosierungsfrequenz von 100 mg Ritonavir einmal täglich zu 19 % niedrigeren C_{max} -Werten, 23 % niedrigeren $AUC_{(0-12)}$ -Werten und 38 % niedrigeren C_{12} -Werten, aber zu vergleichbaren C_{12} -Werten von Amprenavir und von ungebundenem Amprenavir im Plasma im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion, die das Standard-Dosisschema von 700 mg Fosamprenavir/100 mg Ritonavir zweimal täglich erhalten haben. Trotz der verminderten Dosierungsfrequenz von Ritonavir hatten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung 64 % höhere C_{max} -Werte, 40 % höhere $AUC_{(0-24)}$ -Werte und 38 % höhere C_{12} -Werte von Ritonavir im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion, die das Standard-Dosisschema von 700 mg Fosamprenavir/100 mg Ritonavir zweimal täglich erhalten haben.

Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir wurde im Allgemeinen von Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung gut vertragen, auch zeigten diese Dosierungsschemata ein vergleichbares Profil hinsichtlich Nebenwirkungen und klinischen Laborwerten wie in früheren Studien an HIV-1-infizierten Patienten mit normaler Leberfunktion.

Schwangerschaft

Die Pharmakokinetik von Amprenavir (APV) wurde bei Schwangeren untersucht, die FPV/RTV 700/100 mg zweimal täglich während des zweiten Trimesters (n = 6), des dritten Trimesters (n = 9) und nach der Geburt erhielten. Die APV-Exposition war während der Schwangerschaft 25 % bis 35 % niedriger. Der geometrische APV-Mittelwert (95 % KI) und die APV- C_{tau} -Werte betragen 1,31 (0,97; 1,77) $\mu\text{g/ml}$ für das zweite Trimester, 1,34 (0,95; 1,89) $\mu\text{g/ml}$ für das dritte Trimester bzw. 2,03 (1,46; 2,83) $\mu\text{g/ml}$ nach der Geburt und lagen innerhalb des Wertebereichs von nicht schwangeren Patientinnen, die dieselben FPV/RTV-enthaltenden Therapien erhielten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität war der von Amprenavir ähnlich und trat bei Amprenavir-Plasmaspiegeln auf, die unterhalb der Humanexposition lagen, die nach Behandlung mit Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir in den empfohlenen Dosierungen erreicht werden.

In Studien mit wiederholter Anwendung an ausgewachsenen Ratten und Hunden induzierte Fosamprenavir Anzeichen gastrointestinaler Störungen (Speichelfluss, Erbrechen und weiche bis wässrige Stühle) und hepatische Veränderungen (erhöhte Lebergewichte, erhöhte Aktivität von Leberenzymen im Serum und mikroskopische Veränderungen einschließlich hepatischer Nekrose).

Wenn juvenile Tiere wie erwachsene Tiere behandelt wurden, trat keine verstärkte Toxizität auf, allerdings zeigen die Daten einen steileren Dosis-Wirkungs-Anstieg.

In Studien zur Reproduktionstoxizität mit Fosamprenavir bei Ratten wurde kein Einfluss auf die männliche Fertilität beobachtet. Bei trächtigen weiblichen Tieren ergab sich mit der hohen Dosis, vermutlich aufgrund einer Reduktion der Zahl der ovariellen Gelbkörper und der Implantationen, eine Verringerung der Uterusgewichte (0 bis 16 %). Bei trächtigen Ratten und Kaninchen wurden keine schwerwiegenden Wirkungen auf die embryo-fetale Entwicklung beobachtet. Jedoch war die Zahl der Aborte erhöht. Bei Kaninchen lag die systemische Exposition in der Hochdosisgruppe bei nur dem 0,3-Fachen der menschlichen Exposition nach Gabe der maximalen klinischen Dosis, daher konnten toxische Effekte von Fosamprenavir auf die Entwicklung nicht vollständig bestimmt werden. Bei prä- und postnatal gegenüber Fosamprenavir exponierten Ratten zeigten die Jungtiere eine eingeschränkte physische und funktionelle Entwicklung und ein verringertes Wachstum. Die Überlebensrate der Jungtiere war verringert. Ferner wurden eine verringerte Zahl von Implantationsstellen pro Wurf und eine Verlängerung der Gestation nach der Paarung der Jungtiere nach Erreichen der Geschlechtsreife gesehen.

In einer Standardbatterie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen war Fosamprenavir weder mutagen noch genotoxisch. In Langzeitstudien zur Kanzerogenität mit Fosamprenavir an Ratten und Mäusen traten bei Mäusen vermehrt hepatozelluläre Adenome und Karzinome beim 0,1- bis 0,3-Fachen der Exposition beim Menschen nach zweimal täglicher Gabe von 700 mg Fosamprenavir mit 100 mg Ritonavir auf. Bei Ratten traten vermehrt hepatozelluläre Adenome und Follikelzellkarzinome der Schilddrüse beim 0,3- bis 0,6-Fachen der Exposition beim Menschen nach zweimal täglicher Gabe von 700 mg Fosamprenavir mit 100 mg Ritonavir auf. Die Relevanz dieser hepatozellulären Befunde bei Nagetieren für den Menschen ist unklar; es gibt jedoch keinen Anhaltspunkt aus klinischen Studien oder der therapeutischen Anwendung für eine klinische Relevanz dieser Befunde. Studien an der Ratte nach wiederholter Verabreichung von Fosamprenavir zeigten, dass Leberenzyme induziert wurden. Durch die Induktion von Leberenzymen werden Ratten für Schilddrüsentumore prädisponiert. Das Potential für Schilddrüsentumore wird als speziesspezifisch angesehen. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt. Nur bei Ratten war ein Anstieg interstitieller Hyperplasien bei männlichen Tieren nach dem 0,5-Fachen der Exposition beim Menschen und ein Anstieg endometrialer uteriner Adenokarzinome bei weiblichen Tieren nach dem 1,1-Fachen der Exposition beim Menschen zu beobachten. Die Inzidenz endometrialer Adenokarzinome war im Vergleich zu den Kontrollgruppen leicht erhöht, jedoch nicht außerhalb der historischen Spontanraten für weibliche Tiere. Die Relevanz dieser endometrialen uterinen Adenokarzinome für den Menschen ist unklar; es gibt jedoch keinen Anhaltspunkt aus klinischen Studien oder der therapeutischen Anwendung für eine klinische Relevanz dieser Befunde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Povidon (K30)
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenfilmüberzug:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Triacetin
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit einem kindergesicherten Polypropylen-Verschluss, die 60 Filmtabletten enthalten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/04/282/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Juli 2004
Datum der Verlängerung der Zulassung: 15. Mai 2009

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der Suspension zum Einnehmen enthält 50 mg Fosamprenavir als Fosamprenavir-Calcium (entsprechend etwa 43 mg Amprenavir).

Sonstige Bestandteile:

Methyl-4-hydroxybenzoat (E218)	1,5 mg/ml
Propyl-4-hydroxybenzoat (E216)	0,2 mg/ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Die Farbe der Suspension ist weiß bis gebrochen weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt.

Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt.

Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht.

Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Telzir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Telzir darf nur zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir zur pharmakokinetischen Boosterung von Amprenavir und in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegeben werden. Daher muss die Fachinformation zu Ritonavir vor Beginn der Behandlung mit Telzir herangezogen werden.

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt.

Fosamprenavir ist eine Vorstufe von Amprenavir und darf nicht gleichzeitig mit anderen Amprenavir enthaltenden Arzneimitteln gegeben werden.

Allen Patienten sollte verdeutlicht werden, wie wichtig die vollständige Befolgung des empfohlenen Dosierungsplans ist.

Bei Überschreitung der unten beschriebenen empfohlenen Dosierungen von Telzir mit Ritonavir ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Telzir Suspension wird eingenommen.

Die Flasche 20 Sekunden lang vor Entnahme der ersten Dosis und 5 Sekunden lang vor jeder weiteren Dosisentnahme kräftig schütteln.

Telzir ist auch in Form von 700 mg Filmtabletten erhältlich.

Erwachsene

Bei Erwachsenen **sollte** die Suspension zum Einnehmen **ohne** eine Mahlzeit und auf nüchternen Magen eingenommen werden.

Siehe bitte nachfolgende Tabelle bezüglich der Dosierungsempfehlungen für Erwachsene.

Kinder und Jugendliche (ab 6 Jahren)

Bei Kindern und Jugendlichen **sollte** die Suspension zum Einnehmen **mit** einer Mahlzeit eingenommen werden, um den Geschmack und die Compliance zu verbessern (siehe Abschnitt 5.2).

Die Telzir Suspension zum Einnehmen wird zur genauesten Dosierung bei Kindern auf Basis des Körpergewichts empfohlen.

Siehe bitte nachfolgende Tabelle bezüglich der Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche.

Für Kinder unter 25 kg können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Kinder unter 6 Jahren

Telzir mit Ritonavir wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Pharmakokinetik, zur Unbedenklichkeit und zum antiviralen Ansprechen (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierungsempfehlungen für Telzir mit Ritonavir

Alter	Körpergewicht	Telzir-Dosis (ZWEIMAL TÄGLICH)	Ritonavir-Dosis (ZWEIMAL TÄGLICH)
Erwachsene (≥18 Jahre)		Tablette oder Suspension zum Einnehmen 700 mg (1 Tablette oder 14 ml Suspension) Die Suspension zum Einnehmen sollte ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.	Kapsel oder Lösung 100 mg
6-17 Jahre	≥39 kg	Tablette oder Suspension zum Einnehmen 700 mg (1 Tablette oder 14 ml Suspension) Die Suspension zum Einnehmen sollte mit einer Mahlzeit eingenommen werden.	Kapsel oder Lösung 100 mg
	33-38 kg	Suspension zum Einnehmen 18 mg/kg (0,36 ml/kg); maximal 700 mg oder 14 ml Die Suspension zum Einnehmen sollte mit einer Mahlzeit eingenommen werden.	Kapsel oder Lösung 100 mg
	25-32 kg	Suspension zum Einnehmen 18 mg/kg (0,36 ml/kg) Die Suspension zum Einnehmen sollte mit einer Mahlzeit eingenommen werden.	Lösung 3 mg/kg
	<25 kg	Keine Dosierungsempfehlungen	
<6 Jahre		Nicht empfohlen	

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Die Pharmakokinetik von Fosamprenavir wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2); daher können keine Empfehlungen für diese Patientengruppe gegeben werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht für notwendig erachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Für Erwachsene mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score: 5-6) beträgt die empfohlene Dosis 700 mg Fosamprenavir zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir **einmal** täglich.

Für Erwachsene mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score: 7-9) beträgt die empfohlene Dosis 450 mg Fosamprenavir (entsprechend 9 ml Telzir Suspension zum Einnehmen) zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir **einmal** täglich. Diese Dosisanpassung wurde nicht in einer klinischen Prüfung ermittelt, sondern wurde durch Extrapolation abgeleitet (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Erwachsenen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score: 10-15) sollte Fosamprenavir mit Vorsicht und in einer reduzierten Dosis von 300 mg Fosamprenavir zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir **einmal** täglich angewendet werden.

Auch nach diesen Dosisanpassungen für Erwachsene mit Leberfunktionsstörungen können als Folge erhöhter Variabilität zwischen den Patienten (siehe Abschnitt 5.2) bei einigen Patienten höhere oder niedrigere Amprenavir- und/oder Ritonavir-Plasmakonzentrationen als erwartet im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion auftreten; daher ist es geboten, die Sicherheit und das virologische Ansprechen engmaschig zu überwachen.

Diese Patientengruppe **sollte** die Suspension zum Einnehmen **ohne** eine Mahlzeit und auf nüchternen Magen einnehmen.

Für Kinder und Jugendliche mit Leberfunktionsstörung kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden, da keine Studien in diesen Altersgruppen durchgeführt wurden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Fosamprenavir, Amprenavir oder Ritonavir oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Telzir darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und außerdem Substrate des Cytochrom P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) darstellen, z. B. Alfuzosin, Amiodaron, Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Dihydroergotamin, Ergotamin, Pimozid, Quetiapin, Chinidin, Terfenadin, orales Midazolam (zu Vorsichtsmaßnahmen bei parenteral verabreichtem Midazolam siehe Abschnitt 4.5), orales Triazolam, Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (zur Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit erektiler Dysfunktion siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Paritaprevir und Fosamprenavir/Ritonavir (FPV/RTV) ist aufgrund des erwarteten Anstiegs des Paritaprevirspiegels und der fehlenden klinischen Daten zur Abschätzung des Ausmaßes dieses Anstiegs kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Telzir mit Simvastatin oder Lovastatin ist wegen erhöhter Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin kontraindiziert, da das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

Telzir mit Ritonavir darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und außerdem von der Verstoffwechslung über CYP2D6 abhängig sind, z. B. Flecainid und Propafenon (siehe Abschnitt 4.5).

Die kombinierte Anwendung von Rifampicin zusammen mit Telzir und niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, dürfen aufgrund des Risikos reduzierter Plasmakonzentrationen und einer verminderten therapeutischen Wirkung von Amprenavir während der Einnahme von Telzir nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Telzir oder jede andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können.

Fosamprenavir enthält eine Sulfonamid-Gruppe. Das Potenzial für eine Kreuzallergie zwischen Arzneimitteln der Sulfonamidklasse und Fosamprenavir ist nicht bekannt. In den Zulassungsstudien mit Telzir wurden nach Gabe von Fosamprenavir mit Ritonavir keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von Hautausschlägen bei Patienten mit einer Sulfonamidallergie in der Vorgeschichte gefunden im Vergleich zu den Patienten ohne Sulfonamidallergie. Telzir sollte dennoch bei Patienten mit bekannter Sulfonamidallergie mit Vorsicht angewendet werden.

Die Telzir Suspension zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat. Diese Substanzen können eine Überempfindlichkeitsreaktion hervorrufen. Diese Reaktion kann auch als Spätreaktion auftreten.

Die gemeinsame Anwendung von 700 mg Telzir zweimal täglich mit Ritonavir in Dosierungen oberhalb von 100 mg zweimal täglich wurde klinisch nicht geprüft. Die Anwendung höherer Ritonavir-Dosen könnte das Sicherheitsprofil der Kombination verändern und wird daher nicht empfohlen.

Lebererkrankungen

Telzir in Kombination mit Ritonavir sollte mit Vorsicht und in reduzierter Dosierung bei Erwachsenen mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten, die an chronischer Hepatitis B oder C leiden und mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Für den Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis B oder C lesen Sie bitte die betreffenden Fachinformationen dieser Arzneimittel.

Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis haben eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Bei Anzeichen einer Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Telzir mit Halofantrin oder (systemisch gegebenem) Lidocain wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

PDE5-Inhibitoren zur Behandlung der erektilen Dysfunktion: Die gleichzeitige Anwendung von Telzir mit PDE5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Es ist davon auszugehen, dass die gleichzeitige Anwendung von Telzir, geboostert mit niedrig dosiertem Ritonavir, und den oben genannten PDE5-Inhibitoren deren Konzentration wesentlich erhöht. Dies kann zu Nebenwirkungen wie Hypotension, Sehstörungen und Priapismus führen, die durch PDE5-Inhibitoren verursacht werden (siehe Abschnitt 4.5). Es ist zu beachten, dass die gleichzeitige Anwendung von Telzir, geboostert mit niedrig dosiertem Ritonavir, und Sildenafil, wenn es zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie angewendet wird, kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3).

Eine Verringerung der Dosierung von Rifabutin um mindestens 75 % wird bei gleichzeitiger Anwendung von Telzir mit Ritonavir empfohlen. Weitere Dosisreduktionen können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Wegen des erhöhten Risikos von hepatischen Transaminaseanstiegen und veränderter Hormonspiegel nach gleichzeitiger Gabe von Fosamprenavir, Ritonavir und oralen Kontrazeptiva werden Frauen im gebärfähigen Alter andere, nicht-hormonelle Verhütungsmethoden empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Fosamprenavir mit Ritonavir und Östrogenen und/oder Gestagenen zur Hormonersatztherapie vor. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapien zusammen mit Fosamprenavir und Ritonavir wurde bisher nicht belegt.

Die Anwendung von Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenobarbital) sollte mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten, die diese Arzneimittel gleichzeitig einnehmen, kann Telzir wegen verringerter Plasmaspiegel von Amprenavir weniger wirksam sein (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen von immunsuppressiv wirkenden Arzneimitteln (Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin) wird bei gleichzeitiger Gabe von Telzir empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen von trizyklischen Antidepressiva (z. B. Desipramin und Nortriptylin) wird bei gleichzeitiger Gabe von Telzir empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Warfarin oder andere orale Antikoagulanzen zusammen mit Telzir gegeben werden, wird eine verstärkte Kontrolle der INR (International Normalised Ratio) empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Telzir und Ritonavir mit Fluticason oder anderen Glukokortikoiden, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer kortikosteroider Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Direkt gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) antiviral wirksame Substanzen: Wenn direkt gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) antiviral wirksame Substanzen (DAA), die über CYP3A4 verstoffwechselt werden oder Induktoren/Inhibitoren des CYP3A4 sind, gleichzeitig mit Fosamprenavir/Ritonavir angewendet werden, werden aufgrund der Hemmung oder Verstärkung der Aktivität der CYP3A4-Enzyme veränderte Plasmakonzentrationen der Arzneimittel erwartet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Hautausschläge/Hautreaktionen

Die meisten Patienten mit leichtem oder mittelschwerem Hautausschlag können die Einnahme von Telzir fortsetzen. Geeignete Antihistaminika (z. B. Cetirizindihydrochlorid) können den Juckreiz lindern und das Abklingen des Hautausschlages beschleunigen. Über schwere und lebensbedrohliche Hautreaktionen einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms wurde bei weniger als 1 % der Patienten im klinischen Entwicklungsprogramm berichtet. Im Falle von schweren Hautausschlägen oder von Hautausschlägen mittlerer Intensität mit systemischen oder die Schleimhaut betreffenden Symptomen muss Telzir dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Hämophilie-Patienten

Bei hämophilen Patienten (Typ A und B), die mit Proteasehemmern (PI) behandelt wurden, liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen einschließlich spontaner kutaner Hämatome und Hämarthrosen vor. Bei einigen Patienten war die Gabe von Faktor VIII erforderlich. In über der Hälfte dieser Fälle wurde die Behandlung mit Proteasehemmern fortgesetzt bzw. nach Abbruch wieder aufgenommen. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet, der Wirkmechanismus ist allerdings nicht geklärt. Hämophile Patienten sollten daher auf die Möglichkeit einer Zunahme von Blutungen aufmerksam gemacht werden.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Fosamprenavir und Ritonavir zusammen gegeben werden, kann das Wechselwirkungsprofil von Ritonavir überwiegen, da Ritonavir der stärkere CYP3A4-Inhibitor ist. Vor Beginn einer Behandlung mit Telzir mit Ritonavir muss daher die gesamte Fachinformation zu Ritonavir zu Rate gezogen werden. Ritonavir hemmt ferner CYP2D6, allerdings in einem geringeren Umfang als CYP3A4. Ritonavir induziert CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 und Glucuronosyl-Transferase.

Zusätzlich werden sowohl Amprenavir, der wirksame Metabolit von Fosamprenavir, als auch Ritonavir hauptsächlich in der Leber über CYP3A4 metabolisiert. Daher können Arzneimittel, die entweder auf dem gleichen Weg metabolisiert werden oder die Aktivität von CYP3A4 verändern, die Pharmakokinetik von Amprenavir und Ritonavir verändern. Umgekehrt kann Fosamprenavir mit

Ritonavir in ähnlicher Weise die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln, die über diesen Weg verstoffwechselt werden, beeinflussen.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Soweit nicht anders angegeben, wurden die unten aufgeführten Studien mit der empfohlenen Dosierung von Fosamprenavir/Ritonavir (d. h. 700/100 mg zweimal täglich) durchgeführt; die Bewertung der Interaktion wurde unter Steady-State-Bedingungen bei einer Anwendungsdauer der Arzneimittel von 10 bis 21 Tagen vorgenommen.

Arzneimittelklassen	Interaktion Änderungen des geometrischen Mittelwertes (%) (Möglicher Mechanismus)	Empfehlung zur Komedikation
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
<i>Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer:</i>		
Efavirenz 600 mg einmal täglich	Keine klinisch signifikante Interaktion zu beobachten.	Keine Dosisanpassung notwendig.
Nevirapin 200 mg zweimal täglich	Keine klinisch signifikante Interaktion zu beobachten.	Keine Dosisanpassung notwendig.
Etravirin (Studie wurde an 8 Patienten durchgeführt)	Amprenavir AUC ↑ 69 % Amprenavir C _{min} ↑ 77 % Amprenavir C _{max} ↑ 62 % Etravirin AUC ↔ ^a Etravirin C _{min} ↔ ^a Etravirin C _{max} ↔ ^a ^a Vergleich basierend auf historischer Kontrolle.	Dosisreduktion von Telzir kann erforderlich sein (Suspension zum Einnehmen verwenden).
<i>Nukleosid/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Hemmer:</i>		
Abacavir Lamivudin Zidovudin Studie mit Amprenavir durchgeführt. Keine FPV/RTV Interaktionsstudien.	Keine klinisch signifikante Interaktion zu erwarten.	Keine Dosisanpassung notwendig.

Didanosin Kautablette Keine Interaktionsstudien.	Keine klinisch signifikante Interaktion zu erwarten.	Kein Einnahmeabstand oder Dosisanpassung notwendig (siehe Antazida).
Didanosin magensaftresistente Kapsel Keine Interaktionsstudien.	Keine klinisch signifikante Interaktion zu erwarten.	Keine Dosisanpassung notwendig.
Tenofovir 300 mg einmal täglich	Keine klinisch signifikante Interaktion beobachtet.	Keine Dosisanpassung notwendig.
<i>Protease-Inhibitoren:</i> Gemäß den aktuellen Behandlungsrichtlinien wird eine Doppelbehandlung mit Proteaseinhibitoren im Allgemeinen nicht empfohlen.		
Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg zweimal täglich Lopinavir/Ritonavir 533 mg/133 mg zweimal täglich (Telzir 1400 mg zweimal täglich)	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} ↔* * im Vergleich zu Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg zweimal täglich Amprenavir: C_{\max} ↓ 13 %* Amprenavir: AUC ↓ 26 %* Amprenavir: C_{\min} ↓ 42 %* * im Vergleich zu Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg zweimal täglich (Gemischte CYP3A4- Induktion/Inhibition, Pgp- Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Indinavir Saquinavir Nelfinavir Keine Interaktionsstudien.		Keine Dosisempfehlung möglich.

<p>Atazanavir</p> <p>300 mg einmal täglich</p>	<p>Atazanavir: C_{max} ↓ 24 %* Atazanavir: AUC ↓ 22 %* Atazanavir: C_{min} ↔* * im Vergleich zu Atazanavir/Ritonavir 300 mg/100 mg einmal täglich</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p>	<p>Keine Dosisanpassung notwendig.</p>
<p><i>Integrase-Inhibitoren</i></p>		
<p>Raltegravir</p> <p>400 mg zweimal täglich</p>	<p><u>Im Nüchternzustand</u></p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 14 % (- 36 %; + 15 %) AUC ↓ 16 % (- 36 %; + 8 %) C_{min} ↓ 19 % (- 42 %; + 13 %)</p> <p>Raltegravir: C_{max} ↓ 51% (- 75 %; - 3 %) AUC ↓ 55 % (- 76 %; - 16 %) C_{min} ↓ 36 % (- 57 %; - 3 %)</p> <p><u>Nach einer Mahlzeit</u></p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 25 % (- 41 %; - 4 %) AUC ↓ 25 % (- 42 %; - 3 %) C_{min} ↓ 33 % (- 50 %; - 10 %)</p> <p>Raltegravir: C_{max} ↓ 56 % (- 70 %; - 34 %) AUC ↓ 54 % (- 66 %; - 37 %) C_{min} ↓ 54 % (- 74 %; - 18 %)</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die signifikante Abnahme der Exposition und der C_{min}-Werte, die sowohl für Amprenavir als auch für Raltegravir beobachtet wurde (besonders bei Anwendung nach einer Mahlzeit), kann bei den Patienten zu einem virologischen Versagen führen.</p>
<p>Dolutegravir</p> <p>50 mg einmal täglich</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p>C_{max} ↓ 24 % AUC ↓ 35 % C_{τ} ↓ 49 %</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p>	<p>Basierend auf den klinischen Daten zur Beziehung zwischen Exposition und Ansprechen, wird eine Dosisanpassung für Fosamprenavir oder Dolutegravir nicht empfohlen. Vorsicht ist geboten, wenn diese Kombination bei Integrase-Inhibitor-resistenten Patienten angewendet wird. Eine engmaschige Überwachung wird empfohlen.</p>

<i>CCR5-Rezeptor-Antagonisten</i>		
Maraviroc 300 mg zweimal täglich	Maraviroc: $AUC_{12} \uparrow 2,49$ Maraviroc: $C_{max} \uparrow 1,52$ Maraviroc: $C_{12} \uparrow 4,74$ Amprenavir: $AUC_{12} \downarrow 0,65$ Amprenavir: $C_{max} \downarrow 0,66$ Amprenavir: $C_{12} \downarrow 0,64$ Ritonavir: $AUC_{12} \downarrow 0,66$ Ritonavir: $C_{max} \downarrow 0,61$ Ritonavir: $C_{12} \leftrightarrow 0,86$	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die signifikante Abnahme der C_{min} -Werte, die für Amprenavir beobachtet wurde, kann bei den Patienten zu einem virologischen Versagen führen.
<i>Arzneimittel gegen Hepatitis C</i>		
Telaprevir (Pharmakokinetikdaten aus der Produktinformation für Telaprevir)	Amprenavir ↓ AUC 0,53 (0,49-0,58) C_{max} 0,65 (0,59-0,70) C_{min} 0,44 (0,40-0,50) Telaprevir ↓ AUC 0,68 (0,63-0,72) C_{max} 0,67 (0,63-0,71) C_{min} 0,70 (0,64-0,77) Der Mechanismus ist nicht bekannt.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Boceprevir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Ergebnisse aus Studien mit anderen HIV-Protease-Inhibitoren und Boceprevir deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir/Ritonavir mit Boceprevir zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln von Fosamprenavir und Boceprevir führt.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Simeprevir Daclatasvir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Ergebnisse aus Studien mit anderen HIV-Protease-Inhibitoren und Simeprevir oder Daclatasvir deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung mit Fosamprenavir/Ritonavir aufgrund der CYP3A4-Enzyminhibition zu erhöhten Plasmaspiegeln von Simeprevir oder Daclatasvir führt.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Paritaprevir (als Kombinations- präparat mit Ritonavir und Ombitasvir und gleichzeitig angewendet mit Dasabuvir)	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Ergebnisse aus Studien mit anderen HIV-Protease-Inhibitoren und Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir +/- Dasabuvir deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir/Ritonavir mit Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir +/- Dasabuvir aufgrund der CYP3A4-Enzyminhibition und der höheren Ritonavir-Dosis zu erhöhten Plasmaspiegeln von Paritaprevir führt.	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTIARRHYTHMIKA		
Amiodaron Bepridil Quinidin Flecainid Propafenon	Amiodaron: ↑ zu erwarten Bepridil: ↑ zu erwarten Quinidin: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV) Flecainid: ↑ zu erwarten Propafenon: ↑ zu erwarten (CYP2D6-Inhibition durch RTV)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen wie Herzrhythmusstörungen möglich.
ERGOTAMIN- DERIVATE		
Dihydroergotamin Ergotamin Ergonovin Methylegonovin	Dihydroergotamin: ↑ zu erwarten Ergonovin: ↑ zu erwarten Ergotamin: ↑ zu erwarten Methylegonovin: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen wie akute Ergotamin-bedingte Toxizität möglich, gekennzeichnet durch periphere Vasospasmen und Ischämie der Extremitäten und anderer Gewebe.
MAGEN-DARM- MOTILITÄTSSTEI- GERNDE SUBSTANZEN		
Cisaprid	Cisaprid: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen wie Herzrhythmusstörungen möglich.

ANTI-HISTAMINIKA (HISTAMIN-H₁-REZEPTOR-ANTAGONISTEN)		
Astemizol Terfenadin	Astemizol: ↑ zu erwarten Terfenadin: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen wie Herzrhythmusstörungen möglich.
NEUROLEPTIKA		
Pimozid	Pimozid: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen wie Herzrhythmusstörungen möglich.
ANTIPSYCHOTIKA		
Quetiapin	Aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Telzir werden erhöhte Quetiapin-Konzentrationen erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von Telzir und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Quetiapin können zum Koma führen.
INFEKTION		
<i>Antibiotika:</i>		
Clarithromycin Studie mit Amprenavir durchgeführt. Keine FPV/RTV Interaktionsstudien.	Clarithromycin: moderate ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition)	Mit Vorsicht anzuwenden.
Erythromycin Keine Interaktionsstudien.	Erythromycin: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Mit Vorsicht anzuwenden.

*Antimykobakterielle
Wirkstoffe:*

<p>Rifabutin 150 mg jeden zweiten Tag</p>	<p>Rifabutin: $C_{\max} \downarrow 14 \%^*$ Rifabutin: $AUC_{(0-48)} \leftrightarrow^*$</p> <p>25-O-Desacetylriofabutin: $C_{\max} \uparrow 6\text{fach}^*$ 25-O-Desacetylriofabutin: $AUC_{(0-48)} \uparrow 11\text{fach}^*$ *im Vergleich zu Rifabutin 300 mg einmal täglich</p> <p>Verfügbarkeit von Amprenavir im Vergleich zu historischen Daten unverändert.</p> <p>(Gemischte CYP3A4- Induktion/Inhibition)</p>	<p>Der Anstieg von 25-O- Desacetylriofabutin (aktiver Metabolit) kann möglicherweise zu einem Anstieg der mit Rifabutin verbundenen Nebenwirkungen, insbesondere Uveitis, führen.</p> <p>Es wird eine Verringerung der Standarddosierung von Rifabutin um 75 % empfohlen (d. h. 150 mg jeden zweiten Tag). Eine weitere Dosisreduktion kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Rifampicin 600 mg einmal täglich</p> <p>(Amprenavir ohne Ritonavir)</p> <p>Keine FPV/RTV Interaktionsstudien.</p>	<p>Amprenavir: $AUC \downarrow 82 \%$</p> <p>Signifikante \downarrow APV zu erwarten</p> <p>(CYP3A4-Induktion durch Rifampicin)</p>	<p>Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Die Abnahme der Amprenavir AUC kann zu einem virologischen Versagen und zu Resistenzentwicklung führen. Bei Versuchen mit anderen Proteasehemmern in Kombination mit Ritonavir, die erniedrigten Plasmaspiegel durch eine Dosiserhöhung der anderen Proteasehemmer auszugleichen, wurden sehr häufig unerwünschte Wirkungen auf die Leber beobachtet.</p>

<i>Antimykotika:</i>		
Ketoconazol 200 mg einmal täglich vier Tage lang Itraconazol Keine Interaktionsstudien.	Ketoconazol: C_{\max} ↑ 25 % Ketoconazol: AUC ↑ 2,69fach Amprenavir: C_{\max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{\min} ↔ Itraconazol: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Hohe Ketoconazol- oder Itraconazol-Dosen (> 200 mg/Tag) werden nicht empfohlen.
ANTAZIDA, HISTAMIN-H₂-REZEPTOR-ANTAGONISTEN UND PROTONENPUMPEN-HEMMER		
Einzelndosis von 30 ml Suspension eines Antazidums (entsprechend 3,6 g Aluminiumhydroxid und 1,8 g Magnesiumhydroxid) (Telzir-Einzelndosis von 1400 mg) Ranitidin Einzelndosis von 300 mg (Telzir-Einzelndosis von 1400 mg) Esomeprazol 20 mg einmal täglich	Amprenavir: C_{\max} ↓ 35 % Amprenavir: AUC ↓ 18 % Amprenavir: C_{\min} (C_{12h}) ↔ Amprenavir: C_{\max} ↓ 51 % Amprenavir: AUC ↓ 30 % Amprenavir: C_{\min} (C_{12h}) ↔ Amprenavir: C_{\max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{\min} (C_{12h}) ↔ (Erhöhung des Magen-pH-Werts)	Keine Dosisanpassung mit Antazida, Protonenpumpen-Hemmern oder Histamin-H ₂ -Rezeptorantagonisten notwendig.
ANTI-KONVULSIVA		
Phenytoin 300 mg einmal täglich	Phenytoin: C_{\max} ↓ 20 % Phenytoin: AUC ↓ 22 % Phenytoin: C_{\min} ↓ 29 % (Moderate CYP3A4-Induktion durch FPV/RTV) Amprenavir: C_{\max} ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20 %	Es wird empfohlen, die Phenytoin-Plasmaspiegel zu überwachen und die Phenytoin-Dosis, falls erforderlich, zu erhöhen.

	Amprenavir: C _{min} ↑ 19 %	
Phenobarbital Carbamazepin Keine Interaktionsstudien.	Amprenavir: ↓ zu erwarten (Moderate CYP3A4-Induktion)	Mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).
Lidocain (systemisch verabreicht) Keine Interaktionsstudien.	Lidocain: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die kombinierte Anwendung kann schwere Nebenwirkungen verursachen (siehe Abschnitt 4.4).
Halofantrin Keine Interaktionsstudien.	Halofantrin: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die kombinierte Anwendung kann schwere Nebenwirkungen verursachen (siehe Abschnitt 4.4).
PDE5-INHIBITOREN		
Sildenafil Vardenafil Tadalafil Keine Interaktionsstudien.	PDE5-Inhibitoren: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die kombinierte Anwendung kann eine Erhöhung der durch PDE5-Inhibitoren verursachten Nebenwirkungen, einschließlich Hypotension, Sehstörungen und Priapismus, verursachen (siehe Produktinformation der PDE5-Inhibitoren). Die Patienten sollten gewarnt werden, dass diese Nebenwirkungen möglich sind, wenn PDE5-Inhibitoren gleichzeitig mit Telzir/Ritonavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Es ist zu beachten, dass die gleichzeitige Anwendung von Telzir, geboostert mit niedrig dosiertem Ritonavir, und Sildenafil, wenn es zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie angewendet wird, kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3).

INHALATIVE/ INTRANASAL ANZUWENDENDE STEROIDE		
<p>Fluticasonpropionat 50 µg intranasal 4-mal täglich 7 Tage lang</p> <p>(Ritonavir 100 mg Kapseln zweimal täglich 7 Tage lang)</p>	<p>Fluticasonpropionat: ↑</p> <p>Endogener Kortisolspiegel: ↓ 86 %</p> <p>Die Wirkung einer hohen systemischen Fluticason- Exposition auf die Plasmaspiegel von Ritonavir ist nicht bekannt.</p> <p>Stärkere Effekte sind nach Inhalation von Fluticasonpropionat zu erwarten.</p> <p>(CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer kortikosteroider Wirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Reduktion der Glukokortikoid-Dosis sollte zusammen mit einer engmaschigen Überwachung auf lokale und systemische Wirkungen oder einem Wechsel auf ein Glukokortikoid, das kein Substrat von CYP3A4 darstellt (z. B. Beclometason), in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus muss im Falle eines Absetzens der Glukokortikoide die schrittweise Dosisreduktion ggf. über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.</p>
<p>ALPHA 1- ADRENOREZEPTOR- ANTAGONIST</p>		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Es besteht die Möglichkeit einer erhöhten Alfuzosin- Konzentration, die zu Hypertonie führen kann. Der Mechanismus der Wechselwirkung ist die CYP3A4-Inhibition durch Fosamprenavir/Ritonavir.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung der Kombination Telzir/Ritonavir und Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p>

PFLANZLICHE PRODUKTE		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenavir ↓ zu erwarten (CYP3A4-Induktion durch Johanniskraut)	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, dürfen nicht mit Telzir kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.3). Wenn ein Patient bereits Johanniskraut einnimmt, sind die Amprenavir- und Ritonavirspiegel und die HIV-RNA zu überprüfen und das Johanniskraut abzusetzen. Amprenavir- und Ritonavirspiegel könnten durch das Absetzen von Johanniskraut ansteigen. Die induzierende Wirkung von Johanniskraut kann mindestens bis 2 Wochen nach Absetzen anhalten.
HMG-COA REDUKTASE- INHIBITOREN		
Lovastatin Simvastatin Keine Interaktionsstudien.	Lovastatin: ↑ zu erwarten Simvastatin: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Erhöhte Plasmaspiegel der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren können zu Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, führen. Es werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen, da deren Verstoffwechslung nicht von CYP3A4 abhängig ist und daher keine Wechselwirkungen mit Protease-Inhibitoren zu erwarten sind.
Atorvastatin 10 mg einmal täglich vier Tage lang	Atorvastatin: C _{max} ↑ 184 % Atorvastatin: AUC ↑ 153 % Atorvastatin: C _{min} ↑ 73 % Amprenavir: C _{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C _{min} ↔ (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Atorvastatin-Dosen höher als 20 mg/Tag sollten nicht angewendet werden; eine sorgfältige Überwachung auf durch Atorvastatin bedingte Toxizität ist erforderlich.

IMMUNSUPPRESSIVA		
Cyclosporin Rapamycin Tacrolimus Keine Interaktionsstudien.	Cyclosporin: ↑ zu erwarten Rapamycin: ↑ zu erwarten Tacrolimus: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Es wird eine häufige Überwachung der therapeutischen Konzentrationen bis zur Stabilisierung der Spiegel empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
BENZODIAZEPINE		
Midazolam Keine Interaktionsstudien.	Midazolam: ↑ zu erwarten (3 bis 4fach bei parenteralem Midazolam) Auf Basis der Daten zu anderen Protease-Inhibitoren werden nach oraler Gabe von Midazolam signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Midazolam erwartet. (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Telzir/Ritonavir sollte nicht zusammen mit oral eingenommenem Midazolam angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3), während bei gleichzeitiger Anwendung von Telzir/Ritonavir mit parenteralem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die gemeinsame Anwendung von Telzir/Ritonavir mit parenteralem Midazolam sollte nur auf einer Intensivstation (ICU) oder einer ähnlichen Einrichtung, in der eine engmaschige klinische Überwachung und angemessene medizinische Maßnahmen im Falle des Auftretens von Atemdepression und/oder verlängerter Sedierung sichergestellt werden können, erfolgen. Eine Dosisanpassung von Midazolam sollte in Betracht gezogen werden, besonders wenn mehr als eine Dosis von Midazolam gegeben wird.
TRIZYKLISCHE ANTIDEPRESSIVA		
Desipramin Nortriptylin Keine Interaktionsstudien.	Trizyklische Antidepressiva: ↑ zu erwarten (Leichte CYP2D6-Inhibition durch RTV)	Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

OPIOIDE		
Methadon ≤ 200 mg einmal täglich	(R-) Methadon: C _{max} ↓ 21 % (R-) Methadon: AUC ↓ 18 % (CYP-Induktion durch FPV/RTV)	Die Verringerung des aktiven (R)-Enantiomers von Methadon wird als klinisch nicht signifikant erachtet. Sicherheitshalber sollten die Patienten jedoch auf Entzugssymptome hin überwacht werden.
ORALE ANTIKOAGULANZIEN		
Warfarin Andere orale Antikoagulanzen Keine Interaktionsstudien.	Möglich ↓ oder ↑ der antithrombotischen Wirkung (CYP2C9-Induktion und/oder -Inhibition durch RTV)	Eine verstärkte Kontrolle der INR (International Normalised Ratio) wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol 0,035 mg/Norethisteron 0,5 mg einmal täglich	Ethinylestradiol: C _{max} ↓ 28 % Ethinylestradiol: AUC ↓ 37 % Norethisteron: C _{max} ↓ 38 % Norethisteron: AUC ↓ 34 % Norethisteron: C _{min} ↓ 26 % (CYP3A4-Induktion durch FPV/RTV) Amprenavir: C _{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C _{min} ↔* * im Vergleich zu historischen Daten Ritonavir: C _{max} ↑ 63 %* Ritonavir: AUC ↑ 45 %* * im Vergleich zu historischen Daten Bei einigen Patienten traten klinisch signifikant erhöhte Lebertransaminasewerte auf.	Für Frauen im gebärfähigen Alter werden andere, nicht-hormonelle Methoden zur Empfängnisverhütung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

SELEKTIVE SEROTONIN REUPTAKE- INHIBITOREN (SSRIs)		
Paroxetin 20 mg einmal täglich	Paroxetin: C_{\max} ↓ 51 % Paroxetin: AUC ↓ 55 % Amprenavir: C_{\max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{\min} ↔* * im Vergleich zu historischen Daten Mechanismus unbekannt.	Eine schrittweise Steigerung der Dosis von Paroxetin auf Basis einer klinischen Bewertung des antidepressiven Ansprechens wird empfohlen. Patienten, die stabil auf Paroxetin eingestellt sind und die eine Behandlung mit Telzir und Ritonavir beginnen, sollten auf das Ansprechen auf das Antidepressivum hin überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Durch die Behandlung einer HIV-Infektion während der Schwangerschaft wird das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene verringert. Generell sollten für die Entscheidung, antiretrovirale Mittel während der Schwangerschaft anzuwenden, die Daten aus den Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) sowie die klinische Erfahrung mit Schwangeren in Betracht gezogen werden.

Bisher liegen nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Fosamprenavir bei Schwangeren vor. Beim Menschen wurde gezeigt, dass Amprenavir die Plazenta passiert.

In Tierversuchen wurden bei Plasmakonzentrationen von Amprenavir (AUC), die niedriger lagen als die nach therapeutischer Exposition bei mit Telzir behandelten Patienten, gewisse toxische Effekte auf die Entwicklung gesehen (siehe Abschnitt 5.3). Im Hinblick auf die niedrige Exposition in den Studien zur Reproduktionstoxizität ist das Potenzial für Entwicklungsstörungen noch nicht umfassend bestimmt worden.

Telzir darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

In der Milch laktierender Ratten wurden Amprenavir-verwandte Stoffe nachgewiesen, es ist jedoch nicht bekannt, ob Amprenavir beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Junge Ratten, die prä- und postnatal Amprenavir und Fosamprenavir ausgesetzt waren, zeigten Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitt 5.3).

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

Fertilität

Es liegen keine Humandaten zur Wirkung von Fosamprenavir auf die Fertilität vor. In Studien bei Ratten wurde mit Fosamprenavir kein großer Einfluss auf die Fertilität oder die Fortpflanzungsfähigkeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Telzir in Kombination mit Ritonavir auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Das Nebenwirkungsprofil von Telzir sollte bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Es ist zu beachten, dass die Telzir Suspension zum Einnehmen nicht an Erwachsenen klinisch geprüft wurde und das Nebenwirkungsprofil, wie in diesem Abschnitt beschrieben, daher auf den Erfahrungen mit Telzir Filmtabletten bei Erwachsenen basiert.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Nebenwirkungsprofil war in allen entsprechenden Studien bei Erwachsenen ähnlich, sowohl bei antiretroviral nicht vorbehandelten (APV30002, ESS100732) als auch bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten (Dosierung zweimal täglich, APV30003). Dies basiert auf Sicherheitsdaten von insgesamt 864 Patienten, die mit Fosamprenavir/Ritonavir in diesen drei Studien behandelt wurden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 5 % der behandelten erwachsenen Patienten) unter der Fosamprenavir/Ritonavir-Kombination waren gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Diarrhoe, Bauchschmerzen und Erbrechen) und Kopfschmerzen. Die meisten Nebenwirkungen, die mit Fosamprenavir/Ritonavir-Kombinationstherapien assoziiert wurden, waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt, traten frühzeitig auf und waren selten behandlungslimitierend. Auch ernstzunehmendere Nebenwirkungen wie schwerwiegende Hautausschläge und Erhöhungen hepatischer Transaminasen wurden berichtet (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-System nach Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder nicht bekannt.

Die Häufigkeit der unten genannten Nebenwirkungen wurde auf Basis von klinischen Studien und nach Markteinführung gewonnenen Daten ermittelt.

Die meisten der unten angeführten Nebenwirkungen stammen aus drei großen Studien mit Erwachsenen. Die unerwünschten Ereignisse waren zumindest mittelschwer ausgeprägt (Grad 2 oder höher), traten bei wenigstens 1 % der Patienten auf und standen nach Auskunft der Studienärzte im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Organsystem	Nebenwirkung	Häufigkeit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen, Schwindel, orale Parästhesien	Häufig
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Diarrhoe Weiche Stühle, Übelkeit, Erbrechen, Unterleibsschmerzen	Sehr häufig Häufig
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Stevens-Johnson-Syndrom Angioödem (Quincke-Ödem) Hautausschlag (siehe nachfolgender Text „Hautausschläge/Hautreaktionen“)	Selten Gelegentlich Häufig
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Müdigkeit	Häufig
<i>Untersuchungen</i>	Erhöhte Cholesterinwerte im Blut Erhöhte Triglyceridwerte im Blut Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte Erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte Erhöhte Lipase-Werte	Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hautausschläge/Hautreaktionen: Erythematöse oder makulopapuläre Hauteruptionen mit oder ohne Pruritus können unter der Therapie auftreten. Die Hautausschläge bilden sich in der Regel spontan zurück, ohne dass eine Unterbrechung der Behandlung mit Fosamprenavir mit Ritonavir erforderlich ist.

Schwere oder lebensbedrohliche Fälle von Hautreaktionen einschließlich eines Stevens-Johnson-Syndroms sind selten. Im Falle von schweren Hautausschlägen oder von Hautausschlägen mittlerer Intensität mit systemischen oder die Schleimhaut betreffenden Symptomen muss die Therapie mit Fosamprenavir mit Ritonavir unbedingt abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Klinisch-chemische Laborwertveränderungen: Klinisch-chemische Laborwertveränderungen (Grad 3 oder 4), die möglicherweise auf die Behandlung mit Fosamprenavir mit Ritonavir zurückzuführen sind und bei mindestens 1 % der erwachsenen Patienten berichtet wurden, beinhalteten:

ALT- (*häufig*), AST- (*häufig*), Serumlipase- (*häufig*) und Triglycerid-Erhöhungen (*häufig*).

Metabolische Parameter: Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Rhabdomyolyse: Unter Proteasehemmern wurde eine CPK-Erhöhung, Myalgie, Myositis und in seltenen Fällen über eine Rhabdomyolyse berichtet, insbesondere im Zusammenhang mit Nukleosidanaloga.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose: Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Patienten/andere Patientengruppen:

Kinder und Jugendliche: Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen basiert auf den integrierten Sicherheitsdaten aus zwei Studien (24-Wochen-Daten aus APV29005 und 168-Wochen-Daten [finale Daten] aus APV20003), in denen 158 HIV-1-infizierte Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren Fosamprenavir mit Ritonavir zusammen mit einer Basistherapie von nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren erhalten hatten (für Informationen zu den in den einzelnen Altersgruppen verwendeten Dosierungsschemata siehe Abschnitt 5.1). 79 % der Patienten wurden über mehr als 48 Wochen behandelt.

Insgesamt ähnelte das Sicherheitsprofil bei diesen 158 Kindern und Jugendlichen dem bei Erwachsenen. Erbrechen trat bei den pädiatrischen Patienten häufiger auf. Arzneimittelbedingte Nebenwirkungen waren in der Studie APV20003 (57 %) mit einmal täglicher Einnahme von Fosamprenavir/Ritonavir häufiger als in der Studie APV29005 (33 %) mit zweimal täglicher Einnahme von Fosamprenavir/Ritonavir.

Aus den Analysen der 48-Wochen-Daten aus Studie APV29005 oder APV20002, bei denen 54 Patienten im Alter von 4 Wochen bis < 2 Jahren zweimal täglich Fosamprenavir/Ritonavir zusammen mit einer Basistherapie von nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und 5 Patienten nur Einzeldosen von Fosamprenavir mit oder ohne Ritonavir erhalten hatten, ergaben sich keine neuen Sicherheitsbedenken.

Hämophilie-Patienten: Bei hämophilen Patienten liegen Berichte über vermehrte spontane Blutungen unter antiretroviraler Therapie einschließlich Proteasehemmern vor (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es ist kein Antidot für Telzir bekannt. Es ist nicht bekannt, ob Amprenavir durch Peritonealdialyse oder durch Hämodialyse eliminiert werden kann. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Intoxikation (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten, wenn erforderlich, sind notwendige unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Virustatika zur systemischen Anwendung, Proteasehemmer, ATC-Code: J05AE07

Wirkmechanismus

Die *in vitro* beobachtete antivirale Aktivität von Fosamprenavir beruht auf der Anwesenheit von Spuren an Amprenavir. Amprenavir ist ein kompetitiver Hemmer der HIV-1-Protease. Amprenavir bindet an das aktive Zentrum der HIV-1-Protease und verhindert dadurch die Prozessierung viraler gag- und gag-pol-Polyproteinvorstufen mit der Folge einer Bildung unreifer, nicht infektiöser Viruspartikel.

Die Gabe von 700 mg Fosamprenavir zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich führt zu Amprenavir-Plasmaspiegeln (Daten aus der Studie APV30003 bei antiretroviral vorbehandelten Patienten), die zu um den proteingebundenen Anteil korrigierten medianen C_{min}/IC_{50} - und C_{min}/IC_{95} -Verhältnissen von 21,7 (Schwankungsbreite 1,19 bis 240), beziehungsweise von 3,21 (Schwankungsbreite 0,26 bis 30,0) führen.

Antiretrovirale Aktivität *in vitro*

Die antivirale Aktivität von Amprenavir *in vitro* gegen HIV-1 IIIB wurde sowohl an akut und chronisch infizierten lymphoblastischen Zelllinien (MT-4, CEM-CCRF, H9) wie auch an peripheren Blutlymphozyten untersucht. Die 50%ige Hemmkonzentration (IC_{50}) von Amprenavir liegt im Bereich von 0,012 bis 0,08 μM bei akut infizierten Zellen und beträgt 0,41 μM bei chronisch infizierten Zellen (1 μM = 0,50 $\mu g/ml$). Der Zusammenhang zwischen der Aktivität von Amprenavir gegen HIV-1 *in vitro* und der Hemmung der HIV-1-Replikation beim Menschen ist noch nicht definiert.

Resistenz

In vivo

- a) Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten oder mit Proteasehemmern nicht vorbehandelte Patienten

Während der Amprenavir/Fosamprenavir-Entwicklungsprogramme wurden verschiedene Behandlungsschemata mit und ohne einer zusätzlichen Gabe von Ritonavir bewertet. Die Auswertung der Proben der Patienten, bei denen ein virologisches Versagen auftrat, ergab vier Hauptresistenzpfade: V32I + I47V, I50V, I54L/M und I84V. Zusätzlich beobachtete Mutationen, die zur Resistenz beitragen könnten, waren: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V und I93L.

Bei der Behandlung antiretroviral nicht vorbehandelter erwachsener Patienten mit den derzeit zugelassenen Fosamprenavir/Ritonavir-Dosierungen wurden - wie bei anderen Ritonavir geboosterten Behandlungsschemata mit Proteaseinhibitoren - die beschriebenen Mutationen nur selten beobachtet. Bei sechzehn von 434 antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten, die 700 mg Fosamprenavir mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich in der Studie ESS100732 erhalten haben, trat ein virologisches Versagen bis Woche 48 auf, wobei 14 Isolate genotypisch untersucht werden konnten. Drei von 14 Isolaten hatten Protease-Resistenz-Mutationen. Eine Resistenz-Mutation wurde in jedem der 3 Isolate beobachtet: K20K/R, I54I/L bzw. I93I/L.

Bei 81 mit Proteasehemmern nicht vorbehandelten pädiatrischen Patienten, die mit Fosamprenavir/Ritonavir-basierten Regimen behandelt wurden, trat in den Studien APV29005 während 48 Wochen und APV20003 bis zur Woche 108 bei 15 Patienten ein Protokoll-definiertes virologisches Versagen auf. Bei 2 Patienten wurden unter der Behandlung Viren mit Haupt- oder

APV-assoziierten Proteasemutationen selektiert. Die Resistenzmuster ähnelten denen bei Erwachsenen.

b) Mit Proteasehemmern vorbehandelte Patienten

Amprenavir

In der Studie PRO30017 (600 mg Amprenavir/100 mg Ritonavir zweimal täglich in den Teilstudien A und B mit je 80 bzw. 37 Patienten) an mit Proteasehemmern vorbehandelten erwachsenen Patienten traten bei Patienten mit virologischem Versagen die folgenden Protease-Mutationen auf: 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 und I93L/M.

Fosamprenavir

In der Studie APV30003 und ihrer Verlängerung APV30005 (700 mg Fosamprenavir/100 mg Ritonavir zweimal täglich: n=107) an mit Proteasehemmern vorbehandelten erwachsenen Patienten traten bei Patienten mit virologischem Versagen über 96 Wochen die folgenden Protease-Mutationen auf: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V und L90M.

Bei 77 mit Proteasehemmern vorbehandelten pädiatrischen Patienten, die mit Fosamprenavir/Ritonavir-basierten Regimen behandelt wurden, trat in den Studien APV29005 über 48 Wochen und APV20003 bis Woche 108 bei 43 Patienten ein Protokoll-definiertes virologisches Versagen auf. Unter der Behandlung selektierte Haupt- oder APV-assoziierte Proteasemutationen wurden bei 1 Patienten in der Studie APV29005 und bei 6 Patienten in der Studie APV20003 nachgewiesen. Die Resistenzmuster ähnelten denen bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Erwachsenen, die mit Fosamprenavir/Ritonavir behandelt wurden.

Antivirale Aktivität entsprechend der genotypischen/phänotypischen Resistenz

Genotypische Resistenztestung

Genotypische Interpretationssysteme können zur Abschätzung der Aktivität von Amprenavir/Ritonavir oder Fosamprenavir/Ritonavir bei Patienten mit Proteasehemmer-resistenten Isolaten angewendet werden. Der derzeitige (Juli 2006) ANRS-AC-11-Algorithmus für Fosamprenavir/Ritonavir definiert Resistenz als das Vorhandensein der Mutationen V32I + 147A/V oder I50V oder mindestens 4 der folgenden Mutationen L10F/I, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V und L90M in Verbindung mit einer gesteigerten phänotypischen Resistenz auf Fosamprenavir mit Ritonavir sowie einer verringerten Wahrscheinlichkeit eines virologischen Ansprechens (Resistenz). Die Schlussfolgerungen hinsichtlich der Relevanz bestimmter Mutationen oder Mutationsmuster können Änderungen durch zusätzliche Daten unterliegen, und es wird empfohlen, immer die aktuellen Interpretationssysteme zur Analyse der Ergebnisse von Resistenztests heranzuziehen.

Phänotypische Resistenztestung

Klinisch validierte phänotypische Interpretationssysteme können in Verbindung mit den genotypischen Daten zur Abschätzung der Aktivität von Amprenavir/Ritonavir oder Fosamprenavir/Ritonavir bei Patienten mit Proteasehemmer-resistenten Isolaten angewendet werden. Firmen, die diagnostische Resistenztests vertreiben, haben klinisch-phänotypische Cut-offs (Trennpunkte) für FPV/RTV entwickelt, die zur Interpretation von Ergebnissen eines Resistenztests angewendet werden können.

Klinische Erfahrungen

Die klinische Erfahrung mit Fosamprenavir, geboostert mit Ritonavir, basiert hauptsächlich auf zwei offenen Studien, eine wurde an antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten durchgeführt (Studie ESS100732), und eine Studie an antiretroviral vorbehandelten Patienten (Studie APV30003). In beiden Studien wurde Fosamprenavir/Ritonavir mit Lopinavir/Ritonavir verglichen.

Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten

In einer randomisierten offenen Studie (ESS100732 - KLEAN) an antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten zeigte Fosamprenavir (700 mg), zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg) gegeben, in einem zweimal täglichen Behandlungsschema mit einer fixen Kombination aus Abacavir/Lamivudin (600 mg/300 mg) einmal täglich eine vergleichbare Wirksamkeit über 48 Wochen zu Lopinavir/Ritonavir (400 mg/100 mg) zweimal täglich in Kombination mit Abacavir/Lamivudin (600 mg/300 mg einmal täglich).

Bezogen auf den Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA-Plasmaspiegeln <400 Kopien/ml nach 48 Wochen (primärer Endpunkt) wurde die Nicht-Unterlegenheit von Fosamprenavir/Ritonavir gegenüber Lopinavir/Ritonavir gezeigt. Es wurde die Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens (TLOVR) in der ITT(E)-Population analysiert; der Anteil an Patienten mit <400 Kopien/ml betrug 73 % (315/434) im Fosamprenavir/Ritonavir-Arm, verglichen mit 71 % (317/444) der Patienten, die Lopinavir/Ritonavir erhalten hatten, bei einem 95 %-Konfidenzintervall der Differenz von [-4,84 %, 7,05 %].

Die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse der Subgruppen sind in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

**Tabelle 1 Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse der Studie ESS100732 in Woche 48
(antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten)**

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)
ITT-(E [Wirksamkeit])- Population TLOVR-Analyse	Anteil mit < 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml	
Alle Patienten	72,5 %	71,4 %
Ausgangswert HIV-1 RNA < 100.000 Kopien/ml	69,5 % (n=197)	69,4 % (n=209)
Ausgangswert HIV-1 RNA ≥ 100.000 Kopien/ml	75,1 % (n=237)	73,2 % (n=235)
	Anteil mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml	
Alle Patienten	66 %	65 %
Ausgangswert HIV-1 RNA < 100.000 Kopien/ml	67 % (n=197)	64 % (n=209)
Ausgangswert HIV-1 RNA ≥ 100.000 Kopien/ml	65 % (n=237)	66 % (n=235)
	Mediane Änderung der CD4-Zellen zum Ausgangswert (Zellen/µl)	
ITT(E)-Analyse, beobachtet	176 (n=323)	191 (n=336)

Nach Abschluss der 48-wöchigen Behandlung waren die Patienten in den europäischen und kanadischen Zentren berechtigt, an einer Verlängerung der Studie bis zur Woche 144 unter Beibehaltung ihres Behandlungsschemas entsprechend der ursprünglichen Randomisierung teilzunehmen. Nur 22 % der ursprünglichen Population der KLEAN-Studie wurden in die Studienverlängerung übernommen.

Die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse sind in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

Tabelle 2 Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse der Erweiterungsphase der Studie ESS100732 in den Wochen 96 und 144 (antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)
ITT (Ext)-Population TLOVR-Analyse	Anteil mit < 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml	
Woche 96	93 %	87 %
Woche 144	83 %	70 %
	Anteil mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml	
Woche 96	85 %	75 %
Woche 144	73 %	60 %
ITT (Ext)-Analyse, beobachtet	Mediane Änderung der CD4-Zellen zum Ausgangswert (Zellen/ μ l)	
Woche 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Woche 144	300 (n=87)	335 (n=66)

Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten

In einer randomisierten offenen Studie (APV30003) bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten nach virologischem Versagen (bis zu zwei PI) konnte eine Nicht-Unterlegenheit der Kombination von Fosamprenavir mit Ritonavir (700 mg/100 mg zweimal täglich oder 1400 mg/200 mg einmal täglich) gegenüber Lopinavir/Ritonavir hinsichtlich viraler Suppression, gemessen anhand der durchschnittlichen Fläche unter der Kurve abzüglich des Ausgangswerts (AAUCMB) für die HIV-1-RNA-Konzentration im Plasma, über 48 Wochen (der primäre Endpunkt) nicht gezeigt werden. Wie oben beschrieben, begünstigten die Ergebnisse den Lopinavir/Ritonavir-Arm.

Alle Patienten in dieser Studie hatten zuvor ein Therapieversagen unter vorheriger Proteasehemmerhaltiger Kombinationsbehandlung gezeigt (wie folgt definiert: kein Abfall der HIV-1-RNA-Konzentration im Plasma unter 1.000 Kopien/ml über mindestens 12 aufeinander folgende Behandlungswochen oder anfängliche Suppression der HIV-1-RNA und nachfolgender Anstieg auf \geq 1.000 Kopien/ml). Nur 65 % der Patienten erhielten jedoch eine PI-basierende Behandlung zu Studienbeginn.

Die rekrutierte Patientengruppe bestand hauptsächlich aus antiretroviral mäßig vorbehandelten Patienten. Die mediane Dauer der vorhergehenden Exposition gegenüber NRTI betrug 257 Wochen für Patienten, die Fosamprenavir mit Ritonavir zweimal täglich erhielten (79 % erhielten vorher \geq 3 NRTI), und 210 Wochen für Patienten, die Lopinavir/Ritonavir erhielten (64 % erhielten vorher \geq 3 NRTI). Die mediane Dauer der früheren Exposition gegenüber Proteasehemmern betrug 149 Wochen bei Patienten, die Fosamprenavir mit Ritonavir zweimal täglich erhielten (49 % erhielten vorher \geq 2 PI), und 130 Wochen bei Patienten, die Lopinavir/Ritonavir erhielten (40 % erhielten vorher \geq 2 PI).

Die mittleren AAUCMB-Werte (\log_{10} c/ml) in der ITT(E)-Population (Beobachtungsanalyse) nach 48 Wochen (primärer Endpunkt) und andere Ergebnisse zur Wirksamkeit, nach Subgruppen aufgeteilt, sind in der folgenden Tabelle beschrieben:

Tabelle 3 Wirksamkeitsergebnisse in Woche 48 bei der ITT(E [Wirksamkeit])-Population der Studie APV30003 (antiretroviral vorbehandelte Patienten)

	FPV/RTV BID (N=107)	LPV/RTV BID (N=103)
AAUCMB-Analyse, beobachtet	Mittel (n)	Mittel (n)
Alle Patienten	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1.000 – 10.000 Kopien/ml	1,53 (41)	-1,43 (43)
>10.000 – 100.000 Kopien/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100.000 Kopien/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV BID versus LPV/RTV BID	Mittlere Differenz AAUCMB (97,5 % KI)	
Alle Patienten	0,244 (-0,047; 0,536)	
1.000 – 10.000 Kopien/ml	-0,104 (-0,550; 0,342)	
>10.000 – 100.000 Kopien/ml	0,216 (-0,213; 0,664)	
>100.000 Kopien/ml	1,232 (0,512; 1,952)	
AAUCMB-Analyse, beobachtet	Mittelwert (n)	Mittelwert (n)
Alle Patienten	-1,53 (105)	-1,76 (103)
CD4-Zellzahl <50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
<200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥ 200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
GSS des OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Alle Patienten, RD=F-Analyse²	n (%)	n (%)
Patienten (%) mit <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma	49 (46 %)	52 (50 %)
Patienten (%) mit <400 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma	62 (58 %)	63 (61 %)

Patienten (%) mit einer Änderung von >1 log₁₀ HIV-1 RNA im Plasma zum Ausgangswert	62 (58 %)	71 (69 %)
Änderung der CD4-Zellzahl zum Ausgangswert (Zellen/µl)	Median (n)	Median (n)
Alle Patienten	81 (79)	91 (85)

Legende: ¹GSS to OBT: Genotypischer Sensitivitätsscore in Bezug auf die optimierte Basistherapie. ²RD=F: „Rebound or discontinuation equal failure“-Analyse, die äquivalent zu TLOVR ist. FPV/RTV BID – Fosamprenavir mit Ritonavir zweimal täglich, LPV/RTV BID – Lopinavir / Ritonavir zweimal täglich.

Tabelle 4 AAUCMB-Werte in Woche 48 anhand des genotypischen Sensitivitätsscores in Bezug auf die optimierte Basistherapie und die Ausgangsresistenz auf FPV/RTV

	AAUCMB in Woche 48		
	(n)		
Genotypischer Sensitivitätsscore in Bezug auf die optimierte Basistherapie	Alle Patienten	Empfindlich gegen FPV/RTV Abweichungen von < 4 Mutationen im Vergleich zum Score	FPV/RTV-resistent ≥ 4 Mutationen im Vergleich zum Score
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Alle Patienten	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Wie in der Tabelle oben beschrieben, hatten nach ANRS-Einteilung nur 16 Patienten zu Beginn der Studie FPV/RTV resistente Viren. Weitergehende GSS-Subgruppenanalysen aus dieser kleinen Anzahl Daten sind daher mit Vorsicht zu interpretieren.

Es liegen keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung zur Anwendung von Fosamprenavir mit Ritonavir bei stark vorbehandelten Patienten vor.

Kinder und jugendliche Patienten über 6 Jahre

Die Fosamprenavir Tabletten und die Suspension zum Einnehmen zusammen mit Ritonavir wurden in Kombination mit NRTIs bei mit Proteasehemmern nicht vorbehandelten und vorbehandelten Kindern und jugendlichen Patienten geprüft. Der Nutzen für diese Altersgruppe wurde hauptsächlich abgeleitet aus der Studie APV29005, einer offenen 48-Wochen-Studie zur Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften, der Sicherheit und der antiviralen Aktivität von Fosamprenavir mit Ritonavir zweimal täglich bei mit HIV-1-Proteasehemmern nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren. Die Ergebnisse nach 48 Wochen sind nachfolgend dargestellt.

In die Studie APV29005 wurden 30 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (die Mehrheit davon wurde mit Fosamprenavir/Ritonavir 18/3 mg/kg zweimal täglich oder dem Dosierungsschema für die

Tabletten bei Erwachsenen behandelt) und 40 Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren (die Mehrheit davon wurde mit dem Dosierungsschema für die Tabletten bei Erwachsenen behandelt) eingeschlossen.

Tabelle 5 Studie APV29005: Baseline Charakteristika und Wirksamkeitsergebnisse zur Woche 48 in der ITT(E)-Population

	Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren n=30	Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren n=40
Baseline Charakteristika		
ART/PI-Status, n (%)		
nicht ART-vorbehandelt	2 (7)	14 (35)
ART-vorbehandelt, nicht mit PI vorbehandelt	8 (27)	12 (30)
PI vorbehandelt	20 (67)	14 (35)
Mediane Dauer der Vorbehandlung, Wochen		
NRTI	386	409
PI	253	209
Mediane Plasma-HIV-1-RNA, log ₁₀ Kopien/ml	4,6 (n=29)	4,7
>100.000 Kopien/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Mediane CD4-Zellen/ μ l	470	250
CD4-Zellzahl < 350 Zellen/ μ l, n (%)	10 (33)	27 (68)
Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse		
Patienten mit Plasma-HIV-1-RNA <400 Kopien/ml, Snapshot-Analyse	16 (53 %)	25 (63 %)
Mediane Änderung der CD4-Zellen zum Ausgangswert (Zellen/ μ l), observed analysis	210 (n=21)	140 (n=35)

Diese Daten wurden durch die unterstützende Studie APV20003 bestätigt, in der jedoch ein anderes Dosisschema als in der Studie APV29005 angewendet wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Fosamprenavir vor Erreichen der systemischen Zirkulation rasch und nahezu vollständig zu Amprenavir und anorganischem Phosphat verstoffwechselt. Die Umwandlung von Fosamprenavir zu Amprenavir scheint hauptsächlich im Darmepithel zu erfolgen.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Amprenavir nach gemeinsamer Anwendung von Telzir mit Ritonavir wurden bei gesunden Freiwilligen und mit HIV infizierten Patienten untersucht, wesentliche Unterschiede zwischen diesen Gruppen wurden nicht gefunden.

Die Telzir-Formulierungen Filmtabletten und Suspension zum Einnehmen, beide nüchtern gegeben, zeigten äquivalente AUC_∞-Werte von Amprenavir im Plasma, die Telzir-Formulierung Suspension zum Einnehmen zeigte eine um 14 % höhere C_{max} von Amprenavir im Plasma im Vergleich zur oralen Tablettenformulierung. Jedoch konnte die Bioäquivalenz nach Gabe der Suspension zum Einnehmen mit einer Mahlzeit nicht gezeigt werden. Daher sollte die Telzir Suspension zum Einnehmen von Erwachsenen ohne eine Mahlzeit und auf nüchternen Magen eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Resorption

Nach Einmalgabe von Fosamprenavir werden maximale Plasmakonzentrationen ungefähr 2 Stunden nach der Einnahme beobachtet. Die AUC-Werte von Fosamprenavir liegen im Allgemeinen bei weniger als 1 % der für Amprenavir beobachteten Werte. Die absolute Bioverfügbarkeit von Fosamprenavir beim Menschen ist nicht bekannt.

Nach mehrfacher oraler Gabe äquivalenter Fosamprenavir- und Amprenavir-Dosen wurden vergleichbare AUC-Werte beobachtet; nach Gabe von Fosamprenavir lagen jedoch die C_{\max} -Werte um ungefähr 30 % niedriger und die C_{\min} -Werte um ungefähr 28 % höher.

Die gemeinsame Gabe von Ritonavir mit Fosamprenavir erhöht die AUC von Amprenavir im Plasma um ungefähr das 2-Fache und $C_{\tau,ss}$ um das 4- bis 6-Fache im Vergleich zu den Werten nach alleiniger Gabe von Fosamprenavir.

Nach mehrfacher oraler Gabe von 700 mg Fosamprenavir mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich wurde Amprenavir rasch resorbiert, die maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) von Amprenavir im Steady-State betrug 6,08 (5,38 bis 6,86) $\mu\text{g/ml}$ im geometrischen Mittel (95 % KI) und wurde ungefähr 1,5 (0,75 bis 5,0) Stunden (t_{\max}) nach Verabreichung erreicht. Im Steady-State betrug die mittlere Trough-Konzentration (C_{\min}) von Amprenavir im Plasma 2,12 (1,77 bis 2,54) $\mu\text{g/ml}$, die $AUC_{0-\tau}$ betrug 39,6 (34,5 bis 45,3) $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$.

Die Gabe von Fosamprenavir in Form der Suspension zum Einnehmen mit einer fettreichen Mahlzeit (967 kcal, 67 g Fett, 33 g Protein, 58 g Kohlenhydrate) verringerte die $AUC_{(0-\infty)}$ von Amprenavir im Plasma um 28 % und C_{\max} um 46 % und verlängerte T_{\max} um 0,72 Stunden. Erwachsene Patienten sollten die Fosamprenavir Suspension zum Einnehmen **ohne** Mahlzeit und auf nüchternen Magen einnehmen. Kinder und Jugendliche sollten die Fosamprenavir Suspension zum Einnehmen **mit** einer Mahlzeit einnehmen. Die Dosisempfehlung für diese Gruppe berücksichtigt folglich den beobachteten Einfluss der Nahrung (siehe Abschnitt 4.2).

Die Einnahme von Amprenavir zusammen mit Grapefruitsaft war nicht mit signifikanten Veränderungen in der Pharmakokinetik von Amprenavir verbunden.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Amprenavir nach Gabe von Telzir beträgt ungefähr 430 l (6 l/kg bei einem Körpergewicht von 70 kg) und lässt auf ein großes Verteilungsvolumen sowie eine ungehinderte Penetration von Amprenavir aus dem Blutkreislauf in das Gewebe schließen. Dieser Wert wird, wahrscheinlich auf Grund einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Amprenavir, um ungefähr 40 % verringert, wenn Telzir mit Ritonavir gegeben wird.

In *In-vitro*-Studien beträgt die Proteinbindung von Amprenavir ca. 90 %. Amprenavir wird an das alpha-1-Säure-Glykoprotein (AAG) sowie an Albumin gebunden, zeigt aber eine höhere Affinität zu AAG. Es wurde gezeigt, dass die AAG-Konzentrationen im Verlauf der antiretroviralen Therapie abnehmen. Diese Änderung führt zu einer Abnahme der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs im Plasma, wobei die Menge von ungebundenem Amprenavir, das den aktiven Anteil darstellt, wahrscheinlich unverändert bleibt.

Die Penetration von Amprenavir in die zerebrospinale Flüssigkeit ist beim Menschen vernachlässigbar. Amprenavir scheint in die Samenflüssigkeit zu penetrieren, allerdings sind die Konzentrationen in der Samenflüssigkeit geringer als im Plasma.

Biotransformation

Nach oraler Gabe wird Fosamprenavir während der Resorption durch das Darmepithel rasch und beinahe vollständig zu Amprenavir und anorganischem Phosphat hydrolysiert. Amprenavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, nur ca. 1 % der eingenommenen Dosis werden in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Der Abbau über das Enzym Cytochrom-P450 CYP3A4 stellt den Hauptstoffwechselweg dar. Die Verstoffwechslung von Amprenavir wird durch Ritonavir über die Inhibierung von CYP3A4 gehemmt mit der Folge erhöhter Plasmakonzentrationen von Amprenavir. Zusätzlich ist Amprenavir auch ein Hemmstoff des CYP3A4-Enzyms, allerdings in geringerem Ausmaß als Ritonavir. Daher müssen Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren, inhibieren oder ein Substrat für CYP3A4 darstellen, bei gleichzeitiger Gabe von Telzir mit Ritonavir mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Elimination

Nach Einnahme von Telzir beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Amprenavir 7,7 Stunden. Wenn Telzir zusammen mit Ritonavir gegeben wird, wird die Eliminationshalbwertszeit von Amprenavir auf 15 bis 23 Stunden verlängert.

Die Elimination von Amprenavir erfolgt hauptsächlich über den Leberstoffwechsel, weniger als 1 % werden unverändert im Urin ausgeschieden, in den Faeces ist Amprenavir nicht nachweisbar. Ca. 14 % der gegebenen Amprenavir-Dosis werden in Form von Metaboliten mit dem Urin und ca. 75 % mit den Faeces ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Pädiatrie

In einer klinischen Studie zur Pharmakokinetik von Fosamprenavir bei pädiatrischen Patienten erhielten 8 Testpersonen im Alter von 12 bis 18 Jahren die bei Erwachsenen übliche Fosamprenavir-Tablettendosis von 700 mg zweimal täglich (mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich). Im historischen Vergleich zu erwachsenen Patienten, die Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg zweimal täglich erhielten, lagen bei den Testpersonen im Alter von 12 bis 18 Jahren die $AUC_{(0-24)}$ -Werte von APV im Plasma um 20 %, die C_{max} - um 23 % und die C_{min} -Werte um 20 % niedriger. Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren (n=9), die Fosamprenavir/Ritonavir 18/3 mg/kg zweimal täglich erhielten, lagen die $AUC_{(0-24)}$ -Werte um 26 % höher bei ähnlichen Werten für C_{max} und C_{min} im historischen Vergleich zu erwachsenen Patienten, die Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg zweimal täglich erhielten.

APV20002 ist eine offene Phase-II-Studie über 48 Wochen zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antiviralen Aktivität von Fosamprenavir mit und ohne Ritonavir bei pädiatrischen Testpersonen im Alter von 4 Wochen bis zu < 2 Jahren. Im historischen Vergleich zu erwachsenen Patienten, die Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg zweimal täglich erhielten, wurde bei einer Untergruppe von 5 Testpersonen im Alter von 6 bis < 24 Monaten, die Fosamprenavir/Ritonavir 45/7 mg/kg zweimal täglich erhielten, gezeigt, dass trotz eines ungefähr fünffachen Anstiegs der Dosen von Fosamprenavir/Ritonavir, bezogen auf mg/kg-Basis, die $AUC_{(0-\tau)}$ von Fosamprenavir im Plasma um ungefähr 48 %, C_{max} um 26 % und C_t um 29 % bei den pädiatrischen Testpersonen niedriger lagen. Daher können für sehr kleine Kinder (Kinder < 2 Jahre) keine Dosisempfehlungen gegeben werden, auch wird Telzir mit Ritonavir nicht für diese Patientengruppe empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir wurde bei Patienten über 65 Jahren nicht untersucht.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurden nicht speziell untersucht. Weniger als 1 % der therapeutischen Dosis von Amprenavir wird unverändert im Urin ausgeschieden. Auch ist die renale Clearance von Ritonavir vernachlässigbar, daher dürfte die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Elimination von Amprenavir und Ritonavir gering sein.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Fosamprenavir wird beim Menschen zu Amprenavir umgewandelt. Der Hauptweg der Elimination von Amprenavir und Ritonavir führt über den Leberstoffwechsel.

Die Pharmakokinetik von Amprenavir im Plasma wurde in einer Studie mit wiederholter Anwendung über 14 Tage bei HIV-1-infizierten Erwachsenen mit leichter, mittelgradiger oder schwerer

Leberfunktionsstörung untersucht, die Fosamprenavir mit Ritonavir erhielten, im Vergleich zu „gematchten“ Kontrollpatienten mit normaler Leberfunktion.

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score 5-6) führte das Dosisschema von 700 mg Fosamprenavir zweimal täglich mit einer verminderten Dosierungsfrequenz von 100 mg Ritonavir einmal täglich zu leicht erhöhten C_{\max} - (17 %) und $AUC_{(0-12)}$ -Werten (22 %), vergleichbaren Gesamt- C_{12} -Werten von Amprenavir und ungefähr 117 % höheren C_{12} -Werten von ungebundenem Amprenavir im Plasma im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion, die das Standard-Dosisschema von 700 mg Fosamprenavir/100 mg Ritonavir zweimal täglich erhielten.

Bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score 7-9) wird erwartet, dass die reduzierte Dosis von 450 mg Fosamprenavir zweimal täglich mit einer verminderten Dosierungsfrequenz von 100 mg Ritonavir einmal täglich zu vergleichbaren C_{\max} - und $AUC_{(0-12)}$ -Werten, aber zu ungefähr 35 % niedrigeren Gesamt- C_{12} -Werten von Amprenavir und ungefähr 88 % höheren C_{12} -Werten von ungebundenem Amprenavir im Plasma führt im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion, die das Standard-Dosisschema von 700 mg Fosamprenavir/ 100 mg Ritonavir zweimal täglich erhalten. Die prognostizierten Expositionen basieren auf einer Extrapolation der Daten, die nach Anwendung von 300 mg Fosamprenavir zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung beobachtet wurden.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score 10-13) führte eine reduzierte Dosis von 300 mg Fosamprenavir zweimal täglich mit einer verminderten Dosierungsfrequenz von 100 mg Ritonavir einmal täglich zu 19 % niedrigeren C_{\max} -Werten, 23 % niedrigeren $AUC_{(0-12)}$ -Werten und 38 % niedrigeren C_{12} -Werten, aber zu vergleichbaren C_{12} -Werten von Amprenavir und von ungebundenem Amprenavir im Plasma im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion, die das Standard-Dosisschema von 700 mg Fosamprenavir/100 mg Ritonavir zweimal täglich erhalten haben. Trotz der verminderten Dosierungsfrequenz von Ritonavir hatten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung 64 % höhere C_{\max} -Werte, 40 % höhere $AUC_{(0-24)}$ -Werte und 38 % höhere C_{12} -Werte von Ritonavir im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion, die das Standard-Dosisschema von 700 mg Fosamprenavir/100 mg Ritonavir zweimal täglich erhalten haben.

Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir wurde im Allgemeinen von Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung gut vertragen, auch zeigten diese Dosierungsschemata ein vergleichbares Profil hinsichtlich Nebenwirkungen und klinischen Laborwerten wie in früheren Studien an HIV-1-infizierten Patienten mit normaler Leberfunktion.

Schwangerschaft

Die Pharmakokinetik von Amprenavir (APV) wurde bei Schwangeren untersucht, die FPV/RTV 700/100 mg zweimal täglich während des zweiten Trimesters (n = 6), des dritten Trimesters (n = 9) und nach der Geburt erhielten. Die APV-Exposition war während der Schwangerschaft 25 % bis 35 % niedriger. Der geometrische APV-Mittelwert (95 % KI) und die APV- C_{tau} -Werte betragen 1,31 (0,97; 1,77) $\mu\text{g/ml}$ für das zweite Trimester, 1,34 (0,95; 1,89) $\mu\text{g/ml}$ für das dritte Trimester bzw. 2,03 (1,46; 2,83) $\mu\text{g/ml}$ nach der Geburt und lagen innerhalb des Wertebereichs von nicht schwangeren Patientinnen, die dieselben FPV/RTV-enthaltenden Therapien erhielten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität war der von Amprenavir ähnlich und trat bei Amprenavir-Plasmaspiegeln auf, die unterhalb der Humanexposition lagen, die nach Behandlung mit Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir in den empfohlenen Dosierungen erreicht werden.

In Studien mit wiederholter Anwendung an ausgewachsenen Ratten und Hunden induzierte Fosamprenavir Anzeichen gastrointestinaler Störungen (Speichelfluss, Erbrechen und weiche bis wässrige Stühle) und hepatische Veränderungen (erhöhte Lebergewichte, erhöhte Aktivität von Leberenzymen im Serum und mikroskopische Veränderungen einschließlich hepatischer Nekrose).

Wenn juvenile Tiere wie erwachsene Tiere behandelt wurden, trat keine verstärkte Toxizität auf, allerdings zeigen die Daten einen steileren Dosis-Wirkungs-Anstieg.

In Studien zur Reproduktionstoxizität mit Fosamprenavir bei Ratten wurde kein Einfluss auf die männliche Fertilität beobachtet. Bei trächtigen weiblichen Tieren ergab sich mit der hohen Dosis, vermutlich aufgrund einer Reduktion der Zahl der ovariellen Gelbkörper und der Implantationen, eine Verringerung der Uterusgewichte (0 bis 16 %). Bei trächtigen Ratten und Kaninchen wurden keine schwerwiegenden Wirkungen auf die embryo-fetale Entwicklung beobachtet. Jedoch war die Zahl der Aborte erhöht. Bei Kaninchen lag die systemische Exposition in der Hochdosisgruppe bei nur dem 0,3-Fachen der menschlichen Exposition nach Gabe der maximalen klinischen Dosis, daher konnten toxische Effekte von Fosamprenavir auf die Entwicklung nicht vollständig bestimmt werden. Bei prä- und postnatal gegenüber Fosamprenavir exponierten Ratten zeigten die Jungtiere eine eingeschränkte physische und funktionelle Entwicklung und ein verringertes Wachstum. Die Überlebensrate der Jungtiere war verringert. Ferner wurden eine verringerte Zahl von Implantationsstellen pro Wurf und eine Verlängerung der Gestation nach der Paarung der Jungtiere nach Erreichen der Geschlechtsreife gesehen.

In einer Standardbatterie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen war Fosamprenavir weder mutagen noch genotoxisch. In Langzeitstudien zur Kanzerogenität mit Fosamprenavir an Ratten und Mäusen traten bei Mäusen vermehrt hepatozelluläre Adenome und Karzinome beim 0,1- bis 0,3-Fachen der Exposition beim Menschen nach zweimal täglicher Gabe von 700 mg Fosamprenavir mit 100 mg Ritonavir auf. Bei Ratten traten vermehrt hepatozelluläre Adenome und Follikelzellkarzinome der Schilddrüse beim 0,3- bis 0,6-Fachen der Exposition beim Menschen nach zweimal täglicher Gabe von 700 mg Fosamprenavir mit 100 mg Ritonavir auf. Die Relevanz dieser hepatozellulären Befunde bei Nagetieren für den Menschen ist unklar; es gibt jedoch keinen Anhaltspunkt aus klinischen Studien oder der therapeutischen Anwendung für eine klinische Relevanz dieser Befunde. Studien an der Ratte nach wiederholter Verabreichung von Fosamprenavir zeigten, dass Leberenzyme induziert wurden. Durch die Induktion von Leberenzymen werden Ratten für Schilddrüsentumore prädisponiert. Das Potential für Schilddrüsentumore wird als speziesspezifisch angesehen. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt. Nur bei Ratten war ein Anstieg interstitieller Hyperplasien bei männlichen Tieren nach dem 0,5-Fachen der Exposition beim Menschen und ein Anstieg endometrialer uteriner Adenokarzinome bei weiblichen Tieren nach dem 1,1-Fachen der Exposition beim Menschen zu beobachten. Die Inzidenz endometrialer Adenokarzinome war im Vergleich zu den Kontrollgruppen leicht erhöht, jedoch nicht außerhalb der historischen Spontanraten für weibliche Tiere. Die Relevanz dieser endometrialen uterinen Adenokarzinome für den Menschen ist unklar; es gibt jedoch keinen Anhaltspunkt aus klinischen Studien oder der therapeutischen Anwendung für eine klinische Relevanz dieser Befunde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose
Sucralose
Propylenglycol
Methyl-4-hydroxybenzoat (E218)
Propyl-4-hydroxybenzoat (E216)
Polysorbat 80
Calciumchlorid-Dihydrat
Künstliches Weintrauben-Aroma, trocken
Natürliches Pfefferminz-Aroma
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Inkompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

28 Tage nach Anbruch verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit einem kindergesicherten Polypropylenverschluss, die 225 ml Suspension zum Einnehmen enthalten. Die Packung enthält außerdem einen Spritzen-Adapter aus Polyethylen und eine 10 ml Dosierspritze zur Verabreichung der Lösung in den Mund, die aus einem Polypropylen-Zylinder (mit ml-Graduierung) und einem Polyethylen-Kolben besteht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/04/282/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Juli 2004

Datum der Verlängerung der Zulassung: 15. Mai 2009

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Filmtabletten

Glaxo Wellcome Operations, Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Vereinigtes Königreich

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

Suspension zum Einnehmen

Aspen Bad Oldesloe GmbH, Industriestraße 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Deutschland

oder

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, Co. Durham DL12 8DT, Vereinigtes Königreich

oder

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTELN FÜR DIE TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Telzir 700 mg Filmtabletten
Fosamprenavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 700 mg Fosamprenavir als Fosamprenavir-Calcium (entsprechend etwa 600 mg Amprenavir)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/282/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

telzir 700 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT FÜR DIE TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Telzir 700 mg Filmtabletten
Fosamprenavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 700 mg Fosamprenavir als Fosamprenavir-Calcium (entsprechend etwa 600 mg Amprenavir)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/282/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nur für die Faltschachtel zutreffend

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTELN FÜR DIE SUSPENSION ZUM EINNEHMEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Fosamprenavir

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml der Suspension zum Einnehmen enthält 50 mg Fosamprenavir als Fosamprenavir-Calcium (entsprechend etwa 43 mg Amprenavir)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dieses Arzneimittel enthält auch Konservierungsmittel:
Methyl-(4-hydroxybenzoat) (E218) und Propyl-(4-hydroxybenzoat) (E216), weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Flasche mit 225 ml Suspension zum Einnehmen
In der Packung befinden sich auch eine mit 10 ml-Graduierung versehene Dosierspritze und ein Adapter.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

Flasche vor Gebrauch kräftig schütteln!

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

28 Tage nach Anbruch verwerfen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/282/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

telzir 50 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT FÜR DIE SUSPENSION ZUM EINNEHMEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Fosamprenavir

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml der Suspension zum Einnehmen enthält 50 mg Fosamprenavir als Fosamprenavir-Calcium
(entsprechend etwa 43 mg Amprenavir)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dieses Arzneimittel enthält auch Konservierungsmittel:
Methyl-(4-hydroxybenzoat) (E218) und Propyl-(4-hydroxybenzoat) (E216), weitere Informationen
siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

225 ml Suspension zum Einnehmen
In der Packung befinden sich auch eine mit 10 ml-Graduierung versehene Dosierspritze und ein
Adapter.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

Flasche vor Gebrauch kräftig schütteln!

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

28 Tage nach Anbruch verwerfen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/282/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Nur für die Faltschachtel zutreffend

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Telzir 700 mg Filmtabletten

Fosamprenavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- **Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.**

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. **Was ist Telzir und wofür wird es angewendet?**
2. **Was sollten Sie vor der Einnahme von Telzir beachten?**
3. **Wie ist Telzir einzunehmen?**
4. **Welche Nebenwirkungen sind möglich?**
5. **Wie ist Telzir aufzubewahren?**
6. **Inhalt der Packung und weitere Informationen**

1. **Was ist Telzir und wofür wird es angewendet?**

Telzir wird zur Behandlung der HIV (humanen Immunschwäche-Virus)-Infektion eingesetzt.

Telzir gehört zu einer Art von Arzneimitteln, die als „antiretrovirale Mittel“ bezeichnet werden. Es wird mit einem niedrig dosierten anderen Arzneimittel (Ritonavir) eingenommen, das den Wirkstoffspiegel von Telzir im Blut erhöht. Telzir gehört zu einer Gruppe von antiretroviralen Arzneimitteln, die *Proteasehemmer* genannt werden. Die Protease ist ein durch das HI-Virus erzeugtes Enzym, das dem Virus hilft, sich in den weißen Blutzellen (*CD4-Zellen*) Ihres Blutes zu vermehren. Telzir hemmt das HI-Virus sich zu vermehren und mehr CD4-Zellen zu infizieren, indem es die Funktion der Protease hemmt.

Telzir wird mit niedrig dosiertem Ritonavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln („Kombinationstherapie“) zur Behandlung von mit HIV infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren angewendet.

Das HI-Virus kann resistent gegen Anti-HIV-Arzneimittel werden. Um dies zu vermeiden und um eine Verschlechterung Ihrer Erkrankung zu verhindern, ist es sehr wichtig, dass Sie alle Ihre Arzneimittel genau nach Anweisung einnehmen.

Telzir wird nicht verhindern, dass Sie andere Menschen mit HIV infizieren können. Die HIV-Infektion wird durch sexuellen Kontakt mit einem infizierten Menschen oder durch Kontakt mit infiziertem Blut übertragen (beispielsweise durch eine gemeinsame Benutzung von Injektionsnadeln).

2. **Was sollten Sie vor der Einnahme von Telzir beachten?**

Telzir muss in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden. Es ist daher wichtig, dass Sie die diesen Arzneimitteln beiliegenden Gebrauchsinformationen sorgfältig lesen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie irgendwelche Fragen zu Ritonavir oder den anderen verschriebenen Arzneimitteln haben.

Telzir darf nicht eingenommen werden,

- **wenn Sie allergisch** gegen Fosamprenavir, Amprenavir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder gegen Ritonavir sind.
- **wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen:**
 - Alfuzosin (zur Behandlung eines **Prostata-Problems**)
 - Astemizol oder Terfenadin (häufig angewendet zur Behandlung von Symptomen einer **Allergie**; diese Arzneimittel sind möglicherweise ohne Verschreibung erhältlich)
 - Pimozid (zur Behandlung von **Schizophrenie**)
 - Quetiapin (zur Behandlung von **Schizophrenie, bipolaren Störungen und schweren depressiven Episoden**)
 - Cisaprid (zur Linderung von **Verdauungsstörungen**)
 - Ergotaminderivate (zur Behandlung von **Kopfschmerzen**)
 - Rifampicin (zur Behandlung einer **Tuberkulose**)
 - Amiodaron, Chinidin, Flecainid und Propafenon (zur Behandlung von **Herzerkrankungen**)
 - Bepridil (zur Behandlung eines **hohen Blutdrucks**)
 - oral (durch den Mund) einzunehmendes Midazolam und oral einzunehmendes Triazolam (zur Behandlung von **Angstzuständen**)
 - Johanniskraut-haltige Produkte (*Hypericum perforatum*)
 - Lovastatin, Simvastatin (zur **Cholesterin**-Senkung)
 - Sildenafil, wenn es zur Behandlung der **pulmonalen arteriellen Hypertonie** (eine Erkrankung, welche die Blutgefäße, die zu Ihrer Lunge führen, betrifft) angewendet wird
 - Paritaprevir (zur Behandlung der **Hepatitis C**).

→**Informieren Sie Ihren Arzt, wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Telzir einnehmen,

- **wenn Sie an einer bekannten Überempfindlichkeit (Allergie) gegen Sulfonamid-haltige Arzneimittel leiden.** Sie könnten auch überempfindlich auf Telzir reagieren.
- **wenn Sie eine Leberfunktionsstörung haben.** Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise eine Verminderung der Telzir- und Ritonavir-Dosis empfehlen, die sich nach dem Ausmaß Ihrer Leberschädigung richtet. Während der Behandlung mit Telzir werden Sie sorgfältig überwacht. Wenn Ihre Leberfunktionsstörung sich verschlechtert, müssen Sie gegebenenfalls die Einnahme von Telzir für eine gewisse Zeit oder dauerhaft abbrechen. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine Kombinationstherapie erhalten, haben ein erhöhtes Risiko, dass schwere Leberfunktionsstörungen auftreten.
- **wenn Sie an der Bluterkrankheit (Hämophilie) leiden.** Während einer Therapie mit Proteasehemmern (wie Telzir) ist eine Zunahme der Blutungsneigung möglich. Der Grund dafür ist nicht bekannt. Möglicherweise benötigen Sie zusätzlich Faktor VIII, um Blutungen zu kontrollieren.
- **wenn Sie an Diabetes leiden.** Von einigen Patienten, die antiretrovirale Arzneimittel, einschließlich Proteasehemmer, erhalten, liegen Berichte über erhöhte Blutzuckerspiegel und eine Verschlechterung des Diabetes mellitus vor. Darüber hinaus trat bei einigen Patienten während der Einnahme erstmalig ein Diabetes auf.
- wenn Sie irgendwelche anderen Arzneimittel einnehmen. Siehe Abschnitt „Einnahme von Telzir zusammen mit anderen Arzneimitteln“.

→**Informieren Sie Ihren Arzt, wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft.** Es sind möglicherweise zusätzliche Kontrolluntersuchungen, einschließlich Blutuntersuchungen, notwendig, solange Sie Ihre Arzneimittel einnehmen.

Ihr Arzt wird Ihre Blutzuckerspiegel vor und während der Telzir-Behandlung überwachen.

Achten Sie auf wichtige Symptome

Manche Patienten entwickeln während der Einnahme von Arzneimitteln gegen eine HIV-Infektion andere Erkrankungen, die schwerwiegend sein können. Diese umfassen:

- Aufflammen von früher aufgetretenen Infektionen
- Veränderungen Ihrer Körperform
- Probleme mit Ihren Knochen

Sie müssen über wichtige Anzeichen und Symptome Bescheid wissen, um auf diese während der Telzir-Einnahme achten zu können.

Lesen Sie bitte die Informationen zu „Andere mögliche Nebenwirkungen der HIV-Kombinationstherapie“ im Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage. Wenn Sie irgendwelche Fragen zu diesen Angaben oder zu den gegebenen Empfehlungen haben:

→**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt.**

Es kann sein, dass Sie einen Hautausschlag entwickeln.

Die Einnahme von Telzir kann trotzdem fortgeführt werden. Der Hautausschlag kann mit Antihistaminika behandelt werden. Selten kann der Hautausschlag aber schwerwiegend und ernsthaft sein (*Stevens-Johnson-Syndrom*). Wenn dies auftritt, muss die Behandlung mit Telzir unverzüglich abgebrochen werden und Sie dürfen dieses Arzneimittel nie wieder einnehmen.

Schützen Sie andere Menschen.

Die HIV-Infektion wird durch Sexualkontakt mit einem Infizierten oder durch Übertragung von infiziertem Blut (z. B. durch gemeinsame Verwendung von Injektionsnadeln) verbreitet. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Einnahme von Telzir zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel oder andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Ihr Arzt wird entscheiden, ob die Einnahme dieser Arzneimittel zusammen mit Telzir und Ritonavir für Sie geeignet ist. Dies ist **sehr wichtig**, da Telzir oder Ritonavir die Wirkungen anderer Arzneimittel verstärken oder abschwächen können. Dies kann mitunter zu ernsthaften medizinischen Folgen führen.

Es gibt einige Arzneimittel, die nicht zusammen mit Telzir eingenommen werden dürfen. Sie müssen die Liste der Arzneimittel unter „Telzir darf nicht eingenommen werden“ zu Beginn des Abschnittes 2 dieser Packungsbeilage überprüfen.

Diese Arzneimittel werden nicht in Kombination mit Telzir/Ritonavir empfohlen:

- Ketoconazol und Itraconazol in Dosierungen über 200 mg täglich (zur Behandlung von **Pilzinfektionen**)
- Rifabutin in Dosierungen über 150 mg jeden zweiten Tag (ein **Antibiotikum**)
- Lidocain, das mittels Injektion verabreicht wird
- Halofantrin (zur Behandlung einer **Malaria**)
- Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil (zur Behandlung einer **erektilen Dysfunktion**)
- Atorvastatin in Dosierungen über 20 mg täglich (zur **Cholesterin**-Senkung)
- Fluticasonpropionat und ähnliche Arzneimittel zur Behandlung von **Asthma**, außer es wird als notwendig erachtet. In diesem Fall ist eine engmaschige Überwachung erforderlich.
- Kombination aus Lopinavir/Ritonavir (zur Behandlung der **HIV-Infektion**)
- Raltegravir (zur Behandlung der **HIV-Infektion**)
- Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir, Daclatasvir (zur Behandlung der **Hepatitis C**)
- Maraviroc (zur Behandlung der **HIV-Infektion**)

Sie werden engmaschig überwacht, wenn Sie diese Arzneimittel zusammen mit Telzir/Ritonavir einnehmen:

- Atorvastatin bis zu 20 mg täglich (zur **Cholesterin**-Senkung)
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin (zur Behandlung einer **Epilepsie**)
- Cyclosporin, Rapamycin, Tacrolimus (zur Unterdrückung des **Immunsystems**)

- Dolutegravir (zur Behandlung der **HIV-Infektion**)
- Desipramin, Nortriptylin, Paroxetin und ähnliche Arzneimittel (zur Behandlung einer **Depression**)
- Warfarin und andere Arzneimittel zur Hemmung der **Blutgerinnung**
- als Injektion (Spritze) anzuwendendes Midazolam (zur Behandlung von **Angstzuständen**)
- Clarithromycin, Erythromycin (**Antibiotika**, zur Behandlung **bakterieller Infektionen**)
- Methadon (ein **Heroin-Ersatz**)

Wenn Sie folgendes Arzneimittel einnehmen, muss Ihre Telzir-Dosis möglicherweise angepasst werden

- Etravirin (zur Behandlung der **HIV-Infektion**)

Hormonelle Empfängnisverhütung

Die Einnahme von Telzir und Ritonavir während der Anwendung der Anti-Baby-Pille („Pille“) kann für Ihre Leber schädlich sein und auch die Wirksamkeit der Empfängnisverhütung beeinträchtigen.

→ **Verwenden Sie andere Verhütungsmethoden auf nicht-hormoneller Basis wie z. B. Kondome.** Es wurden keine Studien zur Anwendung von Telzir/Ritonavir mit anderen Hormontherapien wie z. B. Hormonersatztherapien durchgeführt.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden:

→ **Fragen Sie** vor der Einnahme dieses Arzneimittels **Ihren Arzt** oder Apotheker um Rat.

Stillzeit

HIV-infizierte Frauen dürfen nicht stillen, da die HIV-Infektion durch die Muttermilch auf den Säugling übertragen werden kann. Es ist nicht bekannt, ob die Inhaltsstoffe von Telzir ebenfalls in Ihre Muttermilch übergehen können. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen:

→ **Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt.**

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Telzir kann bei Ihnen ein Schwindelgefühl verursachen und andere Nebenwirkungen hervorrufen, die Ihre Aufmerksamkeit verringern.

→ **Führen Sie nur dann ein Fahrzeug und bedienen Sie eine Maschine, wenn Sie sich gut fühlen.**

Suchen Sie regelmäßig Ihren Arzt auf

Telzir hilft, Ihre HIV-Infektion unter Kontrolle zu halten, heilt diese aber nicht. Sie werden daher Telzir jeden Tag einnehmen müssen, um eine Verschlechterung Ihrer Erkrankung zu vermeiden. Es können auch weiterhin andere Infektionen oder Komplikationen im Zusammenhang mit der HIV-Infektion auftreten.

→ **Blieben Sie mit Ihrem Arzt in Kontakt. Beenden Sie die Einnahme von Telzir nicht** ohne Empfehlung Ihres Arztes.

3. Wie ist Telzir einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Es ist sehr wichtig, dass Sie die gesamte Tagesdosis von Telzir und Ritonavir, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, einnehmen. **Nehmen Sie nicht mehr** als die empfohlene Dosis ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Nehmen Sie die Tabletten im Ganzen mit Wasser oder einem anderen Getränk ein. Die Telzir-Tabletten können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Für Patienten, die Schwierigkeiten haben, Tabletten zu schlucken, ist Telzir auch als Flüssigkeit (Suspension zum Einnehmen) erhältlich. (Lesen Sie zur Anleitung, ob die Flüssigkeit mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden soll, die Packungsbeilage für Telzir Suspension zum Einnehmen).

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt **eine 700 mg Telzir-Tablette zweimal täglich** mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich.

Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 39 kg

Kinder können die Tabletten-Dosis für Erwachsene von **einer 700 mg Telzir-Tablette zweimal täglich** mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich einnehmen, wenn sie die Tabletten im Ganzen schlucken können.

Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht unter 39 kg

Verwenden Sie Telzir Suspension zum Einnehmen.

Erwachsene mit einer Leberfunktionsstörung

Wenn Sie eine leicht ausgeprägte Leberfunktionsstörung haben, ist die Dosis **eine Telzir-Tablette (700 mg) zweimal täglich** mit 100 mg Ritonavir **nur einmal täglich**. Bei einer mittelschweren oder schweren Leberfunktionsstörung muss die Telzir-Dosis erniedrigt werden. Diese Dosisanpassung kann nicht mit Telzir-Tabletten gemacht werden. Sie müssen dafür die Telzir Suspension zum Einnehmen verwenden.

Wenn Sie eine größere Menge von Telzir eingenommen haben als Sie sollten

Wenn Sie mehr als die verschriebene Dosis von Telzir eingenommen haben:

→**Fragen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.**

Wenn Sie die Einnahme von Telzir vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von Telzir vergessen haben, nehmen Sie es ein, sobald Sie daran denken, und setzen dann die Einnahme wie vorher fort. **Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.**

Beenden Sie die Einnahme von Telzir nicht ohne Empfehlung Ihres Arztes

Setzen Sie die Einnahme von Telzir so lange fort, wie es Ihr Arzt empfiehlt. Brechen Sie die Einnahme nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt empfiehlt es Ihnen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei der Behandlung einer HIV-Infektion ist es nicht immer möglich zu sagen, ob auftretende Nebenwirkungen durch Telzir, durch andere Arzneimittel, die gleichzeitig eingenommen werden, oder durch die HIV-Erkrankung selbst verursacht werden. Aus diesem Grund ist **es sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt über jede Veränderung Ihres Gesundheitszustandes unterrichten.**

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 von 10 Personen** betreffen:

- Durchfall
- Erhöhung des *Cholesterins* (ein bestimmtes Blutfett).

Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 10 Personen** betreffen:

- Erhöhungen der *Triglyceride* (bestimmte Blutfette)
- Unwohlsein oder Krankheitsgefühl (*Übelkeit oder Erbrechen*), Bauchschmerzen, weiche Stühle
- Hautausschläge (gerötet, geschwollen oder juckend) – wenn der Hautausschlag schwerwiegend ist, müssen Sie gegebenenfalls die Einnahme von Telzir abbrechen

- Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
- Müdigkeit
- Erhöhungen von Enzymen, die von der Leber hergestellt und *Transaminasen* genannt werden, und eines Enzyms, das von der Bauchspeicheldrüse hergestellt und *Lipase* genannt wird
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl im Bereich der Lippen und des Mundes.

Gelegentliche Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 100 Personen** betreffen:

- Schwellung des Gesichtes, der Lippen und der Zunge (*Angioödem bzw. Quincke-Ödem*).

Seltene Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 1.000 Personen** betreffen:

- Eine schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktion (*Stevens-Johnson-Syndrom*).

Mögliches Auftreten von Muskelproblemen

Es liegen Berichte über Muskelschmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche, vor allem unter antiretroviraler Behandlung einschließlich Proteasehemmern und Nukleosidanaloga, vor. In seltenen Fällen waren diese Muskelerkrankungen schwerwiegend (*Rhabdomyolyse*). Wenn Sie irgendwelche Muskelprobleme bemerken:

→Informieren Sie Ihren Arzt.

Bei Blutern können die Blutungen zunehmen

Bei Patienten mit **Hämophilie Typ A und B** liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen während der Einnahme von Proteasehemmern vor. Sollte dies bei Ihnen eintreten:

→Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken

→Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Andere mögliche Nebenwirkungen der HIV-Kombinationstherapie

Früher aufgetretene Infektionen können wieder aufflammen

Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) haben ein geschwächtes Immunsystem und die Wahrscheinlichkeit, dass sich bei ihnen schwerwiegende Infektionen (*opportunistische Infektionen*) entwickeln, ist höher. Wenn diese Patienten mit der Therapie beginnen, können länger bestehende, verborgene Infektionen wieder auftreten und Anzeichen und Symptome einer Entzündung hervorrufen. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht diese Infektionen zu bekämpfen.

Neben opportunistischen Infektionen können auch Autoimmunerkrankungen auftreten (eine Krankheit, die auftritt, wenn das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift), nachdem Sie mit der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion begonnen haben. Autoimmunerkrankungen können auch erst viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Bitte informieren Sie sofort Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten, wenn Sie Symptome einer Infektion bemerken oder andere Symptome wie Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und aufwärts zum Rumpf fortschreitet, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität.

Wenn Sie während der Einnahme von Telzir irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder Entzündung bemerken:

→Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt. Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel gegen die Infektion ohne Empfehlung Ihres Arztes ein.

Möglicherweise auftretende Probleme mit Ihren Knochen

Einige Patienten, die eine Kombinationstherapie gegen HIV erhalten, entwickeln eine so genannte *Osteonekrose*. Hierbei sterben Teile des Knochengewebes infolge einer unzureichenden Blutversorgung des Knochens ab.

Bei Patienten kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Knochenerkrankung erhöht sein,

- wenn sie bereits seit langem eine Kombinationstherapie erhalten
- wenn sie zusätzlich Kortikosteroide (entzündungshemmende Arzneimittel) einnehmen
- wenn sie regelmäßig oder übermäßig Alkohol trinken
- wenn sie ein sehr schwaches Immunsystem haben
- wenn sie Übergewicht haben.

Zeichen, auf die Sie achten müssen, umfassen:

- **Gelenksteife**
- **Gelenkschmerzen** (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter)
- **Schwierigkeiten bei Bewegungen.**

Wenn Sie irgendeines dieser Symptome bemerken:

→**Informieren Sie Ihren Arzt.**

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Telzir aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Telzir enthält

- **Der Wirkstoff ist Fosamprenavir.** Jede Filmtablette enthält 700 mg Fosamprenavir als Fosamprenavir-Calcium (entsprechend etwa 600 mg Amprenavir).
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Povidon (K30), Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Titandioxid (E171), Triacetin, Eisen(III)-oxid (E172).

Wie Telzir aussieht und Inhalt der Packung

Telzir ist in Kunststoffflaschen mit 60 Filmtabletten erhältlich. Die Tabletten sind kapselförmig, bikonvex, rosafarben und auf einer Seite mit der Prägung "GXLL7" versehen.

Für Patienten, für die eine Tabletteneinnahme nicht möglich ist, steht Telzir auch als Suspension zum Einnehmen zur Verfügung.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Hersteller

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Vereinigtes Königreich

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

Pharmazeutischer Unternehmer

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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
vii.v.fi.pt@vii.vhealthcare.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen Fosamprenavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- **Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.**

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Telzir und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Telzir beachten?
3. Wie ist Telzir einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Telzir aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Telzir und wofür wird es angewendet?

Telzir wird zur Behandlung der HIV (humanen Immunschwäche-Virus)-Infektion eingesetzt.

Telzir gehört zu einer Art von Arzneimitteln, die als „antiretrovirale Mittel“ bezeichnet werden. Es wird mit einem niedrig dosierten anderen Arzneimittel (Ritonavir) eingenommen, das den Wirkstoffspiegel von Telzir im Blut erhöht. Telzir gehört zu einer Gruppe von antiretroviralen Arzneimitteln, die *Proteasehemmer* genannt werden. Die Protease ist ein durch das HI-Virus erzeugtes Enzym, das dem Virus hilft, sich in den weißen Blutzellen (*CD4-Zellen*) Ihres Blutes zu vermehren. Telzir hemmt das HI-Virus sich zu vermehren und mehr CD4-Zellen zu infizieren, indem es die Funktion der Protease hemmt.

Telzir wird mit niedrig dosiertem Ritonavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln („Kombinationstherapie“) zur Behandlung von mit HIV infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 6 Jahren angewendet.

Das HI-Virus kann resistent gegen Anti-HIV-Arzneimittel werden. Um dies zu vermeiden und um eine Verschlechterung Ihrer Erkrankung zu verhindern, ist es sehr wichtig, dass Sie alle Ihre Arzneimittel genau nach Anweisung einnehmen.

Telzir wird nicht verhindern, dass Sie andere Menschen mit HIV infizieren können. Die HIV-Infektion wird durch sexuellen Kontakt mit einem infizierten Menschen oder durch Kontakt mit infiziertem Blut übertragen (beispielsweise durch eine gemeinsame Benutzung von Injektionsnadeln).

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Telzir beachten?

Telzir muss in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden. Es ist daher wichtig, dass Sie die diesen Arzneimitteln beiliegenden Gebrauchsinformationen sorgfältig lesen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie irgendwelche Fragen zu Ritonavir oder den anderen verschriebenen Arzneimitteln haben.

Telzir darf nicht eingenommen werden,

- **wenn Sie allergisch** gegen Fosamprenavir, Amprenavir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder gegen Ritonavir sind.
- **wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen:**
 - Alfuzosin (zur Behandlung eines **Prostata-Problems**)
 - Astemizol oder Terfenadin (häufig angewendet zur Behandlung von Symptomen einer **Allergie**; diese Arzneimittel sind möglicherweise ohne Verschreibung erhältlich)
 - Pimozid (zur Behandlung von **Schizophrenie**)
 - Quetiapin (zur Behandlung von **Schizophrenie, bipolaren Störungen und schweren depressiven Episoden**)
 - Cisaprid (zur Linderung von **Verdauungsstörungen**)
 - Ergotaminderivate (zur Behandlung von **Kopfschmerzen**)
 - Rifampicin (zur Behandlung einer **Tuberkulose**)
 - Amiodaron, Chinidin, Flecainid und Propafenon (zur Behandlung von **Herzerkrankungen**)
 - Bepridil (zur Behandlung eines **hohen Blutdrucks**)
 - oral (durch den Mund) einzunehmendes Midazolam und oral einzunehmendes Triazolam (zur Behandlung von **Angstzuständen**)
 - Johanniskraut-haltige Produkte (*Hypericum perforatum*)
 - Lovastatin, Simvastatin (zur **Cholesterin**-Senkung)
 - Sildenafil, wenn es zur Behandlung der **pulmonalen arteriellen Hypertonie** (eine Erkrankung, welche die Blutgefäße, die zu Ihrer Lunge führen, betrifft) angewendet wird
 - Paritaprevir (zur Behandlung der **Hepatitis C**).

→**Informieren Sie Ihren Arzt, wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Telzir einnehmen,

- **wenn Sie an einer bekannten Überempfindlichkeit (Allergie) gegen Sulfonamid-haltige Arzneimittel leiden.** Sie könnten auch überempfindlich auf Telzir reagieren.
- **wenn Sie eine Leberfunktionsstörung haben.** Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise eine Verminderung der Telzir- und Ritonavir-Dosis empfehlen, die sich nach dem Ausmaß Ihrer Leberschädigung richtet. Während der Behandlung mit Telzir werden Sie sorgfältig überwacht. Wenn Ihre Leberfunktionsstörung sich verschlechtert, müssen Sie gegebenenfalls die Einnahme von Telzir für eine gewisse Zeit oder dauerhaft abbrechen. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine Kombinationstherapie erhalten, haben ein erhöhtes Risiko, dass schwere Leberfunktionsstörungen auftreten.
- **wenn Sie an der Bluterkrankheit (Hämophilie) leiden.** Während einer Therapie mit Proteasehemmern (wie Telzir) ist eine Zunahme der Blutungsneigung möglich. Der Grund dafür ist nicht bekannt. Möglicherweise benötigen Sie zusätzlich Faktor VIII, um Blutungen zu kontrollieren.
- **wenn Sie an Diabetes leiden.** Von einigen Patienten, die antiretrovirale Arzneimittel, einschließlich Proteasehemmer, erhalten, liegen Berichte über erhöhte Blutzuckerspiegel und eine Verschlechterung des Diabetes mellitus vor. Darüber hinaus trat bei einigen Patienten während der Einnahme erstmalig ein Diabetes auf.
- wenn Sie irgendwelche anderen Arzneimittel einnehmen. Siehe Abschnitt „Einnahme von Telzir zusammen mit anderen Arzneimitteln“.

→**Informieren Sie Ihren Arzt, wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft.** Es sind möglicherweise zusätzliche Kontrolluntersuchungen, einschließlich Blutuntersuchungen, notwendig, solange Sie Ihre Arzneimittel einnehmen.

Ihr Arzt wird Ihre Blutzuckerspiegel vor und während der Telzir-Behandlung überwachen.

Achten Sie auf wichtige Symptome

Manche Patienten entwickeln während der Einnahme von Arzneimitteln gegen eine HIV-Infektion andere Erkrankungen, die schwerwiegend sein können. Diese umfassen:

- Aufflammen von früher aufgetretenen Infektionen
- Veränderungen Ihrer Körperform
- Probleme mit Ihren Knochen

Sie müssen über wichtige Anzeichen und Symptome Bescheid wissen, um auf diese während der Telzir-Einnahme achten zu können.

Lesen Sie bitte die Informationen zu „Andere mögliche Nebenwirkungen der HIV-Kombinationstherapie“ im Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage. Wenn Sie irgendwelche Fragen zu diesen Angaben oder zu den gegebenen Empfehlungen haben:

→**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt.**

Es kann sein, dass Sie einen Hautausschlag entwickeln.

Die Einnahme von Telzir kann trotzdem fortgeführt werden. Der Hautausschlag kann mit Antihistaminika behandelt werden. Selten kann der Hautausschlag aber schwerwiegend und ernsthaft sein (*Stevens-Johnson-Syndrom*). Wenn dies auftritt, muss die Behandlung mit Telzir unverzüglich abgebrochen werden und Sie dürfen dieses Arzneimittel nie wieder einnehmen.

Schützen Sie andere Menschen.

Die HIV-Infektion wird durch Sexualkontakt mit einem Infizierten oder durch Übertragung von infiziertem Blut (z. B. durch gemeinsame Verwendung von Injektionsnadeln) verbreitet. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Einnahme von Telzir zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel oder andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Ihr Arzt wird entscheiden, ob die Einnahme dieser Arzneimittel zusammen mit Telzir und Ritonavir für Sie geeignet ist. Dies ist **sehr wichtig**, da Telzir oder Ritonavir die Wirkungen anderer Arzneimittel verstärken oder abschwächen können. Dies kann mitunter zu ernsthaften medizinischen Folgen führen.

Es gibt einige Arzneimittel, die nicht zusammen mit Telzir eingenommen werden dürfen. Sie müssen die Liste der Arzneimittel unter „Telzir darf nicht eingenommen werden“ zu Beginn des Abschnittes 2 dieser Packungsbeilage überprüfen.

Diese Arzneimittel werden nicht in Kombination mit Telzir/Ritonavir empfohlen:

- Ketoconazol und Itraconazol in Dosierungen über 200 mg täglich (zur Behandlung von **Pilzinfektionen**)
- Rifabutin in Dosierungen über 150 mg jeden zweiten Tag (ein **Antibiotikum**)
- Lidocain, das mittels Injektion verabreicht wird
- Halofantrin (zur Behandlung einer **Malaria**)
- Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil (zur Behandlung einer **erektile Dysfunktion**)
- Atorvastatin in Dosierungen über 20 mg täglich (zur **Cholesterin**-Senkung)
- Fluticasonpropionat und ähnliche Arzneimittel zur Behandlung von **Asthma**, außer es wird als notwendig erachtet. In diesem Fall ist eine engmaschige Überwachung erforderlich.
- Kombination aus Lopinavir/Ritonavir (zur Behandlung der **HIV-Infektion**)
- Raltegravir (zur Behandlung der **HIV-Infektion**)
- Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir, Daclatasvir (zur Behandlung der **Hepatitis C**)
- Maraviroc (zur Behandlung der **HIV-Infektion**)

Sie werden engmaschig überwacht, wenn Sie diese Arzneimittel zusammen mit Telzir/Ritonavir einnehmen:

- Atorvastatin bis zu 20 mg täglich (zur **Cholesterin**-Senkung)
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin (zur Behandlung einer **Epilepsie**)
- Cyclosporin, Rapamycin, Tacrolimus (zur Unterdrückung des **Immunsystems**)

- Dolutegravir (zur Behandlung der **HIV-Infektion**)
- Desipramin, Nortriptylin, Paroxetin und ähnliche Arzneimittel (zur Behandlung einer **Depression**)
- Warfarin und andere Arzneimittel zur Hemmung der **Blutgerinnung**
- als Injektion (Spritze) anzuwendendes Midazolam (zur Behandlung von **Angstzuständen**)
- Clarithromycin, Erythromycin (**Antibiotika**, zur Behandlung **bakterieller Infektionen**)
- Methadon (ein **Heroin-Ersatz**)

Wenn Sie folgendes Arzneimittel einnehmen, muss Ihre Telzir-Dosis möglicherweise angepasst werden

- Etravirin (zur Behandlung der **HIV-Infektion**)

Hormonelle Empfängnisverhütung

Die Einnahme von Telzir und Ritonavir während der Anwendung der Anti-Baby-Pille („Pille“) kann für Ihre Leber schädlich sein und auch die Wirksamkeit der Empfängnisverhütung beeinträchtigen.

→ **Verwenden Sie andere Verhütungsmethoden auf nicht-hormoneller Basis wie z. B. Kondome.** Es wurden keine Studien zur Anwendung von Telzir/Ritonavir mit anderen Hormontherapien wie z. B. Hormonersatztherapien durchgeführt.

Einnahme von Telzir zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Erwachsene sollten die Telzir Suspension zum Einnehmen **ohne eine Mahlzeit** und auf nüchternen Magen einnehmen.

Kinder und Jugendliche sollten die Telzir Suspension zum Einnehmen **mit einer Mahlzeit** einnehmen.

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden:

→ **Fragen Sie** vor der Einnahme dieses Arzneimittels **Ihren Arzt** oder Apotheker um Rat.

Stillzeit

HIV-infizierte Frauen dürfen nicht stillen, da die HIV-Infektion durch die Muttermilch auf den Säugling übertragen werden kann. Es ist nicht bekannt, ob die Inhaltsstoffe von Telzir ebenfalls in Ihre Muttermilch übergehen können. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen:

→ **Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt.**

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Telzir Suspension zum Einnehmen

Die Telzir Suspension zum Einnehmen enthält **Methyl-4-hydroxybenzoat** und **Propyl-4-hydroxybenzoat**. Diese Bestandteile können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Telzir kann bei Ihnen ein Schwindelgefühl verursachen und andere Nebenwirkungen hervorrufen, die Ihre Aufmerksamkeit verringern.

→ **Führen Sie nur dann ein Fahrzeug und bedienen Sie eine Maschine, wenn Sie sich gut fühlen.**

Suchen Sie regelmäßig Ihren Arzt auf

Telzir hilft, Ihre HIV-Infektion unter Kontrolle zu halten, heilt diese aber nicht. Sie werden daher Telzir jeden Tag einnehmen müssen, um eine Verschlechterung Ihrer Erkrankung zu vermeiden. Es können auch weiterhin andere Infektionen oder Komplikationen im Zusammenhang mit der HIV-Infektion auftreten.

→ **Bleiben Sie mit Ihrem Arzt in Kontakt. Beenden Sie die Einnahme von Telzir nicht** ohne Empfehlung Ihres Arztes.

3. Wie ist Telzir einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Es ist sehr wichtig, dass Sie die **gesamte** Tagesdosis von Telzir und Ritonavir, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, einnehmen. **Nehmen Sie nicht mehr** als die empfohlene Dosis ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Schütteln Sie die Flasche 20 Sekunden lang vor Entnahme der ersten Dosis und 5 Sekunden lang vor jeder weiteren Dosisentnahme.

Eine 10 ml Dosierspritze wird in jeder Packung mitgeliefert, damit Sie Ihre Dosis exakt abmessen können.

Erwachsene

Erwachsene sollten die Telzir Suspension zum Einnehmen **ohne** eine Mahlzeit und auf nüchternen Magen einnehmen.

Die empfohlene Dosis beträgt **14 ml Telzir Suspension zum Einnehmen** (700 mg Fosamprenavir) **zweimal täglich** mit 100 mg Ritonavir (als Kapsel oder Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich.

Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg

Kinder sollten die Telzir Suspension zum Einnehmen **mit einer Mahlzeit** einnehmen.

Ihr Arzt wird die richtige Dosis basierend auf Ihrem **Körpergewicht** berechnen.

Die empfohlene Dosis beträgt **0,36 ml/kg Körpergewicht** Telzir Suspension zum Einnehmen (18 mg/kg Fosamprenavir) **zweimal täglich** mit 3 mg/kg Ritonavir Lösung zum Einnehmen zweimal täglich.

Für Kinder unter 25 kg können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Kinder können die Erwachsenenosis von Ritonavir Kapseln (100 mg zweimal täglich) einnehmen, wenn sie mindestens 33 kg wiegen und die Kapseln im Ganzen schlucken können.

Als Alternative zur Einnahme von Telzir Suspension zum Einnehmen

Kinder können die Dosis für Erwachsene von **einer 700 mg Telzir-Tablette zweimal täglich** (mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich) einnehmen, wenn sie mindestens 39 kg wiegen und die Tabletten im Ganzen schlucken können.

Kinder unter 6 Jahren

Telzir wird für Kinder unter 6 Jahren nicht empfohlen.

Erwachsene mit einer Leberfunktionsstörung

Wenn Sie eine leicht ausgeprägte Leberfunktionsstörung haben, ist die Dosis **14 ml Telzir Suspension zum Einnehmen** (700 mg Fosamprenavir) **zweimal täglich** mit 100 mg Ritonavir **nur einmal täglich**. Bei einer mittelschweren Leberfunktionsstörung ist die empfohlene Dosis **9 ml Telzir Suspension zum Einnehmen** (450 mg Fosamprenavir) **zweimal täglich** mit 100 mg Ritonavir **nur einmal täglich**. Wenn Sie eine schwere Leberfunktionsstörung haben, ist die Dosis **6 ml Telzir Suspension zum Einnehmen** (300 mg Fosamprenavir) **zweimal täglich** mit 100 mg Ritonavir **nur einmal täglich**.

Anweisungen zur schrittweisen Zubereitung der Suspension

Mischen Sie Telzir nicht mit irgendwelchen anderen Arzneimitteln in der Flasche oder der Spritze.

1. **Schütteln Sie die Flasche** vor Gebrauch kräftig.
2. **Entfernen Sie den Deckel der Flasche.** Bewahren Sie den Verschluss gut auf.
3. **Stecken Sie den Kunststoffadapter in den Flaschenhals** und halten Sie die Flasche dabei fest.

4. **Stecken Sie die Spritze** fest in die Öffnung des Adapters.
5. **Drehen Sie die Flasche** auf den Kopf.
6. **Ziehen Sie den Spritzenkolben so weit heraus**, bis der erste Teil Ihrer Gesamtdosis aufgezogen ist.
7. **Drehen Sie die Flasche wieder richtig herum**, und ziehen Sie die Spritze aus dem Adapter.
8. **Stecken Sie die Spritze in Ihren Mund**, indem Sie die Spitze der Spritze an die Innenseite der Wange halten. **Drücken Sie den Spritzenkolben langsam herunter**, so dass genügend Zeit zum Schlucken bleibt. Ein kräftiges Herausspritzen tief in den Rachen verursacht möglicherweise einen Würgereiz.
9. **Wiederholen Sie die Schritte 4. bis 8. in der gleichen Weise bis Sie die gesamte Dosis eingenommen haben.**
10. **Lassen Sie die Spritze nicht in der Flasche.** Ziehen Sie die Spritze und den Adapter heraus und reinigen sie diese gründlich mit klarem Wasser. Lassen Sie diese bis zur nächsten Anwendung völlig abtrocknen.
11. **Verschließen Sie die Flasche** fest mit dem Deckel.

Wenn Sie eine größere Menge von Telzir eingenommen haben als Sie sollten

Wenn Sie mehr als die verschriebene Dosis von Telzir eingenommen haben:

→**Fragen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.**

Wenn Sie die Einnahme von Telzir vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von Telzir vergessen haben, nehmen Sie es ein, sobald Sie daran denken, und setzen dann die Einnahme wie vorher fort. **Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.**

Beenden Sie die Einnahme von Telzir nicht ohne Empfehlung Ihres Arztes

Setzen Sie die Einnahme von Telzir so lange fort, wie es Ihr Arzt empfiehlt. Brechen Sie die Einnahme nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt empfiehlt es Ihnen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei der Behandlung einer HIV-Infektion ist es nicht immer möglich zu sagen, ob auftretende Nebenwirkungen durch Telzir, durch andere Arzneimittel, die gleichzeitig eingenommen werden, oder durch die HIV-Erkrankung selbst verursacht werden. Aus diesem Grund ist **es sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt über jede Veränderung Ihres Gesundheitszustandes unterrichten.**

Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 von 10 Personen** betreffen:

- Durchfall
- Erhöhung des *Cholesterins* (ein bestimmtes Blutfett).

Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 10 Personen** betreffen:

- Erhöhungen der *Triglyceride* (bestimmte Blutfette)
- Unwohlsein oder Krankheitsgefühl (*Übelkeit oder Erbrechen*), Bauchschmerzen, weiche Stühle
- Hautausschläge (gerötet, geschwollen oder juckend) – wenn der Hautausschlag schwerwiegend ist, müssen Sie gegebenenfalls die Einnahme von Telzir abbrechen
- Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
- Müdigkeit

- Erhöhungen von Enzymen, die von der Leber hergestellt und *Transaminasen* genannt werden, und eines Enzyms, das von der Bauchspeicheldrüse hergestellt und *Lipase* genannt wird
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl im Bereich der Lippen und des Mundes.

Gelegentliche Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 100 Personen** betreffen:

- Schwellung des Gesichtes, der Lippen und der Zunge (*Angioödem bzw. Quincke-Ödem*).

Seltene Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 1.000 Personen** betreffen:

- Eine schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktion (*Stevens-Johnson-Syndrom*).

Mögliches Auftreten von Muskelproblemen

Es liegen Berichte über Muskelschmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche, vor allem unter antiretroviraler Behandlung einschließlich Proteasehemmern und Nukleosidanaloga, vor. In seltenen Fällen waren diese Muskelerkrankungen schwerwiegend (*Rhabdomyolyse*). Wenn Sie irgendwelche Muskelprobleme bemerken:

→**Informieren Sie Ihren Arzt.**

Bei Blutern können die Blutungen zunehmen

Bei Patienten mit **Hämophilie Typ A und B** liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen während der Einnahme von Proteasehemmern vor. Sollte dies bei Ihnen eintreten:

→**Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt.**

Wenn Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten

→**Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.** Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Andere mögliche Nebenwirkungen der HIV-Kombinationstherapie

Früher aufgetretene Infektionen können wieder aufflammen

Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) haben ein geschwächtes Immunsystem und die Wahrscheinlichkeit, dass sich bei ihnen schwerwiegende Infektionen (*opportunistische Infektionen*) entwickeln, ist höher. Wenn diese Patienten mit der Therapie beginnen, können länger bestehende, verborgene Infektionen wieder auftreten und Anzeichen und Symptome einer Entzündung hervorrufen. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht diese Infektionen zu bekämpfen.

Neben opportunistischen Infektionen können auch Autoimmunerkrankungen auftreten (eine Krankheit, die auftritt, wenn das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift), nachdem Sie mit der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion begonnen haben.

Autoimmunerkrankungen können auch erst viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Bitte informieren Sie sofort Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten, wenn Sie Symptome einer Infektion bemerken oder andere Symptome wie Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und aufwärts zum Rumpf fortschreitet, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität.

Wenn Sie während der Einnahme von Telzir irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder Entzündung bemerken:

→**Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt. Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel gegen die Infektion ohne Empfehlung Ihres Arztes ein.**

Möglicherweise auftretende Probleme mit Ihren Knochen

Einige Patienten, die eine Kombinationstherapie gegen HIV erhalten, entwickeln eine so genannte *Osteonekrose*. Hierbei sterben Teile des Knochengewebes infolge einer unzureichenden Blutversorgung des Knochens ab.

Bei Patienten kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Knochenerkrankung erhöht sein,

- wenn sie bereits seit langem eine Kombinationstherapie erhalten
- wenn sie zusätzlich Kortikosteroide (entzündungshemmende Arzneimittel) einnehmen
- wenn sie regelmäßig oder übermäßig Alkohol trinken
- wenn sie ein sehr schwaches Immunsystem haben
- wenn sie Übergewicht haben.

Zeichen, auf die Sie achten müssen, umfassen:

- Gelenksteife
- **Gelenkschmerzen** (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter)
- Schwierigkeiten bei Bewegungen.

Wenn Sie irgendeines dieser Symptome bemerken:

→**Informieren Sie Ihren Arzt.**

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Telzir aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Nicht einfrieren. Für dieses Arzneimittel sind keine anderen besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Verwerfen Sie die Flasche 28 Tage nach Anbruch, aber entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Telzir enthält

- **Der Wirkstoff ist Fosamprenavir.** Jeder ml der Suspension zum Einnehmen enthält 50 mg Fosamprenavir als Fosamprenavir-Calcium (entsprechend etwa 43 mg Amprenavir).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose, Sucralose, Polysorbat 80, Calciumchlorid-Dihydrat, künstliches Weintrauben-Aroma, trocken, natürliches Pfefferminz-Aroma, gereinigtes Wasser, Propylenglycol, Methyl-4-hydroxybenzoat (E218), Propyl-4-hydroxybenzoat (E216).

Wie Telzir aussieht und Inhalt der Packung

Telzir ist in Kunststoffflaschen mit 225 ml Suspension zum Einnehmen erhältlich. Die Packung enthält außerdem eine 10 ml Dosierspritze und einen Adapter. Die Suspension ist weiß bis gebrochen weiß.

Telzir ist auch in Form von 700 mg Filmtabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Hersteller

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestraße 32-36
D-23843 Bad Oldesloe
Deutschland

oder

Glaxo Operations UK Ltd
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Vereinigtes Königreich

oder

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

Pharmazeutischer Unternehmer

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Ltd

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.