

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Telzir 700 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 700 mg fosamprenaviiria fosamprenaviirikalsiumina (vastaten noin 600 mg amprenaviiria)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Kapselinmallinen kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti on vaaleanpunainen ja siinä on merkintä GXLL7 toisella puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Telzir, yhdistelmänä pienen ritonaviiriannoksen kanssa on indikoitu HIV 1 -infektoituneiden aikuisten, nuorten ja yli 6-vuotiaiden lasten hoitoon yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.

Aikuispotilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet jonkin verran antiretroviraalista lääkitystä, Telzirin yhdistelmänä pienen ritonaviiriannoksen kanssa ei ole osoitettu olevan yhtä tehokas kuin yhdistelmä lopinaviiri / ritonaviiri. Vertailevia tutkimuksia ei ole tehty lapsilla ja nuorilla.

Telziriä yhdistelmänä pienen ritonaviiriannoksen kanssa ei ole tutkittu riittävästi potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin paljon lääkettä.

Potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittoreita (PI), Telzirin valinnan tulee perustua yksilöllisiin virusresistenssitestauksen tuloksiin sekä potilaan aikaisemmin saamaan antiretroviruslääkitykseen (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

| |
|---|
| Telziriä tulee antaa vain yhdessä pienen ritonaviiriannoksen kanssa, joka toimii amprenaviirin farmakokineettisenä tehosteena, sekä yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Sen vuoksi on tutustuttava ritonaviirin valmisteyhteenvedoon ennen kuin Telzir-hoito aloitetaan. |
|---|

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Fosamprenaviiri on amprenaviirin pro-drug eikä sitä pidä antaa samanaikaisesti muiden amprenaviiria sisältävien valmisteiden kanssa.

Kaikille potilaille on korostettava, että on tärkeää noudattaa kaikkia annosteluohjeita.

On noudatettava varovaisuutta, jos alla mainittuja Telzirin ja ritonaviirin annoksia ylitetään (ks. kohta 4.4).

Telzir-tabletit annostellaan suun kautta.

Telzir-tabletit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Telzirä on saatavana myös oraalisuspensiona potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja ja lapsipotilaille, jotka painavat alle 39 kg (ks. Telzir oraalisuspension valmisteyhteenvedo).

Aikuiset

Suosittelun annos on 700 mg fosamprenaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa samanaikaisesti otettuna.

Vähintään 6-vuotiaat lapset

Aikuisten Telzir-tablettiannosta 700 mg kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa voidaan antaa vähintään 39 kg painaville lapsille, jotka pystyvät nielemään tabletteja. Alle 39 kg painaville lapsille suositellaan Telzir-oraalisuspensiota mahdollisimman tarkan painoon perustuvan annostelun mahdollistamiseksi (ks. Telzir oraalisuspension valmisteyhteenvedo).

Alle 6-vuotiaat lapset

Telzirä yhdessä ritonaviirin kanssa ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, koska farmakokinetiikasta, turvallisuudesta ja antiviraalisesta vaikutuksesta ei ole riittävästi tietoa (ks. kohta 5.2).

Vanhukset (yli 65-vuotiaat)

Fosamprenaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.2). Sen vuoksi tälle potilasryhmälle ei voida antaa annossuosituksia.

Munuaisten toiminnan häiriöt

Annosta ei katsota tarpeelliseksi muuttaa potilaille, joilla on munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 5.2).

Maksan toiminnan häiriöt

Aikuisille, joilla on lievä maksan toimintahäiriö (Child–Pughin asteikko 5–6), suositeltu annos on 700 mg fosamprenaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria **kerran** vuorokaudessa.

Aikuisille, joilla on keskivaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pughin asteikko 7–9), suositeltu annos on 450 mg fosamprenaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria **kerran** vuorokaudessa. Muutettu annos on johdettu ekstrapoloimalla eikä sitä ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.2). Koska tätä fosamprenaviiriannosta ei saada tableteilla, näille potilaille tulee käyttää fosamprenaviirioraalisuspensiota.

Aikuisille, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pughin asteikko 10–15) tulee antaa fosamprenaviiria varoen ja käyttäen alennettua fosamprenaviiriannosta 300 mg kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria **kerran** vuorokaudessa. Koska tällaista fosamprenaviiriannosta ei saada tablettimuodolla, näille potilaille tulee määrätä fosamprenaviiri oraalisuspensiona.

Kaiken kaikkiaan, huolimatta näistä aikuisten annosten muutoksista maksan toimintahäiriöiden yhteydessä, joillakin potilaille voi potilaiden yksilöllisistä eroista johtuen olla odotettua korkeampia tai matalampia amprenaviiri- ja/tai ritonaviiripitoisuuksia plasmassa verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta on normaali (ks. kohta 5.2). Sen vuoksi lääkkeen turvallisuutta ja virologista vastetta on syytä seurata huolella.

Lapsille ja nuorille, joilla on maksan toimintahäiriöitä, ei voida antaa annossuosituksia, koska näillä ikäryhmillä ei ole tehty tutkimuksia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys fosamprenaviirille, amprenaviirille, ritonaviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Telziriä ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden terapeuttinen ikkuna on kapea ja jotka ovat sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) substraatteja, esim. alfutsosiini, amiodaroni, astemitsoli, bepridiili, sisapridi, dihydroergotamiini, ergotamiini, pimotsidi, ketiapiini, kinidiini, terfenadiini, suun kautta annettava midatsolaami (parenteraalisen midatsolaamin käyttöön liittyvä varoitus, ks. kohta 4.5) suun kautta annettava triatsolaami, sildenafili pulmonaalihypertension hoidossa (sildenafilin käytöstä erektiohäiriöihin, ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Psykoosilääkkeenä käytetyn lurasidonin samanaikainen anto fosamprenaviirin/ritonaviirin (FPV/RTV) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Paritapreviirin samanaikainen anto fosamprenaviirin/ritonaviirin (FPV/RTV) kanssa on vasta-aiheista, koska paritapreviirin pitoisuuden oletetaan suurenevan eikä ole kliinisiä tietoja siitä, miten paljon pitoisuus suurenee (ks. kohta 4.5).

Telzirin käyttö samanaikaisesti simvastatiinin tai lovastatiinin kanssa on vasta-aiheista, koska tällöin simvastatiinin ja lovastatiinin pitoisuudet plasmassa nousevat, mikä voi lisätä myopatian, myös rabdomyolyyysin vaaraa (ks. kohta 4.5).

Telziriä ja ritonaviiria ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen ikkuna ja jotka riippuvat voimakkaasti CYP2D6-metaboliasta, esim. flekainidi ja propafenoni (ks. kohta 4.5).

Rifampisiinin käyttö yhdessä Telzirin ja pienen ritonaviiriannoksen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää Telzir-hoidon aikana, koska amprenaviirin pitoisuudet plasmassa voivat laskea ja kliininen teho voi heikentyä (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tehokkaan antiretroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Potilaille on syytä kertoa, että Telzir tai mikään muukaan nykyinen antiretroviraalinen lääkitys ei paranna HIV-infektiota ja että he voivat edelleen saada opportunistisia infektioita ja muita HIV:n komplikaatioita.

Fosamprenaviirissä on sulfonamidiosa. Ei tiedetä, onko sulfonamideja sisältävien lääkkeiden ja fosamprenaviirin välillä ristiallergian mahdollisuus. Keskeisissä Telzir-tutkimuksissa fosamprenaviiria ja ritonaviiria saavilla sulfonamideille allergisilla potilailla ei osoitettu olevan suurempi vaara saada ihottumia kuin potilailla, joilla ei ole sulfonamidiyliherkkyttä. Tästä huolimatta Telziriä tulee käyttää varoen potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä sulfonamideille.

Telzir 700 mg:n kahdesti vuorokaudessa antamista yhdessä 100 mg:aa suurempien ritonaviiriannosten kanssa ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Suurempien ritonaviiriannosten käyttäminen voi muuttaa yhdistelmän turvallisuusprofiilia ja sen vuoksi sitä ei suositella.

Maksan toimintahäiriöt

Telziriä yhdessä ritonaviirin kanssa tulee käyttää varoen ja alennetuin annoksin aikuisilla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C -infektio ja jotka saavat antiretroviraalista yhdistelmähoitoa, on lisääntynyt vaikeiden ja henkeä uhkaavien maksahaittavaikutusten riski. Jos potilaalle annetaan samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B tai C -infektion hoitoon, ks. myös näiden tuotteiden valmisteyhteenvetoja.

Potilailla, joilla on entuudestaan maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän poikkeamia maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana ja heitä tulee seurata normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla havaitaan maksan häiriöiden pahenemista, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Lääkevalmisteet – yhteisvaikutukset

Telzirin käyttöä samanaikaisesti halofantriinin tai lidokaiinin (systemisen) kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

PDE5-inhibiittorit erektiohäiriöiden hoidossa: Telzirin käyttöä samanaikaisesti PDE5-inhibiittorien (esim. sildenafili, tadalafili, vardenafiili) kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Telzirin ja pienen ritonaviiriannoksen antamisen samanaikaisesti näiden lääkevalmisteiden kanssa oletetaan nostavan niiden pitoisuuksia merkittävästi, mikä voi johtaa PDE5-inhibiittoreihin liittyviin haittavaikutuksiin, kuten hypotensioon, näköhäiriöihin ja priapismiin (ks. kohta 4.5). Huomaa, että Telzirin ja pienen ritonaviiriannoksen antaminen samanaikaisesti pulmonaalihypertension hoitoon käytettävän sildenafilin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Suosittelaa, että rifabutiinin annosta pienennetään vähintään 75 %, kun sitä annetaan yhdessä yhdistelmän Telzir + ritonaviiri kanssa. Annosta voi olla tarpeen pienentää tästäkin (ks. kohta 4.5).

Koska fosamprenaviirin ja ritonaviirin käyttö samanaikaisesti ehkäisytablettien kanssa voi lisätä maksan transaminaasitasojen nousun riskiä ja muuttaa hormonitasoja, vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia ehkäisy menetelmiä suositellaan hedelmällisessä iässä oleville naisille (ks. kohta 4.5).

Fosamprenaviirin ja ritonaviirin käytöstä yhdessä hormonikorvaushoitona käytettyjen estrogeenien ja/tai progestogeenien kanssa ei ole tietoja. Näiden hoitojen tehoa ja turvallisuutta fosamprenaviirin ja ritonaviirin kanssa ei ole varmistettu.

Epilepsialääkkeitä (karbamatsipiini, fenobarbitaali) tulee käyttää varoen. Plasman alentuneiden amprenaviiripitoisuuksien vuoksi Telzirin teho voi olla pienempi potilailla, jotka saavat näitä lääkkeitä samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Jos immunosuppressoivia lääkkeitä (siklosporiini, takrolimuusi, rapamysiini) annetaan samanaikaisesti Telzirin kanssa, suositellaan, että pitoisuuksien pysymistä hoidollisella tasolla seurataan (ks. kohta 4.5).

Suosittelaa, että trisyklisen antidepressiivien (esim. desipramiini ja nortiptyliini) pitoisuuksien pysymistä hoidollisella tasolla seurataan (ks. kohta 4.5).

Kun varfariinia tai muita hyytymistä estäviä aineita annetaan samanaikaisesti Telzirin kanssa INR:ää (International Normalized Ratio) suositellaan tarkkailtavaksi tehostetusti (ks. kohta 4.5).

Telzirin ja ritonaviirin yhdistelmän ja flutikasonin tai muiden CYP3A4:n metaboloimien glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta mahdollisesti koituva hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten (mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminta) vaara (ks. kohta 4.5).

Fosamprenaviirin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö muiden CYP3A4:n metaboloimien antineoplastisten lääkeaineiden (esim. dasatinibi, nilotinibi, ibrutinibi, vinblastiini ja everolimuusi) kanssa saattaa lisätä näiden lääkeaineiden pitoisuuksia, mahdollisesti suurentaen yleensä näihin

lääkeaineisiin liitettyjen haittavaikutusten riskiä. Ole hyvä ja tutustu tarvittaessa näiden lääkeaineiden valmisteyhteenvetoihin (ks. kohta 4.5).

Suoravaikutteiset hepatiitti C -viruslääkkeet: Kun hepatiitti C -virusta vastaan kohdistuvia suoravaikutteisia viruslääkkeitä, jotka metaboloituvat CYP3A4:n välityksellä tai ovat CYP3A4:n indusioijia/estäjiä, annetaan samanaikaisesti fosamprenaviirin/ritonaviirin kanssa, lääkevalmisteiden pitoisuuksien oletetaan muuttuvan plasmassa CYP3A4-entsyymiaktiivisuuden eston tai induktion vuoksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Ihottuma/ihoreaktiot

Useimmat potilaat, jotka saavat lievää tai keskivaikeaa ihottumaa, voivat jatkaa Telzir-hoitoa. Sopivat antihistamiinit (esim. setiritsiinihydrokloridi) voivat vähentää kutinaa ja nopeuttaa ihottuman paranemista. Vaikeita ja henkeä uhkaavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma, raportoitiin alle 1 %:lla potilaista, jotka osallistuivat klinisiin lääketutkimuksiin. Telzirin ottaminen on lopetettava pysyvästi, jos esiintyy vaikeaa ihottumaa tai jos kohtalaiseen ihottumaan liittyy systeemisiä tai limakalvo-oireita (ks. kohta 4.8).

Hemofiliapotilaat

Tyypin A ja B hemofiliapotilailla on raportoitu lisääntyntä verenvuotoa, myös spontaaneja mustelmia ja verenkertymiä nivelissä, kun he ovat saaneet proteaasi-inhibiittorihoitoa. Joillekin potilaille piti antaa faktori VIII:aa. Yli puolella raportoituista tapauksista proteaasi-inhibiittorihoitoa jatkettiin tai se aloitettiin uudestaan, jos se oli keskeytetty. Syy-yhteyden oletetaan olevan olemassa, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Hemofiliapotilaille on sen vuoksi syytä kertoa lisääntyneestä verenvuotomahdollisuudesta.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen patogeenien aiheuttama tulehdusreaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä tiloja tai oireiden pahenemista. Tällaisia reaktioita on havaittu yleensä ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana yhdistelmähoidon aloittamisen jälkeen. Esimerkkejä tällaisista tiloista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecin* aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on tutkittava ja aloitettava hoito tarvittaessa. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmunihepatiitti) on myös raportoitu immuniteetin elpymisen yhteydessä. Niiden raportoitu alkamisaika vaihtelee kuitenkin enemmän, ja niitä voi ilmaantua useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syytä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun fosamprenaviiria ja ritonaviiria annetaan samanaikaisesti, ritonaviirin metabolinen yhteisvaikutusprofiili voi vallita, koska ritonaviiri on potentimpi CYP3A4-inhibiittori. Sen vuoksi on perehdyttävä ritonaviirivalmisteen koko valmisteyhteenvedoon ennen kuin aloitetaan Telzir + ritonaviirihoito. Ritonaviiri estää myös CYP2D6:tta, mutta vähemmän kuin CYP3A4:ää. Ritonaviiri indusoi CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 entsyymejä ja glukuronosyyli transferaasia.

Lisäksi, sekä amprenaviiri, fosamprenaviirin aktiivinen metaboliitti, että ritonaviiri metaboloituvat pääosin maksassa CYP3A4:n vaikutuksesta. Sen vuoksi kaikki lääkkeet, jotka myös metaboloituvat tätä kautta tai jotka muuttavat CYP3A4:n aktiivisuutta, voivat muuttaa amprenaviirin ja ritonaviirin farmakokinetiikkaa. Samoin amprenaviiri ja ritonaviiri saattavat muuttaa muiden sellaisten lääkkeiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat tätä kautta.

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Ellei muuta sanota, alla kuvatut tutkimukset on tehty käyttäen suositeltua fosamprenaviiri/ritonaviiriannosta (ts. 700/100 mg kahdesti vuorokaudessa) ja yhteisvaikutusta arvioitiin vakaan tilan (steady state) tilanteessa, kun lääkkeitä oli käytetty 10–21 vuorokautta.

| lääkkeet terapia-alueittain | yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%) (mahdollinen mekanismi) | yhteiskäyttöä koskeva suositus |
|---|---|---|
| ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKEVALMISTEET | | |
| <i>ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät</i> | | |
| efavirencsi 600 mg kerran vuorokaudessa | Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei havaittu. | Annosten muuttaminen ei tarpeen. |
| nevirapiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa | Kliinisesti merkitsevää yhteisvaikutusta ei havaittu. | Annosten muuttaminen ei tarpeen. |
| etraviriini (tutkimus tehty 8 potilaalla) | amprenaviiri: AUC↑69 % amprenaviiri: C _{min} ↑ 77 % amprenaviiri: C _{max} ↑ 62 % etraviriini: AUC ↔ ^a etraviriini: C _{min} ↔ ^a etraviriini: C _{max} ↔ ^a ^a vertailu historialliseen verrokkiin | Telzir-annosta voi olla tarpeen pienentää (käyttäen oraaliiliuosta) |
| <i>nukleosidiset/nukleotidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät</i> | | |
| abakaviiri lamivudiini tsidovudiini | Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei odoteta olevan. | Annosten muuttaminen ei tarpeen. |

| | | |
|---|--|---|
| Tutkimus tehty amprenaviirilla ei FPV/RTV yhteisvaikutustutkimuksia | | |
| didanosiini purutabletti ei yhteisvaikutustutkimuksia | Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei odoteta olevan. | Annosten erottaminen toisistaan tai annosten muuttaminen ei tarpeen (ks. antasidit) |
| didanosiini mahahapoille resistentti kapseli ei yhteisvaikutustutkimuksia | Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei odoteta olevan. | Annosten muuttaminen ei tarpeen. |
| tenofoviiridisoprosiili 245 mg kerran vuorokaudessa | Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei havaittu. | Annosten muuttaminen ei tarpeen. |

proteaasi-inhibiittorit

Nykyisten hoitosuositusten mukaan proteaasi-inhibiittorikaksoishoitoa ei yleensä suositella.

| | | |
|--|---|----------------------------------|
| lopinaviiri / ritonaviiri 400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa | lopinaviiri: C_{max} ↑ 30 % lopinaviiri: AUC ↑ 37 % lopinaviiri: C_{min} ↑ 52 % amprenaviiri: C_{max} ↓ 58 % amprenaviiri: AUC ↓ 63 % amprenaviiri: C_{min} ↓ 65 % lopinaviiri: C_{max} ↔* lopinaviiri: AUC ↔* lopinaviiri: C_{min} ↔* * verrattuna lopinaviiriin / ritonaviiriin 400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa | Yhteiskäyttöä ei suositella. |
| lopinaviiri / ritonaviiri 533 mg/133 mg kahdesti vuorokaudessa (Telzir 1 400 mg kahdesti vuorokaudessa) | amprenaviiri: C_{max} ↓ 13 %* amprenaviiri: AUC ↓ 26 %* amprenaviiri: C_{min} ↓ 42 %* * verrattuna fosamprenaviiriin / ritonaviiriin 700 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa (CYP3A4 induktio/inhibitio, Pgp induktio) | |
| indinaviiri sakinaviiri ei yhteisvaikutustutkimuksia | | annossuosituksia ei voida antaa |
| atatsanaviiri | atatsanaviiri: C_{max} ↓ 24 %* atatsanaviiri: AUC ↓ 22 %* | Annosten muuttaminen ei tarpeen. |

| | | |
|--|---|--|
| 300 mg kerran vuorokaudessa | <p>atatsanaviiri: $C_{min} \leftrightarrow$ *</p> <p>*verrattuna atatsanaviiriin/ ritonaviiriin 300 mg/ 100 mg kerran vuorokaudessa</p> <p>amprenaviiri: $C_{max} \leftrightarrow$ amprenaviiri: $AUC \leftrightarrow$ amprenaviiri: $C_{min} \leftrightarrow$</p> | |
| <i>integraasi-inhibiittorit</i> | | |
| <p>raltegraviiri</p> <p>400 mg kahdesti vuorokaudessa</p> | <p><u>paastotila</u></p> <p>amprenaviiri: $C_{max} \downarrow 14\%$ (-36 %; +15 %) $AUC \downarrow 16\%$ (-36 %; +8 %) $C_{min} \downarrow 19\%$ (-42 %; +13 %)</p> <p>raltegraviiri: $C_{max} \downarrow 51\%$ (-75 %; -3 %) $AUC \downarrow 55\%$ (-76 %; -16 %) $C_{min} \downarrow 36\%$ (-57 %; -3 %)</p> <p><u>ruuan jälkeen</u></p> <p>amprenaviiri: $C_{max} \downarrow 25\%$ (-41 %; -4 %) $AUC \downarrow 25\%$ (-42 %; -3 %) $C_{min} \downarrow 33\%$ (-50 %; -10 %)</p> <p>raltegraviiri: $C_{max} \downarrow 56\%$ (-70 %; -34 %) $AUC \downarrow 54\%$ (-66 %; -37 %) $C_{min} \downarrow 54\%$ (-74 %; -18 %)</p> | <p>Samanaikaista käyttöä ei suositella. Sekä amprenaviirin että raltegraviirin altistuksissa ja C_{min}-arvoissa havaitut merkittävät pienenemiset (erityisesti ruuan jälkeen otettuna) voivat johtaa potilailla hoidon virologiseen epäonnistumiseen.</p> |
| <p>dolutegraviiri</p> <p>50 mg kerran vuorokaudessa</p> | <p><u>dolutegraviiri:</u> $C_{max} \downarrow 24\%$ $AUC \downarrow 35\%$ $C_t \downarrow 49\%$</p> <p>amprenaviiri: $C_{max} \leftrightarrow$ amprenaviiri: $AUC \leftrightarrow$ amprenaviiri: $C_{min} \leftrightarrow$</p> | <p>Fosamprenaviirin tai dolutegraviirin annoksen muuttamista ei suositella kliinisissä tutkimuksissa havainnoitujen altistus-vaste-suhteiden perusteella. Varovaisuus on aiheellista ja perusteellista valvontaa suositellaan, kun tätä yhdistelmää annetaan potilaille, jotka ovat resistenttejä integraasi-inhibiittoreille.</p> |
| <i>CCR5-reseptoriantagonistit</i> | | |
| <p>maraviroki</p> <p>300 mg x 2/vrk</p> | <p>maraviroki: $AUC_{12} \uparrow 2,49$ maraviroki: $C_{max} \uparrow 1,52$ maraviroki: $C_{12} \uparrow 4,74$</p> <p>amprenaviiri: $AUC_{12} \downarrow 0,65$ amprenaviiri: $C_{max} \downarrow 0,66$</p> | <p>Samaikaista käyttöä ei suositella. Havaittu merkittävä pieneminen amprenaviirin C_{min}:ssa voi johtaa virologiseen epäonnistumiseen potilailla.</p> |

| | | |
|---|--|--|
| | amprenaviiri: C ₁₂ ↓ 0,64 ritonaviiri: AUC ₁₂ ↓ 0,66 ritonaviiri: C _{max} ↓ 0,61 ritonaviiri: C ₁₂ ↔ 0,86 | |
| <i>Hepatiitti C -viruslääkkeet</i> | | |
| simepreviiri daklatasviiri | Ei tutkittu. Muilla HIV- proteasainestäjillä ja simepreviirillä tai daklatasviirillä tehtyjen tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että fosamprenaviirin/ritonaviirin samanaikainen anto todennäköisesti suurentaa simepreviirin tai daklatasviirin pitoisuuksia plasmassa CYP3A4- entsyymien eston vuoksi. | Ei suositella. |
| paritapreviiri (yhdistelmävalmisteessa ritonaviirin ja ombitasviirin kanssa ja annetaan samanaikaisesti dasabuviirin kanssa) | Ei tutkittu. Muilla HIV- proteasainestäjillä ja paritapreviirillä/ritonaviirilla/ ombitasviirillä +/- dasabuviirilla tehtyjen tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että fosamprenaviirin/ritonaviirin samanaikainen anto paritapreviirin/ritonaviirin/ ombitasviirin +/- dasabuviirin kanssa todennäköisesti suurentaa paritapreviirin pitoisuuksia plasmassa CYP3A4- entsyymien eston ja suuremman ritonaviiriannoksen vuoksi. | Vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |
| RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET | | |
| amiodaroni bepridiili kinidiini flekainidi propafenoni | amiodaroni: ↑ odotettavissa bepridiili: ↑ odotettavissa kinidiini: ↑ odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) flekainidi: ↑ odotettavissa propafenoni: ↑ odotettavissa (RTV inhiboi CYP2D6:ta) | vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3). Vakavat ja/tai henkeä uhkaavat reaktiot mahdollisia, esim. sydämen rytmihäiriöt. |
| ERGOTJOHDANNAISET | | |

| | | |
|--|--|--|
| dihydroergotamiini ergotamiini ergonoviini metyyliergonoviini | dihydroergotamiini: ↑ odotettavissa ergonoviini: ↑ odotettavissa ergotamiini: ↑ odotettavissa metyyliergonoviini: ↑ odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3). Vakavat ja/tai henkeä uhkaavat reaktiot mahdollisia, esim. akuutti ergottoksisuus, johon kuuluu periferinen vasospasmi ja raajojen ja muiden kudosten iskemia. |
| SUOLEN LIIKKUVUUTTA LISÄÄVÄT LÄÄKEAINEET | | |
| sisapridi | sisapridi: ↑ odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Vakavat ja/tai henkeä uhkaavat reaktiot mahdollisia, esim. sydämen rytmihäiriöt. |
| ANTIHIISTAMIINIT (HISTAMIINI H1 RESEPTORIEN ANTAGONISTIT) | | |
| astemitsoli terfenadiini | astemitsoli: ↑ odotettavissa terfenadiini: ↑ odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3). Vakavat ja/tai henkeä uhkaavat reaktiot mahdollisia, esim. sydämen rytmihäiriöt. |
| NEUROLEPTIT | | |
| pimotsidi | pimotsidi: ↑ odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Vakavat ja/tai henkeä uhkaavat reaktiot mahdollisia, esim. sydämen rytmihäiriöt. |
| ANTIPSYKOOTIT | | |
| ketiapiini | ketiapiinin pitoisuuksien odotetaan nousevan Telzirin aiheuttaman CYP3A- inhibition seurauksena | Telzirin ja ketiapiinin samanaikainen annostelu on vasta-aiheista, sillä se voi lisätä ketiapiiniin liittyvää toksisuutta. Kohonneet ketiapiinin pitoisuudet plasmassa voivat johtaa koomaan. |
| lurasidoni Ei FPV/RTV yhteisvaikutustutkimuksia | lurasidoni: ↑ odotettavissa (CYP3A-inhibitio) | Fosamprenaviirin/ritonaviirin samanaikainen annostelu lurasidonin kanssa on vasta- aiheista lurasidoniin liittyvien, mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien, reaktioiden takia (ks.kohta 4.3). |
| INFEKTIOT | | |
| <i>bakteerilääkkeet:</i> | | |
| klaritromysiini Tutkimukset tehty amprenaviirilla Ei FPV/RTV | klaritromysiini: lievää ↑ odotettavissa (CYP3A4 inhibitio) | Käytä varoen. |

| | | |
|------------------------------|-----------------------------------|---------------|
| yhteisvaikutustutkimuksia | | |
| erytromysiini | erytromysiini: ↑ odotettavissa | Käytä varoen. |
| ei yhteisvaikutustutkimuksia | (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | |

| | | |
|--|---|--|
| <i>mykobakteerilääkkeet:</i> | | |
| rifabutiini 150 mg joka toinen päivä | rifabutiini: C _{max} ↓ 14 %* rifabutiini: AUC (0-48) ↔* 25-O-desasetyylirifabutiini: C _{max} ↑ 6-kertainen* 25-O- desasetyylirifabutiini: AUC (0-48) ↑ 11-kertainen* *verrattuna rifabutiiniin 300 mg kerran vuorokaudessa. Amprenaviirialtistus muuttumaton verrattuna kokemusperäiseen tietoon. (CYP3A4 induktio/inhibitio) | 25-O-desasetyylirifabutiinin (aktiivinen metaboliitti) pitoisuuden lisääntyminen voi johtaa rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten, erityisesti uveiitin, lisääntymiseen. Tavanomaista rifabutiiniannosta suositellaan pienennettäväksi 75 % (ts. annokseen 150 mg joka toinen päivä). Annosta voi olla tarpeen pienentää tästäkin (ks. kohta 4.4). |
| rifampisiini 600 mg kerran vuorokaudessa (amprenaviiri ilman ritonaviiria) ei FPV/RTV yhteisvaikutustutkimuksia | amprenaviiri: AUC ↓ 82 % huomattavaa ↓ APV odotettavissa (rifampisiini indusoi CYP3A4:ää) | vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3) Amrenaviirin AUC:n pientyminen voi johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja resistenssin kehittymiseen. Kun pientynyttä altistusta pyrittiin korjaamaan lisäämällä muiden proteaasi-inhibiittorien annoksia ritonaviirin avulla, maksareaktioiden esiintyvyys oli suuri. |
| <i>sienilääkkeet:</i> | | |
| ketokonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa 4 vrk:n ajan | ketokonatsoli: C _{max} ↑ 25 % ketokonatsoli: AUC ↑ 2.69-kertainen. amprenaviiri: C _{max} ↔ amprenaviiri AUC ↔ amprenaviiri: C _{min} ↔ | Suuria ketokonatsoli- tai itrakonatsoliannoksia (> 200 mg/vrk) ei suositella |
| itrakonatsoli ei yhteisvaikutustutkimuksia | itrakonatsoli: ↑ odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | |

| ANTASIDIT, HISTAMIINI H2 RESEPTORISALPAAJAT JA PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT | | |
|---|---|---|
| <p>Yksi 30 ml annos antasidisuspensiota (vastaten 3,6 g alumiiniumhydroksidia ja 1,9 g magnesiumhydroksidia)</p> <p>(Telzir yksi 1 400 mg annos)</p> | <p>amprenaviiri: C_{max} ↓ 35 % amprenaviiri: AUC ↓ 18 % amprenaviiri: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> | <p>Antasidien, protonipumpun estäjien ja histamiini h2-reseptiorinsalpaajien kanssa ei tarvita annosmuutoksia.</p> |
| <p>ranitidiini yksi 300 mg annos</p> <p>(yksi Telzir 1 400 mg annos)</p> | <p>amprenaviiri: C_{max} ↓ 51 % amprenaviiri: AUC ↓ 30 % amprenaviiri: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> | |
| <p>esomepratsoli 20 mg kerran vuorokaudessa</p> | <p>amprenaviiri: C_{max} ↔ amprenaviiri: AUC ↔ amprenaviiri: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>(mahan pH:n nousu)</p> | |
| EPILEPSIALÄÄKKEET | | |
| <p>fenytoiini 300 mg kerran vuorokaudessa</p> | <p>fenytoiini: C_{max} ↓ 20 % fenytoiini: AUC ↓ 22 % fenytoiini: C_{min} ↓ 29 %</p> <p>(FPV/RTV indusoi CYP3A4:ää jonkin verran)</p> <p>amprenaviiri: C_{max} ↔ amprenaviiri: AUC ↑ 20 % amprenaviiri: C_{min} ↑ 19 %</p> | <p>Suositellaan, että fenytoiinin pitoisuuksia plasmassa seurataan ja fenytoiiniannosta nostetaan tarvittaessa.</p> |
| <p>fenobarbitaali karbamatsepiini</p> <p>ei yhteisvaikutustutkimuksia</p> | <p>amprenaviiri: ↓ odotettavissa</p> <p>(lievä CYP3A4 induktio)</p> | <p>Käytä varoen (ks. kohta 4.4)</p> |
| <p>lidokaiini (systeeminen)</p> <p>ei yhteisvaikutustutkimuksia</p> | <p>lidokaiini: ↑ odotettavissa</p> <p>(FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää)</p> | <p>Yhteiskäyttöä ei suositella. Se voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4)</p> |
| <p>halofantriini</p> <p>ei yhteisvaikutustutkimuksia</p> | <p>halofantriini: ↑ odotettavissa</p> <p>(FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää)</p> | <p>Yhteiskäyttöä ei suositella. Se voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4)</p> |
| PDE5- ESTÄJÄT | | |
| <p>sildenafilii</p> | <p>PDE5-estäjät: ↑ odotettavissa</p> | <p>Yhteiskäyttöä ei suositella. Se</p> |

| | | |
|---|------------------------------------|--|
| <p>vardenafili tadalafili</p> <p>ei yhteisvaikutustutkimuksia</p> | <p>(FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää)</p> | <p>voi johtaa PDE5-estäjiin liittyvien haittojen lisääntymiseen, mm. hypotensioon, näköhäiriöihin ja priapismiin (ks. PDE5-inhibiittorien valmisteyhteenvetoja). Potilaita tulee varoittaa näistä haittavaikutuksista, kun PDE5-inhibiittoreita käytetään Telzirin/ritonaviirin kanssa (ks. kohta 4.4.) Huom: Telzirin ja pienen ritonaviiriannoksen käyttö pulmonaalihypertension hoitoon käytetyn sildenafilin kanssa on kontraindisoitua (ks. kohta 4.3).</p> |
|---|------------------------------------|--|

HENGITETTÄVÄT/ NENÄN KAUTTA ANNOSTELTAVAT STEROIDIT

| | | |
|--|--|--|
| <p>flutikasonipropionaatti 50 µg intranasalisesti 4 kertaa vuorokaudessa) 7 vrk ajan</p> <p>(ritonaviiri 100 mg kapselit kahdesti vuorokaudessa 7 vrk ajan)</p> | <p>flutikasonipropionaatti: ↑</p> <p>luonnolliset kortisolitasot: ↓ 86 %.</p> <p>Suurten systeemisten flutikasonialtistusten vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei tunneta.</p> <p>Vaikutukset voivat olla suurempia silloin, kun flutikasoni annostellaan hengittämällä.</p> <p>(FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää)</p> | <p>Yhteiskäyttöä ei suositella elleivät hoidon mahdolliset hyödyt ole suurempia kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten vaara (ks. kohta 4.4). On harkittava glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja paikallisten ja systeemisten vaikutusten tarkkaa seuranta tai lääkkeen vaihtamista sellaiseen glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoni). Jos glukokortikoidihoito lopetetaan, annosta on ehkä pienennettävä vähitellen pitemmän ajan kuluessa (ks. kohta 4.4)</p> |
|--|--|--|

ADRENERGISET ALFA 1-RESEPTORANTAGONISTIT

| | | |
|---------------------|---|---|
| <p>alfutsosiini</p> | <p>Alfutsosiinipitoisuudet voivat nousta, mikä voi aiheuttaa hypotensiota. Yhteisvaikutuksen mekanismi on fosamprenaviirin/ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.</p> | <p>Telzirin/ritonaviirin käyttö samanaikaisesti alfutsosiinin kanssa on kontraindisoitua (ks. kohta 4.3).</p> |
|---------------------|---|---|

ROHDOSVALMISTEET

| | | |
|--|--|---|
| <p>mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)</p> | <p>amprenaviiri: ↓ odotettavissa</p> <p>(Mäkikuisma indusoi CYP3A4:ää)</p> | <p>Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ei pidä käyttää Telzirin kanssa (ks. kohta 4.3). Jos potilas käyttää jo mäkikuismaa, tarkista</p> |
|--|--|---|

| | | |
|--|--|---|
| | | amprenaviiri-, ritonaviiri- ja HIV RNA-tasot ja lopeta mäkikuisma. Amprenaviiri- ja ritonaviiripitoisuudet voivat nousta, kun mäkikuisma lopetetaan. Pitoisuuksien nousu voi jatkua vähintään 2 viikkoa mäkikuisman lopettamisesta. |
|--|--|---|

HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT

| | | |
|---|--|--|
| lovastatiini simvastatiini ei yhteisvaikutustutkimuksia | lovastatiini: ↑ odotettavissa simvastatiini: ↑ odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | Vasta-aiheista (ks. kohta 4.3) HMG-CoA-reduktaasin estäjien pitoisuuksien nousu voi aiheuttaa myopatiaa, myös rabdomyolyyysiä. Pravastatiinia tai fluvastatiinia suositellaan, koska niiden metabolia ei ole riippuvaista CYP 3A4:stä ja niillä ei oleteta olevan yhteisvaikutuksia proteaasi-inhibiittoreiden kanssa. |
| atorvastatiini 10 mg kerran vuorokaudessa 4 vrk ajan | atorvastatiini: C_{max} ↑ 184 % atorvastatiini: AUC ↑ 153 % atorvastatiini: C_{min} ↑ 73 % amprenaviiri: C_{max} ↔ amprenaviiri: AUC ↔ amprenaviiri: C_{min} ↔ (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | On käytettävä korkeintaan 20 mg/vrk atorvastatiiniannoksia ja seurattava atorvastatiinitoksisuutta tarkoin. |

IMMUNOSUPPRESSIIVIT

| | | |
|---|--|---|
| siklosporiini rapamysiini takrolimuusi ei yhteisvaikutustutkimuksia | siklosporiini: ↑ odotettavissa rapamysiini: ↑ odotettavissa takrolimuusi: ↑ odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | Suositellaan, että immunosuppressiivien pitoisuuksia seurataan usein, kunnes tasot ovat vakiintuneet (ks. kohta 4.4). |
|---|--|---|

BENTSODIATSEPIINIT

| | | |
|---|--|--|
| midatsolaami ei yhteisvaikutustutkimuksia | midatsolaami: ↑ odotettavissa (parenteraalisella midatsolaamilla 3-4-kertainen) Muista proteaasi-inhibiittoreista olevan tiedon perusteella midatsolaamin pitoisuuksien plasmassa odotetaan olevan merkittävästi korkeampia, | Telzirä/ritonaviiriä ei pidä antaa samanaikaisesti suun kautta annosteltavan midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3). On noudatettava varovaisuutta, kun annetaan parenteraalista midatsolaamia samanaikaisesti Telzirin/ritonaviirin kanssa. Jos Telzirä/ritonaviiriä |
|---|--|--|

| | | |
|--|---|--|
| | <p>kun midatsolaami annostellaan suun kautta.</p> <p>(FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää)</p> | <p>annetaan samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa, tämä tulisi tehdä tehostetun valvonnan yksikössä tai vastaavissa olosuhteissa, jotka varmistavat tarkan kliinisen seurannan ja lääketieteellisen hoidon hengityssalpauksen ja/tai pidentyneen sedaation varalle.</p> <p>Midtsolaamiannoksen tarkistamista on harkittava, varsinkin, jos annetaan useampia kuin yksi annos.</p> |
| TRISYKLISET ANTIDEPRESSIIVIT | | |
| <p>desipramiini nortriptyliini</p> <p>ei yhteisvaikutustutkimuksia</p> | <p>trisykliset antidepressiivit: ↑ odotettavissa</p> <p>(RTV inhiboi CYP2D6:ta jossain määrin)</p> | <p>Trisyklisten antidepressiivien terapeuttisten ja haitallisten vaikutusten tarkkaa seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.4)</p> |
| OPIOIDIT | | |
| <p>metadoni ≤ 200 mg kerran vuorokaudessa</p> | <p>(R-) metadoni: C_{max} ↓ 21 % (R-) metadoni: AUC ↓ 18 %</p> <p>(FPV/RTV indusoi CYP:tä)</p> | <p>(R-)metadonin (aktiivinen enantiomeeri) pitoisuuden laskulla ei oleteta olevan kliinistä merkitystä.</p> <p>Varoimenpiteenä potilaita on seurattava mahdollisten vieroitusoireiden varalta.</p> |
| ORAALISET ANTIKOAGULANTIT | | |
| <p>varfariini muut oraaliset antikoagulantit</p> <p>ei yhteisvaikutustutkimuksia</p> | <p>antitromboottinen vaikutus mahdollisesti ↓ tai ↑</p> <p>(RTV indusoi ja/tai inhiboi CYP2C9:ää)</p> | <p>INR-arvon (International Normalized Ratio) tehostettua seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.4).</p> |
| ORAALISET EHKÄISYVALMISTEET | | |
| <p>etinyyliestradioli 0,035 mg/ noretisteroni 0,5 mg kerran vuorokaudessa</p> | <p>etinyyliestradioli: C_{max} ↓ 28 % etinyyliestradioli: AUC ↓ 37 %</p> <p>noretisteroni: C_{max} ↓ 38 % noretisteroni: AUC ↓ 34 % noretisteroni: C_{min} ↓ 26 %</p> | <p>Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia ehkäisykeinoja suositellaan hedelmällisessä iässä oleville naisille (ks. kohta 4.4).</p> |

| | | |
|---|--|---|
| | <p>(FPV/RTV indusoi CYP3A4:ää)</p> <p>amprenaviiri: $C_{max} \leftrightarrow^*$ amprenaviiri: $AUC \leftrightarrow^*$ amprenaviiri: $C_{min} \leftrightarrow^*$ * verrattuna aiempaantietoon</p> <p>ritonaviiri: $C_{max} \uparrow 63\%^*$ ritonaviiri: $AUC \uparrow 45\%^*$ * verrattuna aiempaantietoon</p> <p>Joillakin potilailla maksan transaminaasiarvot nousivat kliinisesti merkitsevästi.</p> | |
| SELEKTIIVISET SEROTONIININ TAKAISNOTON ESTÄJÄT (SSRI:t) | | |
| <p>paroksetiini</p> <p>20 mg kerran vuorokaudessa</p> | <p>paroksetiini: $C_{max} \downarrow 51\%$ paroksetiini: $AUC \downarrow 55\%$</p> <p>amprenaviiri: $C_{max} \leftrightarrow^*$ amprenaviiri: $AUC \leftrightarrow^*$ amprenaviiri: $C_{min} \leftrightarrow^*$ * verrattuna aiempaantietoon</p> <p>Mekanismia ei tunneta.</p> | <p>Paroksetiiniannoksen titraamista antidepressiivivaikutuksen kliinisen arvion perusteella suositellaan. Potilaita, joilla on vakaa hoitoannos paroksetiinia ja jotka aloittavat Telzirin ja ritonaviirin, on seurattava antidepressiivivasteen suhteen.</p> |
| CYP3A4:n METABOLOIMAT ANTINEOPLASTISET LÄÄKEAINEET | | |
| <p>esimerkkejä antineoplastisista lääkaineista: dasatinibi nilotinibi ibrutinibi vinblastiini everolimuusi</p> <p>ei FPV/RTV yhteisvaikutustutkimuksia</p> | <p>dasatinibi: \uparrow odotettavissa nilotinibi: \uparrow odotettavissa ibrutinibi: \uparrow odotettavissa vinblastiini: \uparrow odotettavissa everolimuusi: \uparrow odotettavissa (CYP3A4 inhibitio)</p> | <p>CYP3A4:n metaboloimien antineoplastisten lääkaineiden pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua, kun ne annostellaan samanaikaisesti fosamprenaviirin/ritonaviirin kanssa. Tämä voi lisätä näihin antineoplastisiin lääkaineisiin useimmiten liitettyjen haittavaikutusten riskiä. Mikäli CYP3A4:n metaboloimia antineoplastisia lääkaineita annostellaan samanaikaisesti, ole hyvä ja tutustu näiden lääkaineiden valmisteyhteenvetoihin.</p> |

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kun raskaana olevan naisen HIV-infektiota päätetään hoitaa antiretroviruslääkkeillä ja näin vähentää vertikaalisen tartunnan riskiä vastasyntyneelle, on otettava huomioon sekä eläinkokeista kertynyt tutkimustieto (ks. kohta 5.3), että kliininen kokemus raskaana olevien naisten hoidosta.

On vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) fosamprenaviirin käytöstä raskaana olevilla naisilla. On osoitettu, että amprenaviiri läpäisee ihmisen istukan.

Eläinkokeissa, joissa systeeminen plasma-altistus (AUC) amprenaviirille oli alempi kuin terapeutinen altistus potilailla, jotka saavat Telzirä, havaittiin kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ottaen huomioon lisääntymistoksisuuskokeiden alhainen altistus, Telzirin kehitystoksisuutta ei ole täysin selvitetty.

Telzirä tulee käyttää raskauden aikana vain jos mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti koituvan riskin.

Imetys

Amprenaviiriin liittyviä aineosia havaittiin rotan maidossa, mutta ei tiedetä erittykö amprenaviiri äidinmaitoon. Rotanpoikasissa, jotka altistuivat ennen ja jälkeen syntymän amprenaviirille ja fosamprenaviirille, havaittiin kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Suositellaan, että HIV-infektoituneet äidit eivät missään olosuhteissa imetä lapsiaan HIV:n tarttumisen välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Tietoja fosamprenaviirin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Rotilla ei havaittu merkittäviä vaikutuksia hedelmällisyydessä tai lisääntymiskäyttäytymisessä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Telzirin + ritonaviirin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. On huomioitava Telzirin hättävaikeusprofiili, kun arvioidaan potilaan kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita (ks. kohta 4.8).

4.8 Hättävaikeudet

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Hättävaikeusprofiili oli samanlainen kaikissa aikuistutkimuksissa: sekä potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä (APV30002, ESS100732) että aikaisemmin proteaasi-inhibiittorihoitoa saaneilla potilailla (kahdesti vuorokaudessa annostelu, APV30003).

Turvallisuustietoa on yhteensä 864:stä näissä kolmessa tutkimuksessa fosamprenaviiri/ritonaviiriyhdistelmälle altistuneesta potilaasta.

Yleisimmin raportoituja hättävaikeuksia (> 5 %:lla hoidetuista aikuispotilaista) fosamprenaviiri/ritonaviiriyhdistelmällä olivat ruoansulatuselimistön reaktiot (pahoinvointi, ripuli, mahakivut ja oksentelu) ja päänsärky. Useimmat fosamprenaviiri/ritonaviiriyhdistelmään liittyvät hättävaikeudet olivat lieviä tai kohtalaisia, ne alkoivat hoidon aikaisessa vaiheessa ja rajoittivat hoitoa vain harvoin. Vakavampia hättävaikeuksia, kuten vakavia ihottumia ja maksan aminotransferaasiarvojen kohoamista on myös raportoitu (vrt. kohtaa Valikoitujen hättävaikeusten kuvaus).

Taulukoitu yhteenveto hättävaikeuksista

Hättävaikeudet luetellaan MeDRA-järjestelmän mukaisesti kohde-elimittäin ja ilmaantuvuuden mukaan. Ilmaantuvuudet määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10000$) tai ei tiedossa.

Alla esitettyjen haittojen esiintyvyydet perustuvat sekä kliinisistä tutkimuksista että kliinisestä käytöstä saatuihin tietoihin.

Suurin osa alla luetelluista haitoista on kolmesta suuresta aikuisilla tehdystä kliinisestä tutkimuksesta. Mukaan otettiin vähintään kohtalaisen voimakkaat haitat (luokka 2 tai enemmän), joita oli vähintään 1 %:lla potilaista ja joiden tutkijat arvioivat liittyvän tutkimuksissa käytettyyn lääkeaineeseen.

| kohde-elin | haittavaikutus | ilmaantuvuus |
|--|---|---|
| <i>hermosto</i> | päänsärky, huimaus, suun parestesia | yleinen |
| <i>ruoansulatuselimistö</i> | ripuli löysä uloste, pahoinvointi, oksentelu, mahakivut | hyvin yleinen yleinen |
| <i>iho ja ihonalainen kudος</i> | Stevens–Johnsonin oireyhtymä angioödeema ihottuma (ks. alla kohta "Ihottuma/ihoreaktiot") | harvinainen melko harvinainen yleinen |
| <i>yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | väsytys | yleinen |
| <i>tutkimukset</i> | kohonneet veren kolesteroliarvot kohonneet veren triglyseridiarvot kohonneet aminotranseraasiarvot kohonneet aspartaattiaminotransferaasiarvot kohonneet lipaasiarvot | hyvin yleinen yleinen yleinen yleinen yleinen |

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ihottuma/ihoreaktiot: eryteemaa tai makulopapulaarista ihottumaa, johon liittyy tai ei liity kutinaa, voi ilmaantua hoidon aikana. Ihottuma menee tavallisesti ohi itsestään ilman että fosamprenaviiri + ritonaviiri -hoito joudutaan lopettamaan.

Vaikeat tai henkeä uhkaavat iho-reaktiot, mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma, ovat harvinaisia. Fosamprenaviiri + ritonaviiri -hoito on ehdottomasti lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu vaikea ihottuma tai jos lievään tai kohtalaiseen ihottumaan liittyy systeemisiä tai limakalvo-oireita (ks. kohta 4.4).

Poikkeamat laboratoriokokeissa: fosamprenaviiri + ritonaviirihoitoon mahdollisesti liittyviä laboratorioarvojen poikkeamia (luokka 3 tai 4), joita on raportoitu vähintään 1 %:lla aikuispotilaista

olivat: kohonneet ALAT (yleinen), ASAT (yleinen), seerumin lipaasiarvot (yleinen) ja triglyseridit (yleinen).

Metaboliset parametrit: paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Rabdomyolyyysi: kreatiinikinaasin (CK) nousua, myalgiaa, myosiittia ja joskus harvoin rabdomyolyyysiä on raportoitu proteaasi-inhibiittorihoitoon yhteydessä, varsinkin, kun niitä on käytetty yhdessä nukleosidianalogien kanssa.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä: jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen infektioiden aiheuttama tulehdusreaktio. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Niiden raportoitu ilmaantumisaika on kuitenkin vaihtelevampi, ja näitä tapahtumia voi esiintyä useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi: osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen CART. Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Lapset / muut erityisryhmät

Lapset ja nuoret: lapsia ja nuoria koskeva haittavaikutusprofiili perustuu kahden kliinisen tutkimuksen (APV29005 viikon 24 tiedot ja APV20003 viikon 168 tiedot [lopulliset tiedot]) yhdistettyihin tietoihin. Näissä tutkimuksissa 158 HIV-1-infektioitunutta 2–18 -vuotiasta sai fosamprenaviiria ja ritonaviiria taustalla olevan nukleosidisen käänteiskopiojaentsyymistäjän kanssa (ks. kohdasta 5.1 lisätietoa eri ikäryhmien annoksista). 79 % potilaista sai lääkitystä yli 48 viikon ajan.

Kaiken kaikkiaan turvallisuusprofiili näillä 158 lapsella ja nuorella oli samanlainen kuin aikuisilla. Oksentelua esiintyi useammin pediatrien potilaiden keskuudessa. Lääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset olivat yleisempiä tutkimuksessa APV20003 (57 %), jossa potilaat saivat fosamprenaviiri/ritonaviiria kerran vuorokaudessa, kuin tutkimuksessa APV29005 (33 %), jossa potilaat saivat fosamprenaviiri/ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa.

Uusia turvallisuuteen liittyviä aiheita ei havaittu tutkimusten APV29005 tai APV20002 viikon 48 tietojen analyysistä, joissa 54 potilasta iältään 4 viikosta alle kahteen vuoteen sai fosamprenaviiria ja ritonaviiria taustalla olevan nukleosidikäanteiskopiojaentsyymistäjän kanssa kahdesti päivässä ja 5 potilasta sai vain yhden annoksen fosamprenaviiria ritonavirin kanssa tai ilman.

Hemofiliapotilaat: hemofiliaa sairastavilla potilailla, jotka saavat antiretroviraalisia proteaasi-inhibiittoreita, on raportoitu lisääntyneitä spontaania verenvuotoa (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V*](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Telzirille ei tunneta vasta-ainetta. Ei tiedetä poistuuko amprenaviiri elimistöstä peritoneaalidialyysillä tai hemodialyysillä. Jos potilas saa yliannoksen fosamprenaviiria, häntä on tarkkailtava mahdollisen toksisuuden varalta (ks. kohta 4.8) ja tarvittaessa annettava tavanomaista oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemisesti käytettävät antiviraalit, proteaasi-inhibiittori, ATC-koodi: J05AE07

Vaikutusmekanismi

Fosamprenaviirilla havaittava *in vitro* antiviraalinen vaikutus johtuu siinä olevista amprenaviirijäämistä. Amprenaviiri on HIV-1:n proteaasin kompetitiivinen inhibiittori. Amprenaviiri sitoutuu HIV-1:n proteaasin aktiiviseen kohtaan ja estää siten viruksen gag ja gag-pol polyproteiinien prekursorien muokkaamisen, minkä johdosta muodostuvat viruspartikkelit ovat kypsymättömiä ja eitärtuttavia.

Kun 700 mg fosamprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria annostellaan kahdesti vuorokaudessa, saavutetaan amprenaviiripitoisuuksia plasmassa (tutkimuksen APV30003 tulokset potilaista, jotka olivat saaneet aikaisempaa antiretroviruslääkitystä), jotka vastaavat proteiinien suhteen mukautettuja mediaani suhdelukuja C_{\min}/IC_{50} 21,7 (vaihteluväli 1,19 – 240) ja C_{\min}/IC_{95} 3,21 (vaihteluväli 0,26–30,0).

Antiviraalinen teho *in vitro*

Amprenaviirin antiviraalista vaikutusta *in vitro* HIV-1 IIIB:tä vastaan arvioitiin käyttämällä sekä akuutisti ja kroonisesti infektoiduja lymfoblastisolulinjoja (MT-4, CEM-CCRF, H9) että perifeerisiä veren lymfosyyttejä. Pitoisuus, jolla amprenaviiri esti 50 %:sti viruksen lisääntymistä (IC_{50}) oli välillä 0,012–0,08 μ M akuutisti infektoiduissa soluissa ja 0,41 μ M kroonisesti infektoiduissa soluissa (1 μ M = 0,50 μ g/ml). HIV-1 virusta vastaan kohdistuvan *in vitro* vaikutuksen ja ihmisessä tapahtuvan HIV-1:n replikaation eston välistä yhteyttä ei ole määritetty.

Resistenssi

In vivo

a) Potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä tai proteaasi-inhibiittoreita

Useita eri lääkeyhdistelmiä on tutkittu amprenaviirin/fosamprenaviirin kehitysohjelmissa sekä annosteltuna yhdessä ritonaviirin kanssa että ilman ritonaviiria. Kun näytteitä virologisista epäonnistumisista kaikista eri lääkeyhdistelmistä analysoitiin, havaittiin neljä pääasiallista resistenssinkehittymisreittiä: V32I+I47V, I50V, I54L/M ja I84V. Myös seuraavat havaitut mutaatiot voivat vaikuttaa resistenssin kehittymiseen: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V ja I93L.

Kun aikuispotilaat, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä, saivat nykyisin hyväksytyjä annoksia fosamprenaviiria/ritonaviiria, kuten muillakin ritonaviirilla tehostetuilla proteaasi-inhibiittorihoidoilla, kuvattuja mutaatioita havaittiin harvoin. Kuudellatoista 434:stä potilaasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä, ja jotka saivat 700 mg fosamprenaviiria / 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa tutkimuksessa ESS100732, hoito epäonnistui virologisesti viikkoon 48 mennessä; 14 näytettä genotyyppitettiin. Kolmessa 14:stä näytteestä oli proteaasiresistenttejä mutaatioita. Kolmessa näytteessä havaittiin yksi mutaatio kussakin: K20K/R, I54I/L ja I93I/L.

81 pediatriasta potilaasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittoreita ja joille annettiin fosamprenaviiri/ritonaviiria, 15 potilaan hoito epäonnistui virologisesti protokollan määritelmän mukaan 48 viikon aikana tutkimuksessa APV29005 ja 108 viikon aikana tutkimuksessa APV20003. Hoidon aikana kehittyneitä huomattavia tai APV:iin liittyviä proteaasimutaatioita havaittiin kahden potilaan virusisolaateissa. Resistenssin muodostuminen oli samanlaista kuin aikuispotilailla.

b) Potilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittoreita

Amprenaviiri

Tutkimuksessa PRO30017 aikuispotilaat, jotka olivat saaneet aikaisempaa proteaasi-inhibiittorihoitoa, saivat 600 mg amprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa; alatutkimuksessa A oli 80 potilasta ja alatutkimuksessa B 37 potilasta. Seuraavia mutaatioita kehittyi potilailla, joilla hoito epäonnistui virologisesti: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M ja I93L/M.

Fosamprenaviiri

Tutkimuksessa APV30003 ja sen jatkotutkimuksessa APV30005 aikuispotilaat, jotka olivat saaneet aikaisempaa proteaasi-inhibiittorihoitoa, saivat 700 mg fosamprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa (n = 107). Seuraavia mutaatioita kehittyi 96 viikon aikana potilailla, joilla hoito epäonnistui virologisesti: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, ja L90M.

Pediatriisissa tutkimuksissa APV20003 ja APV29005, 77 aikaisemmin proteaasi-inhibiittoreita saanutta potilasta sai fosamprenaviiri/ritonaviiri – pohjaista hoitoa. 43 potilasta täytti tutkimuksen kriteerit hoidon virologiselle epäonnistumiselle 48 viikon aikana tutkimuksessa APV29005 ja 108 viikon aikana tutkimuksessa APV20003. Hoidon aikana kehittyneitä huomattavia tai APV:iin liittyviä proteaasimutaatioita havaittiin yhden APV29005 tutkimukseen osallistuneen potilaan ja kuuden APV20003 tutkimukseen osallistuneen potilaan virusisolaateissa. Mutaatioiden kehittymismallit olivat samanlaisia kuin aikaisemmin proteaasi-inhibiittoreita saaneilla aikuisilla, jotka saivat fosamprenaviiri/ritonaviiria.

Antiviraalinen aktiivisuus geno/fenotyypiresistenssin mukaan

Genotyypiresistenssitutkimukset

Amprenaviirin ja ritonaviirin tai fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmien aktiivisuutta potilailla, joilla on proteaasi-inhibiittoreille resistenttejä kantoja voidaan arvioida käyttämällä genotyypitulkintamenetelmiä. Viimeisin (heinäkuu 2006) ANRS AC-11 algoritmi fosamprenaviirille ja ritonaviirille määrittää kannan olevan resistentti, jos siinä on mutaatiot V32I+I47A/V tai I50V tai ainakin neljä seuraavista mutaatioista: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V ja L90M. Näihin kantoihin liittyy lisääntynyt fenotyypinen resistenssi fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmälle ja virologisen vasteen todennäköisyyden aleneminen (resistenssi). Johtopäätökset eri yksittäisten mutaatioiden tai niiden yhdistelmien merkityksestä muuttuvat, kun kertyy lisää tietoa ja sen vuoksi suositellaan, että resistenssitutkimusten tuloksia analysoitaessa perehdytään aina sen hetkisiin tulkintamalleihin.

Fenotyypiresistenssitutkimukset

Amprenaviirin ja ritonaviirin tai fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmien aktiivisuutta potilailla, joilla on proteaasi-inhibiittoreille resistenttejä kantoja voidaan arvioida käyttämällä kliinisesti validoituja fenotyypitulkintamenetelmiä yhdessä genotyypitietojen kanssa. Resistenssitutkimuksia tekevät diagnostiikkayritykset ovat kehittäneet kliinisiä fenotyyppi raja-arvoja FPV/RTV:lle, joita voidaan käyttää resistenssitutkimusten tulosten tulkintaan.

Kliininen kokemus

Kliininen kokemus ritonaviirilla tehostetun fosamprenaviirin käytöstä perustuu pääosin kahteen avoimeen tutkimukseen. Toisessa tutkimuksessa oli potilaita, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretrovirushoitoa. (tutkimus ESS100732) ja toisessa potilaita, jotka olivat aikaisemmin saaneet antiretrovirushoitoa (APV30003). Kummassakin tutkimuksessa verrattiin fosamprenaviiri/ritonaviiri-yhdistelmää lopinaviiri/ritonaviiri-yhdistelmään.

Aikuispotilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä

Satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa (ESS100732 – KLEAN), potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä, fosamprenaviiri (700 mg) yhdessä pienen ritonaviiriannoksen (100 mg) kanssa kahdesti vuorokaudessa lääkeyhdistelmässä, jossa oli muuna lääkityksenä abakaviiri / lamivudiini (600 mg / 300 mg) yhdistelmätabletti kerran vuorokaudessa, oli yhtä tehokas 48 viikon hoidon aikana kuin lopinaviiri / ritonaviiri (400 mg / 100 mg) kahdesti vuorokaudessa yhdistelmässä abakaviirin / lamivudiinin (600 mg / 300 mg) kanssa.

Fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanvertaisuus lopinaviirin ja ritonaviirin kanssa osoitettiin niiden potilaiden osuutena, joilla plasman HIV-1-RNA laski alle 400 kopion/ml viikkoon 48 mennessä (tutkimuksen ensisijainen päätepiste). ITT (E)-populaatiossa tehdyn TLOVR (time to loss of virological response) -analyysin mukaan niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat tason < 400 kopiota/ml, oli 73 % (315 / 434) fosamprenaviiri- ja ritonaviiriryhmässä verrattuna 71 %:iin (317 / 444) potilaista, jotka saivat lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää, 95 % luottamusväli [-4,84 %; 7,05 %].

Teho eri alaryhmissä kuvataan alla olevassa taulukossa.

Taulukko 1. Teho viikon 48 kohdalla tutkimuksessa ESS100732 (potilaat eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä)

| | FPV/RTV 700 mg/100 mg x 2/vrk (n = 434) | LPV/RTV 400 mg/100 mg x 2/vrk (n = 444) |
|---|--|--|
| ITT-E-ryhmä TLOVR-analyysi | niiden potilaiden osuus, joilla HIV-1-RNA < 400 kopiota/ml | |
| kaikki potilaat | 72,5 % | 71,4 % |
| lähtötilanteen HIV-1 RNA < 100 000 kopiota/ml | 69,5 % (n = 197) | 69,4 % (n = 209) |
| lähtötilanteen HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopiota/ml | 75,1 % (n = 237) | 73,2 % (n = 235) |
| | niiden potilaiden osuus, joilla HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml | |
| kaikki potilaat | 66 % | 65 % |
| lähtötilanteen HIV-1 RNA < 100 000 kopiota/ml | 67 % (n = 197) | 64 % (n = 209) |
| lähtötilanteen HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopiota/ml | 65 % (n = 237) | 66 % (n = 235) |
| | CD4-solujen määrän mediaani muutos lähtötilanteesta (solua/μl) | |
| ITT-E-havaintoanalyysi | 176 (n = 323) | 191 (n = 336) |

48 viikon hoitajakson jälkeen eurooppalaisten ja kanadalaisten tutkimuskeskusten potilaille annettiin mahdollisuus osallistua jatkotutkimukseen viikkoon 144 saakka jatkaen samaa hoitomallia kuin alkuperäisessä satunnaistamisessa. Vain 22 % alkuperäiseen KLEAN-tutkimukseen osallistuneista osallistui jatkotutkimukseen.

Teho kuvataan alla olevassa taulukossa.

Taulukko 2. Teho viikkojen 96 ja 144 kohdalla tutkimuksen ESS100732 jatkotutkimuksessa (potilaat eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä)

| | FPV/RTV 700 mg/100 mg x 2/vrk (n = 105) | LPV/RTV 400 mg/100 mg x 2/vrk (n = 91) |
|--|--|---|
| ITT (Ext) -ryhmä TLOVR-analyysi | niiden potilaiden osuus, joilla HIV-1 RNA < 400 kopiota/ml | |
| viikko 96 | 93 % | 87 % |
| viikko 144 | 83 % | 70 % |
| | niiden potilaiden osuus, joilla HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml | |

| | | |
|-----------------------------------|--|--------------|
| viikko 96 | 85 % | 75 % |
| viikko 144 | 73 % | 60 % |
| ITT (Ext) havaintoanalyysi | CD4-solujen määrän mediaani muutos lähtötilanteesta (solua/ μ l) | |
| viikko 96 | 292 (n = 100) | 286 (n = 84) |
| viikko 144 | 300 (n = 87) | 335 (n = 66) |

Aikuispotilaat, jotka ovat saaneet aikaisemmin antiretroviruslääkitystä

Satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa (APV30003) potilailla, jotka olivat saaneet aikaisemmin proteaasi-inhibiittorihoitoa ja joilla hoito oli virologisesti epäonnistunut (vähemmän tai yhteensä kahdella proteaasi-inhibiittorilla) fosamprenaviiri + ritonaviiriyhdistelmä (700 mg / 100 mg kahdesti vuorokaudessa tai 1 400 mg/200 mg kerran vuorokaudessa) ei osoittautunut yhdenveroiseksi (non-inferiority) kuin lopinaviiri / ritonaviiri virustuotannon vähentämisessä, kun mittana käytettiin AAUCMB:tä (keskimääräisestä AUC:stä (Area Under the Curve) vähennetään plasman HIV-1 RNA ennen hoitoa) 48 viikon aikana (ensisijainen päätetapahtuma). Tulokset olivat paremmat lopinaviiri / ritonaviiriryhmässä, kuten alla on kuvattu.

Kaikilla tämän tutkimuksen potilailla aikaisempi proteaasi-inhibiittorihoito yhdistelmä oli epäonnistunut (hoidon epäonnistumiseksi katsottiin se, ettei plasman HIV-1 RNA -arvo missään vaiheessa laskenut alle tason 1 000 kopiota/ml vähintään 12 viikon yhtäjaksoisen hoidon jälkeen tai se, että hoidon alussa suppressoitui HIV-1 RNA lisääntyi \geq 1 000 kopiota/ml). Kuitenkin vain 65 % potilaista sai jotain proteaasi-inhibiittoriin pohjautuvaa hoitoa tutkimuksen alussa.

Tutkimukseen otetut potilaat olivat pääosin saaneet jonkin verran, mutta ei paljon, antiretroviruslääkitystä. Mediaani altistuminen nukleosidisille käänteiskopioijaentsyymistäjille oli kestänyt 257 viikkoa fosamprenaviiria ja ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa saaneilla potilailla (79 %:lla oli \geq 3 aikaisempaa nukleosidista käänteiskopioijaentsyymistäjää = NRTI) ja 210 viikkoa potilailla, jotka saivat lopinaviiri/ritonaviiria (64 %:lla oli \geq 3 aikaisempaa nukleosidista käänteiskopioijaentsyymistäjää = NRTI). Mediaani altistuminen proteaasi-inhibiittoreille oli kestänyt 149 viikkoa potilailla, jotka saivat fosamprenaviiria ja ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa (49 % sai aiemmin \geq 2 proteaasi-inhibiittoria) ja 130 viikkoa potilailla, jotka saivat lopinaviiria/ritonaviiria (40 % sai aiemmin \geq 2 proteaasi-inhibiittoria).

Keskimääräiset AAUCMB:t (\log_{10} kopiota/ml) ITT (E) ryhmässä (havaintoanalyysi) viikon 48 kohdalla (ensisijainen päätetapahtuma) ja muu teho alaryhmittäin esitetään alla olevassa taulukossa:

Taulukko 3. Teho viikon 48 kohdalla tutkimuksessa APV30003 ITT(E)-ryhmä (potilaat ovat saaneet aikaisemmin antiretroviruslääkitystä)

| | FPV/RTV x 2/vrk (n=107) | LPV/RTV x 2/vrk (n=103) |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| AAUCMB -havaintoanalyysi | keskiarvo (n) | keskiarvo (n) |
| kaikki potilaat | -1,53 (105) | -1,76 (103) |
| 1 000–10 000 kopiota/ml | -1,53 (41) | -1,43 (43) |
| > 10 000–100 000 kopiota/ml | -1,59 (45) | -1,81 (46) |
| > 100 000 kopiota/ml | -1,38 (19) | -2,61 (14) |
| FPV/RTV x 2/vrk vs LPV/RTV x 2/vrk | AAUCMB keskim. muutos (97,5 % CI) | |
| kaikki potilaat | 0,244 (-0,047, 0,536) | |

| | | |
|---|------------------------|---------------|
| 1 000–10 000 kopiota/ml | -0,104 (-0,550, 0,342) | |
| > 10 000–100 000 kopiota/ml | 0,216 (-0,213, 0,664) | |
| > 100 000 kopiota/ml | 1,232 (0,512, 1,952) | |
| AAUCMB-havaintoanalyysi | keskiarvo (n) | keskiarvo (n) |
| kaikki potilaat | -1,53 (105) | -1,76 (103) |
| CD4-solujen määrä < 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 OBT:lle¹ 0 | -1,42 (8) | -1,91 (4) |
| 1 | -1,30 (35) | -1,59 (23) |
| ≥ 2 | -1,68 (62) | -1,80 (76) |
| kaikki potilaat, RD=F-analyysi² | n (%) | n (%) |
| potilaat (%), joilla plasman HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml | 49 (46 %) | 52 (50 %) |
| potilaat (%), joilla plasman HIV-1 RNA < 400 kopiota/ml | 62 (58 %) | 63 (61 %) |
| potilaat, joilla plasman HIV-1 RNA muutos lähtötasosta > 1 log₁₀ | 62 (58 %) | 71 (69 %) |
| CD4 -solujen muutos (solua/μl) lähtötilanteesta | mediaani (n) | mediaani (n) |
| kaikki potilaat | 81 (79) | 91 (85) |

Selitys: ¹GSS OBT:lle: Genotypic Sensitivity Score optimoidulle muulle HIV-lääkitykselle (OBT, Optimized Background). GSS laskettiin käyttäen ANRS 2007 ohjeistusta. ²RD=F: Rebound or discontinuation equal failure -analyysi (rebound- tai hoidon keskeyttäminen vastaavat hoidon epäonnistumista) vastaa TLOVR-analyysiä (time to loss of virological response) käytetyille hoidolle: FPV/RTV x 2/vrk – fosamprenaviiri ja ritonaviiri kahdesti vuorokaudessa, LPV/RTV x 2/vrk – lopinaviiri / ritonaviiri kahdesti vuorokaudessa.

Taulukko 4. AAUCMB viikon 48 kohdalla genotyypin herkkyyssasteikon mukaan (OBT) ja resistenssi FPV/RTV:le lähtötilanteessa

| genotyypin herkkyys asteikko (GSS) optimoidussa peruslääkehoidossa (OBT) | viikko 48 AAUCMB (n) | | |
|--|----------------------|--|---|
| | kaikki potilaat | herkkä FPV/RTV:lle < 4 mutaatiota asteikolta | resistentti FPV/RTV:lle ≥ 4 mutaatiota asteikolta |
| 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) |
| kaikki potilaat | -1,53 (105) | -1,65 (89) | -0,85 (16) |

Kuten yllä esitetään, vain 16 potilaalla oli lähtötilanteessa virusta, joka oli resistentti FPV/RTV:lle ANRS-pisteytysasteikon mukaan. Tästä pienestä potilasryhmästä GSS-alaryhmittäin tehtyjä analyysejä on tulkittava varoen.

Ei ole olemassa tarpeeksi tietoa, että voitaisiin suositella fosamprenaviirin + ritonaviirin käyttöä potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin paljon antiretroviraalista hoitoa.

Yli 6-vuotiaat lapset ja nuoret

Fosamprenaviiritabletteja ja -oraalisuspensiota yhdessä ritonaviirin kanssa yhdistelmänä NRTI-lääkkeiden kanssa on arvioitu lapsilla ja nuorilla, jotka eivät ole saaneet aikaisemmin proteaasi-inhibiittoreita sekä lapsilla ja nuorilla, jotka ovat saaneet niitä aikaisemmin. Saatu hyöty tässä ikäryhmässä on osoitettu pääasiassa tutkimuksessa APV29005. Tämä on avoin 48 viikon tutkimus, jossa arvioitiin kahdesti vuorokaudessa annostellun fosamprenaviirin ja ritonaviirin farmakokineettistä profiilia, turvallisuutta ja antiviraalista aktiivisuutta 2–18-vuotiailla potilailla, jotka joko ovat saaneet tai eivät ole saaneet aikaisemmin HIV 1 proteaasi-inhibiittorihoitoa. Alla esitetään viikkoon 48 mennessä saadut tulokset.

APV29005:een osallistuu 30 potilasta, jotka ovat iältään 6–11-vuotiaita (joista suurin osa sai fosamprenaviiria/ritonaviiria 18/3 mg/kg kahdesti vuorokaudessa tai aikuisten tablettiannostusta) ja 40 potilasta, jotka ovat iältään 12–18-vuotiaita (joista suurin osa sai aikuisten tablettiannostusta).

Taulukko 5. Lähtötilanne ja viikon 48 teho tutkimuksen APV29005 ITT(E) populaatiossa

| | 6–11-vuotiaat potilaat N=30 | 12–18-vuotiaat potilaat N=40 |
|---|--------------------------------|---------------------------------|
| Lähtötilanne | | |
| Antiretroviraalisen lääkityksen/proteaasi-inhibiittorien status, n (%) | | |
| Ei aiempaa antiretroviraalista lääkitystä | 2 (7) | 14 (35) |
| Antiretroviraalista lääkitystä saanut, mutta ei aiemmin proteaasi-inhibiittoreita | 8 (27) | 12 (30) |
| Proteaasi-inhibiittoreita saanut | 20 (67) | 14 (35) |
| Mediaani aiemman antiretroviraalisen lääkityksen pituus, viikot | | |
| NRTI | 386 | 409 |
| PI | 253 | 209 |

| | | |
|---|------------|------------|
| Mediaani plasman HIV-1 RNA log ₁₀ kopiota/ml | 4,6 (n=29) | 4,7 |
| >100 000 kopiota/ml, n (%) | 9 (31) | 13 (33) |
| Mediaani CD4 solua/mikrol | 470 | 250 |
| < 350 CD4 solua/mikrol, n (%) | 10 (33) | 27 (68) |
| Tehotulokset | | |
| Potilaat, joilla plasman HIV-1 RNA < 400 kopiota/ml, Snapshot-analyysi | 16 (53 %) | 25 (63 %) |
| Mediaani CD4 solumäärän (soluja/mikrol) muutos lähtötasosta, havaintoanalyysi | 210 (n=21) | 140 (n=35) |

Tutkimuksen APV20003 tulokset tukevat näitä tuloksia, joskin tässä tutkimuksessa käytettiin eri annostusta kuin tutkimuksessa APV29005.

5.2 Farmakokinetiikka

Oraalisesti annosteltuna fosamprenaviiri hydrolysoituu nopeasti ja melkein kokonaan amprenaviiriksi ja epäorgaaniseksi fosfaatiksi ennen kuin se menee systeemiseen verenkiertoon. Fosamprenaviirin muuttuminen amprenaviiriksi näyttää tapahtuvan pääosin suolen epiteelissä.

Telzirin ja ritonaviirin samanaikaisen annon jälkeen amprenaviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia on arvioitu sekä terveillä henkilöillä että HIV-infektioituneilla potilailla. Ryhmien välillä ei havaittu merkittäviä eroja.

Kun Telzir tabletteja ja oraalisuspensiota annettiin paastonneille henkilöille, niillä saatiin aikaan samanlaiset amprenaviirin AUC_∞-arvot. Telzir oraalisuspensio sai aikaan 14 % korkeamman amprenaviiripitoisuuden C_{max} plasmassa kuin tablettimuoto.

Imeytyminen

Fosamprenaviirikerta-annoksen jälkeen amprenaviirin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 2 tuntia lääkkeen ottamisesta. Fosamprenaviirin AUC-arvot ovat yleisesti ottaen alle 1 % havaituista amprenaviiriarvoista. Fosamprenaviirin absoluuttista hyötyosuutta ihmisellä ei ole selvitetty.

Kun fosamprenaviiria ja amprenaviiria annettiin useita samansuuruisia annoksia, saatiin suunnilleen samanlaiset AUC-arvot; fosamprenaviirin C_{max}-arvot olivat kuitenkin noin 30 % alemmat ja C_{min}-arvot 28 % korkeammat.

Ritonaviirin antaminen samanaikaisesti fosamprenaviirin kanssa kasvattaa amprenaviirin AUC:n noin kaksinkertaiseksi ja nostaa plasman C_{τ,ss}-arvon 4–6-kertaiseksi verrattuna arvoihin, joita saadaan, kun fosamprenaviiria annetaan yksinään.

Kun 700 mg fosamprenaviiria yhdessä 100 mg ritonaviirin kanssa kahdesti vuorokaudessa annettiin toistuvia oraalisia annoksia, amprenaviiri imeytyi nopeasti, keskimääräinen geometrinen (95 % luottamusväli) vakaan tilan amprenaviirihuippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 6,08 (5,38–6,86) µg/ml ja se saavutettiin noin 1,5 (0,75–5,0) tuntia lääkkeen ottamisesta (t_{max}). Keskimääräinen vakaan tilan amprenaviiriminipitoisuus plasmassa (C_{min}) oli 2,12 (1,77 – 2,54) µg/ml ja AUC_{0-tau} oli 39,6 (34,5–45,3) h*µg/ml

Fosamprenaviiritablettien antaminen ruoan kanssa (vakioitu korkearasvapitoinen ateria: 967 kcal, 67 g rasvaa, 33 g proteiinia, 58 g hiilihydraatteja), ei muuttanut plasmassa olevan amprenaviirin farmakokinetiikkaa (C_{max}, T_{max} tai AUC_{0-∞}) siitä, mitä se oli, kun tabletit annettiin paastonneille henkilöille. Telzir tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Amprenaviirin antamiseen yhdessä greippimehun kanssa ei liittynyt kliinisesti merkittäviä muutoksia plasman amprenaviirin farmakokinetiikassa.

Jakautuminen

Amprenaviirin ilmeinen jakautumistilavuus Telzirin annostelun jälkeen on noin 430 l (6 l/kg olettaen henkilön painoksi 70 kg), mikä antaa ymmärtää, että jakautumistilavuus on suuri ja amprenaviiria imeytyy vapaasti systeemisen verenkierron ulkopuolisiin kudoksiin. Tämä arvo vähenee noin 40 %:lla, kun Telzir annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa, todennäköisesti amprenaviirin lisääntyneen hyötyosuuden kautta.

In vitro tutkimuksissa amprenaviirin sitoutuminen proteiineihin on noin 90 %. Se sitoutuu happamaan alfa-1-glykoproteiiniin (AAG) ja albumiiniin, mutta sen affiniteetti on suurempi AAG:tä kohtaan. AAG-pitoisuuksien on osoitettu laskevan antiretroviraalisen hoidon aikana. Tämä muutos vähentää vaikuttavan aineen kokonaispitoisuutta plasmassa, mutta sitoutumattoman amprenaviirin, joka on aktiivinen osa, määrä on todennäköisesti muuttumaton.

Amprenaviiria pääsee selkäydinnesteeseen ihmisillä olemattoman vähän. Amprenaviiri näyttää penetroituvan siemennesteeseen, mutta pitoisuudet siemennesteessä ovat alhaisempia kuin plasmassa.

Biotransformaatio

Oraalisesti annosteltuna fosamprenaviiri hydrolysoituu nopeasti ja melkein täysin amprenaviiriksi ja epäorgaaniseksi fosfaatiksi, kun se imeytyy suolen epiteelin läpi. Amprenaviiri metaboloituu ensisijassa maksassa ja vähemmän kuin 1 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Ensisijainen metabolia tapahtuu sytokromi P450 3A4-entsyymien välityksellä. Ritonaviiri estää amprenaviirin metaboliaa, estämällä CYP3A4:ää, minkä seurauksena amprenaviiripitoisuudet plasmassa kohoavat. Amprenaviiri on myös CYP3A4-entsyymien estäjä, joskin heikompi kuin ritonaviiri. Sen vuoksi lääkkeitä, jotka ovat CYP3A4:n indusioijia, estäjiä tai substraatteja, on käytettävä varoen, kun niitä annostellaan samanaikaisesti Telzir + ritonaviirin kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Eliminaatio

Telzirin ottamisen jälkeen amprenaviirin puoliintumisaika on 7,7 tuntia. Kun Telziriä otetaan yhdessä ritonaviirin kanssa, amprenaviirin puoliintumisaika pitenee 15–23 tuntiin. Amprenaviirin ensisijainen eliminaatioreitti on metaboloituminen maksassa, alle 1 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Ulosteeeseen ei erity mitattavia määriä amprenaviiria. Noin 14 % amprenaviiriannoksesta on metaboliitteina virtsassa ja noin 75 % metaboliitteina ulosteessa.

Erityisryhmät

Lapset

Fosamprenaviirin farmakokinetiikkaa lapsilla selvittäneessä tutkimuksessa kahdeksan 12–18-vuotiaasta potilasta sai aikuisten tavanomaista tablettiannosta 700 mg kahdesti vuorokaudessa (yhdessä 100 mg ritonaviirin kanssa). Verrattuna aiempaan aikuisväestöön, joka sai 700 mg fosamprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa, 12–18-vuotiailla potilailla plasman APV AUC(0-24) oli 20 % pienempi, C_{max} oli 23 % alempi ja C_{min} 20 % alempi. 6–11-vuotiailla potilailla (n = 9), jotka saivat fosamprenaviiria/ritonaviiria 18/3 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, AUC(0-24) oli 26 % suurempi ja C_{max} ja C_{min} olivat vastaavat kuin aiemmalla aikuispopulaatiolla, jotka saivat fosamprenaviiria/ritonaviiria 700 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa.

APV20002 on 48 viikkoa kestävä faasin II avoin tutkimus, jonka tarkoituksena on arvioida fosamprenaviirin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja antiviraalista tehoa ritonaviirin kanssa ja ilman lapsipotilailla, jotka ovat 4 viikkoa - < 2 vuotta vanhoja. Verrattuna aiempaan aikuisväestöön, joka saa fosamprenaviiria ja ritonaviiria 700 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa, viiden lapsipotilaan alaryhmä, iältään 6 viikkoa - < 24 kuukautta, joka sai fosamprenaviiria/ritonaviiria 45/7 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, osoitti, että huolimatta noin 5-kertaisista fosamprenaviiri/ritonaviiriannoksista mg/kg, plasman amprenaviiri AUC(0- τ) oli noin 48 % pienempi,

C_{\max} 26 % alempi ja C_{τ} 29 % alempi lapsipotilailla. Annossuosituksia hyvin nuorille lapsille (alle 2-vuotiaille) ei voida antaa eikä Telziria yhdessä ritonaviirin kanssa suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

Vanhukset

Fosamprenaviiri + ritonaviiri -yhdistelmän farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Munuaisten toimintahäiriö

Potilaita, joilla on munuaisten toimintahäiriö, ei ole tutkittu erikseen. Alle 1 % terapeuttisesta amprenaviiriannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Myös ritonaviirin munuaispuhdistuma on olematonta; sen vuoksi munuaisten toimintahäiriöllä pitäisi olla vähäinen merkitys amprenaviirin + ritonaviirin eliminaatioon.

Maksan toimintahäiriö

Fosamprenaviiri muuttuu ihmisessä amprenaviiriksi. Amprenaviirin ja ritonaviirin pääasiallinen eliminaatioreitti on metaboloituminen maksassa.

Amprenaviirin farmakokinetiikkaa plasmassa arvioitiin 14 vuorokautta kestäneessä toistuvien annosten tutkimuksessa, jossa HIV-1-infektioita aikuispotilaita, joilla oli lievä, keskivaikea tai vaikea maksan toimintahäiriö ja jotka saivat fosamprenaviiria ritonaviirin kanssa, verrattiin vastaaviin verrokkeihin, joiden maksan toiminta oli normaali.

Potilailla, joilla oli lievä maksan toimintahäiriö (Child-Pugh asteikko 5–6), annostus 700 mg fosamprenaviiria kahdesti vuorokaudessa yhdessä harvemmin annetun ritonaviirin kanssa, 100 mg kerran vuorokaudessa, sai aikaan hieman korkeamman amprenaviiripitoisuuden plasmassa C_{\max} (17 %), hieman suuremman amprenaviirin AUC(0–12):n plasmassa (22 %), samanlaiset plasman kokonaisamprenaviiriarvot C_{12} ja noin 117 % korkeammat sitoutumattoman amprenaviirin C_{12} -arvot kuin potilailla, joilla maksan toiminta on normaali ja jotka saavat tavanomaista fosamprenaviiri- ja ritonaviiriannostusta 700 mg / 100 mg kahdesti vuorokaudessa.

Potilailla, joilla on keskivaikea maksan toimintahäiriö (Child-Pugh asteikko 7–9), pienemmän annoksen 450 mg fosamprenaviiria kahdesti vuorokaudessa ja harvemmin annostellun 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa arvioidaan saavan aikaan samanlaiset plasman amprenaviiri C_{\max} - ja AUC(0-12) arvot, mutta noin 35 % alemmat amprenaviirin kokonais- C_{12} -arvot plasmassa ja noin 88 % korkeammat sitoutumattoman amprenaviirin C_{12} -arvot kuin vastaavat arvot potilailla, joilla on normaali maksan toiminta ja jotka saavat tavanomaista annosta 700 mg fosamprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa. Arvioidut altistukset on johdettu ekstrapoloimalla tiedoista, jotka on saatu annettaessa 300 mg fosamprenaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria kerran vuorokaudessa potilalle, joilla on kohtalainen maksan toimintahäiriö.

Potilaille, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (Child-Pugh asteikko 10–13), alennettu annos 300 mg fosamprenaviiria kahdesti vuorokaudessa ja harvemmin annosteltu ritonaviiri, 100 mg kerran vuorokaudessa sai aikaan 19 % alemman plasman C_{\max} -arvon, 23 % pienemmän AUC:n (0-12) ja 38 % alemmat C_{12} -arvot, mutta sitoutumattoman plasman amprenaviirin C_{12} -arvot olivat samanlaiset kuin potilailla, joilla on normaali maksan toiminta ja jotka saivat tavanomaisen fosamprenaviiri/ritonaviiri-annoksen 700 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa. Vaikka ritonaviiri annosteltiin harvemmin, potilaille, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö, ritonaviirin C_{\max} -arvot olivat 64 % korkeammat, ritonaviirin AUC (0–24) oli 40 % suurempi ja ritonaviirin C_{12} oli 38 % korkeampi kuin potilailla, joilla on normaali maksan toiminta ja jotka saivat tavanomaisen fosamprenaviiri- ja ritonaviiriannoksen.

Potilaat, joilla oli lievä, keskivaikea tai vaikea maksan toimintahäiriö, sietivät yleensä fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää hyvin ja näillä annostuksilla haittavaikutusprofiilit ja

kliiniset laboratorioarvot olivat samanlaiset kuin aikaisemmissa tutkimuksissa HIV-1-infektoituneilla potilailla, joilla on normaali maksan toiminta.

Raskaus

Amprenaviirin (APV) farmakokinetiikkaa tutkittiin raskaana olevilla naisilla, jotka saivat fosamprenaviiria/ritonaviiria 700 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa toisella (n=6) tai kolmannella (n=9) raskauskolmanneksella ja synnytyksen jälkeen. Amprenaviirialtistus oli 25–35 % pienempi raskauden aikana. Amprenaviirin C_{tau}-arvon geometrinen keskiarvo (95 % luottamusväli) oli toisella raskauskolmanneksella 1,31 (0,97; 1,77) µg/ml, kolmannella raskauskolmanneksella 1,34 (0,95; 1,89) µg/ml ja synnytyksen jälkeen 2,03 (1,46; 2,83) µg/ml. Nämä arvot olivat samaa luokkaa, kuin ei raskaana olevilla potilailla, jotka saivat samaa FPV/RTV-hoitoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuus oli samanlaista kuin amprenaviirilla ja sitä ilmaantui plasman amprenaviirialtistuksilla, jotka olivat alempia kuin ihmisen altistus fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä käytettäessä suositeltuja annoksia.

Toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa täysikasvuisilla rotilla ja koirilla fosamprenaviiri sai aikaan ruoansulatuskanavan häiriöitä (syljeneritystä, oksentelua ja löysiä tai nestemäisiä ulosteita) sekä maksamuutoksia (maksan painon nousua, seerumin maksaentsyymien aktiivisuuden lisääntymistä ja mikroskooppisia muutoksia, myös maksasolujen nekroosia). Toksisuus ei ollut voimakkaampaa hoidettaessa nuoria eläimiä verrattuna aikuisikäisiin, mutta annosvastekäyrä oli jyrkempi.

Fosamprenaviirilla ei ollut vaikutusta urosten hedelmällisyyteen rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuuskokeissa. Naarasrotilla kantavien eläinten kohdun paino aleni 0–16 % suuria annoksia käytettäessä. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että keltarauhasen määrä ja implantaatioiden määrä kohdussa alenivat. Kantavilla rotilla ja kaneilla ei havaittu merkittäviä vaikutuksia alkion/sikiön kehityksessä. Abortteja oli kuitenkin enemmän. Kaneilla suurilla annoksilla aikaansaatu systeeminen altistus oli vain 0,3-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen korkeimmilla hoidollisilla annoksilla ja siten fosamprenaviirin kehitystoksisuutta ei ole täysin määritetty. Rotilla, jotka altistettiin ennen syntymää ja sen jälkeen fosamprenaviirille, poikasilla havaittiin fyysisen ja toiminnallisen kehityksen huononemista ja kasvun heikentymistä. Poikasten eloonjääminen oli vähäisempää. Lisäksi, kun pennut saavuttivat sukukypsyyden ja ne paritettiin, niillä havaittiin vähemmän implantaatioita kohdussa pentuetta kohden ja ne kantoivat pitempään.

Fosamprenaviiri ei ollut mutageeninen tai genotoksinen tavanomaisessa *in vitro* ja *in vivo* tutkimussarjassa. Hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäkestoisissa fosamprenaviiria koskevissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin maksasoluadenoomien ja maksasolukarsinoomien lisääntymistä hiirillä altistuksilla, jotka vastasivat 0,1–0,3-kertaisesti ihmisen altistuksia annoksella 700 mg fosamprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa. Rotilla havaittiin maksasoluadenoomien ja kilpirauhasen rakkulasoluadenoomien määrän lisääntymistä altistuksilla, jotka vastasivat 0,3–0,6 -kertaisesti ihmisen altistusta annoksella 700 mg fosamprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa. Jyrsijöillä havaittujen maksasolulöydösten merkitys ihmisille on epäselvä; kliinisissä tutkimuksissa tai kliinisessä käytössä ei ole saatu merkkejä siitä, että näillä löydöksillä olisi kliinistä merkitystä. Fosamprenaviirilla tehdyissä toistuvien annosten tutkimuksissa rotilla nähtiin vaikutuksia, jotka osoittivat maksaentsyymien induktiota, joka altistaa rotan kilpirauhasen kasvaimille. Kilpirauhaskasvainpotentiaalia pidetään lajispesifisenä. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Vain rotilla havaittiin välisoluhyperplasiaa uroksilla altistuksilla, jotka vastasivat 0,5-kertaisesti ihmisen altistuksia ja naarailla kohdun limakalvon adenokarsinoomien määrän lisääntymistä altistuksilla, jotka vastasivat 1,1-kertaisesti ihmisen altistuksia. Limakalvolöydösten määrä oli hieman suurempi kuin verrokeilla, mutta normaalin naarasrottien esiintyvyyden puitteissa. Kohdun limakalvojen adenokarsinoomien merkitystä ihmisen kannalta ei tiedetä; kliinisissä tutkimuksissa tai kliinisessä käytössä ei ole saatu merkkejä siitä, että näillä löydöksillä olisi kliinistä merkitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

mikrokiteinen selluloosa
kroskarmelloosinatrium
povidoni K30
magnesiumstearaatti
vedetön kolloidinen piidioksidi

Tabletin kalvopäällys:

hypromelloosi
titaanidioksidi (E171)
glyseroltriasetaatti
punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-pullo, jossa on lapsiturvallinen polypropyleenikorkki. Purkissa on 60 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/04/282/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.7.2004
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 15.5.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Telzir 50 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml oraalisuspensiota sisältää 50 mg fosamprenaviiria fosamprenaviirikalsiumina (vastaten noin 43 mg amprenaviiria)

Apuaineet:

metyyli parahydroksibentsoaatti (E218) 1,5 mg/ml

propyyli parahydroksibentsoaatti (E216) 0,2 mg/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio

Suspensio on väriltään valkoista tai lähes valkoista.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Telzir, yhdistelmänä pienen ritonaviiriannoksen kanssa on indikoitu HIV 1 -infektoituneiden aikuisten, nuorten ja yli 6-vuotiaiden lasten hoitoon yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.

Aikuispotilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet jonkin verran antiretroviraalista lääkitystä, Telzirin yhdistelmänä pienen ritonaviiriannoksen kanssa ei ole osoitettu olevan yhtä tehokas kuin yhdistelmä lopinaviiri / ritonaviiri. Vertailevia tutkimuksia ei ole tehty lapsilla ja nuorilla.

Telziriä yhdistelmänä pienen ritonaviiriannoksen kanssa ei ole tutkittu riittävästi potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin paljon lääkettä.

Potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittoreita (PI), Telzirin valinnan tulee perustua yksilöllisiin virusresistenssitestauksen tuloksiin sekä potilaan aikaisemmin saamaan antiretroviruslääkitykseen (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Telziriä tulee antaa vain yhdessä pienen ritonaviiriannoksen kanssa, joka toimii amprenaviirin farmakokineettisenä tehosteena, sekä yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Sen vuoksi on tutustuttava ritonaviirin valmisteyhteenvetoon ennen kuin Telzir-hoito aloitetaan.

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Fosamprenaviiri on amprenaviirin pro-drug eikä sitä pidä antaa samanaikaisesti muiden amprenaviiria sisältävien valmisteiden kanssa.

Kaikille potilaille on korostettava, että on tärkeää noudattaa kaikkia annosteluohjeita.

On noudatettava varovaisuutta, jos alla mainittuja fosamprenaviirin ja ritonaviirin annoksia ylitetään (ks. kohta 4.4).

Telzir-oraalisuspensio annostellaan suun kautta.

Ravista pulloa voimakkaasti 20 sekuntia ennen ensimmäisen annoksen ottamista ja 5 sekuntia ennen jokaista seuraavaa annosta.

Telziriä on saatavana myös 700 mg kalvopäällysteisinä tabletteina.

Aikuiset

Aikuisten tulee ottaa oraalisuspensio **ilman** ruokaa tyhjään mahaan.

Annossuositukset aikuisille: ks. alla oleva taulukko.

Lapset (vähintään 6-vuotiaat)

Lapsipotilaiden tulee ottaa oraalisuspensio ruuan **kanssa** maun ja hoitomyöntyvyyden parantamiseksi (ks. kohta 5.2).

Telzir-oraalisuspensio on suositeltu annosmuoto lasten tarkkaan, painoon perustuvaan annosteluun.

Annossuositukset lapsille: ks. alla oleva taulukko.

Annossuosituksia ei voida antaa lapsille, jotka painavat alle 25 kg.

Alle 6-vuotiaat lapset

Telziriä yhdessä ritonaviirin kanssa ei suositella alle 6-vuotilaille lapsille, koska farmakokinetiikasta, turvallisuudesta ja antiviraalisesta vasteesta ei ole tietoja (ks. kohta 5.2).

Telzirin + ritonaviiri – hoidon annossuositukset

| ikä | paino | Telzir-annos (KAHDESTI VUOROKAUDESSA) | ritonaviiriannos (KAHDESTI VUOROKAUDESSA) |
|---------------------|------------|--|--|
| aikuiset (>18 v) | | tabletit tai oraalisuspensio 700 mg (1 tabletti tai 14 ml suspensiota) oraalisuspensio tulee ottaa ilman ruokaa | kapseli tai oraaliliuos 100 mg |
| 6 - 17 v | ≥ 39 kg | tabletti tai oraalisuspensio 700 mg (1 tabletti tai 14 ml suspensiota) Oraalisuspensio tulee ottaa ruuan kanssa | kapseli tai oraaliliuos 100 mg |
| | 33 - 38 kg | oraalisuspensio 18 mg/kg (0,36 ml/kg); max 700 mg tai 14 ml oraalisuspensio tulee ottaa ruuan kanssa | kapseli tai oraaliliuos 100 mg |
| | 25 - 32 kg | oraalisuspensio 18 mg/kg (0,36 ml/kg) | oraaliliuos 3 mg/kg |

| | | | |
|------|--------|--|--|
| | | oraalisuspensio tulee ottaa ruuan kanssa | |
| | <25 kg | ei annossuosituksia | |
| <6 v | | ei suositella | |

Vanhukset (yli 65-vuotiaat)

Fosamprenaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.2). Sen vuoksi tälle potilasryhmälle ei voida antaa annossuosituksia.

Munuaisten toiminnan häiriöt

Annosta ei katsota tarpeelliseksi muuttaa potilailta, joilla on munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 5.2).

Maksan toiminnan häiriöt

Aikuisille, joilla on lievä maksan toimintahäiriö (Child–Pughin asteikko 5–6), suositeltu annos on 700 mg fosamprenaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria **kerran** vuorokaudessa.

Aikuisille, joilla on keskivaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pughin asteikko 7–9), suositeltu annos on 450 mg fosamprenaviiria (ts. 9 ml Telzir-oraalisuspensiota) kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria **kerran** vuorokaudessa. Muutettu annos on johdettu ekstrapoloimalla eikä sitä ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.2).

Aikuisille, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pughin asteikko 10–15) tulee antaa fosamprenaviiria varoen ja käyttäen alennettua fosamprenaviiriannosta 300 mg kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria **kerran** vuorokaudessa.

Kaiken kaikkiaan, huolimatta näistä aikuisten annosten muutoksista maksan toimintahäiriöiden yhteydessä, joillakin potilailta voi potilaiden yksilöllisistä eroista johtuen olla odotettua korkeampia tai matalampia amprenaviiri- ja/tai ritonaviiripitoisuuksia plasmassa verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta on normaali (ks. kohta 5.2). Sen vuoksi lääkkeen turvallisuutta ja virologista vastetta on syytä seurata huolella.

Tässä potilasryhmässä oraalisuspensio **tulisi** ottaa **ilman** ruokaa ja tyhjään mahaan.

Lapsille ja nuorille, joilla on maksan toimintahäiriöitä, ei voida antaa annossuosituksia, koska näillä ikäryhmillä ei ole tehty tutkimuksia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys fosamprenaviirille, amprenaviirille, ritonaviirille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Telziriä ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden terapeuttinen ikkuna on kapea ja jotka ovat sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) substraatteja, esim. alfutsosiini, amiodaroni, astemitsoli, bepridiili, sisapridi, dihydroergotamiini, ergotamiini, pimotsidi, ketiapiini, kinidiini, terfenadiini, suun kautta annettava midatsolaami (parenteraalisen midatsolaamin käyttöön liittyvä varoitus, ks. kohta 4.5) suun kautta annettava triatsolaami, sildenafili pulmonaalihypertension hoidossa (sildenafilin käytöstä erektiohäiriöihin, ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Psykoosilääkkeenä käytetyn lurasidonin samanaikainen anto fosamprenaviirin/ritonaviirin (FPV/RTV) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Paritapreviirin samanaikainen anto fosamprenaviirin/ritonaviiriin (FPV/RTV) kanssa on vasta-aiheista, koska paritapreviirin pitoisuuden oletetaan suurenevan eikä ole kliinisiä tietoja siitä, miten paljon pitoisuus suurenee (ks. kohta 4.5).

Telzirin käyttö samanaikaisesti simvastatiinin tai lovastatiinin kanssa on vasta-aiheista, koska tällöin simvastatiinin ja lovastatiinin pitoisuudet plasmassa nousevat, mikä voi lisätä myopatian, myös rabdomyolyyysin vaaraa (ks. kohta 4.5).

Telziriä ja ritonaviiria ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen ikkuna ja jotka riippuvat voimakkaasti CYP2D6-metaboliasta, esim. flekainidi ja propafenoni (ks. kohta 4.5).

Rifampisiinin käyttö yhdessä Telzirin ja pienen ritonaviiriannoksen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää Telzir-hoidon aikana, koska amprenaviirin pitoisuudet plasmassa voivat laskea ja kliininen teho voi heikentyä (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tehokkaan antiretroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Potilaille on syytä kertoa, että Telzir tai mikään muukaan nykyinen antiretroviraalinen lääkitys ei paranna HIV-infektiota ja että he voivat edelleen saada opportunistisia infektioita ja muita HIV:n komplikaatioita.

Fosamprenaviirissä on sulfonamidiosa. Ei tiedetä, onko sulfonamideja sisältävien lääkkeiden ja fosamprenaviirin välillä ristiallergian mahdollisuus. Keskeisissä Telzir-tutkimuksissa fosamprenaviiria ja ritonaviiria saavilla sulfonamideille allergisilla potilailla ei osoitettu olevan suurempi vaara saada ihottumia kuin potilailla, joilla ei ole sulfonamidiyliherkkyyttä. Tästä huolimatta Telziriä tulee käyttää varoen potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä sulfonamideille.

Telzir oraalisuspensio sisältää propyyli- ja metyyli parahydroksibentsoaattia. Nämä aineet voivat aiheuttaa allergisen reaktion joillekin henkilöille. Reaktio voi ilmaantua viivästyneesti.

Telzir 700 mg:n kahdesti vuorokaudessa antamista yhdessä 100 mg:aa suurempien ritonaviiriannosten kanssa ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Suurempien ritonaviiriannosten käyttäminen voi muuttaa yhdistelmän turvallisuusprofiilia ja sen vuoksi sitä ei suositella.

Maksan toimintahäiriöt

Telziriä yhdessä ritonaviirin kanssa tulee käyttää varoen ja alennetuin annoksin aikuisilla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C -infektio ja jotka saavat antiretroviraalista yhdistelmähoitoa, on lisääntynyt vaikeiden ja henkeä uhkaavien maksahaittavaikutusten riski. Jos potilaalle annetaan samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B tai C -infektion hoitoon, ks. myös näiden tuotteiden valmisteyhteenvetoja.

Potilailla, joilla on entuudestaan maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän poikkeamia maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoitoa aikana ja heitä tulee seurata normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla havaitaan maksan häiriöiden pahenemista, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Lääkevalmisteet – yhteisvaikutukset

Telzirin käyttöä samanaikaisesti halofantriinin tai lidokaiinin (systemisen) kanssa ei suositella.

PDE5-inhibiittorit erektiohäiriöiden hoidossa: Telzirin käyttöä samanaikaisesti PDE5-inhibiittorien (esim. sildenafili, tadalafil, vardenafiili) kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Telzirin ja pienen ritonaviiriannoksen antamisen samanaikaisesti näiden lääkevalmisteiden kanssa oletetaan nostavan niiden pitoisuuksia merkitsevästi, mikä voi johtaa PDE5-inhibiittoreihin liittyviin haittavaikutuksiin, kuten hypotensioon, näköhäiriöihin ja priapismiin (ks. kohta 4.5). Huomaa, että Telzirin ja pienen ritonaviiriannoksen antaminen samanaikaisesti pulmonaalihypertension hoitoon käytettävän sildenafilin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Suosittelaaan, että rifabutiinin annosta pienennetään vähintään 75 %, kun sitä annetaan yhdessä yhdistelmän Telzir + ritonaviiri kanssa. Annosta voi olla tarpeen pienentää tästäkin (ks. kohta 4.5).

Koska fosamprenaviirin ja ritonaviirin käyttö samanaikaisesti ehkäisytablettien kanssa voi lisätä maksan transaminaasitasojen nousun riskiä ja muuttaa hormonitasoja, vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia ehkäisy menetelmiä suositellaan hedelmällisessä iässä oleville naisille (ks. kohta 4.5).

Fosamprenaviirin ja ritonaviirin käytöstä yhdessä hormonikorvaushoitona käytettyjen estrogeenien ja/tai progestogeenien kanssa ei ole tietoja. Näiden hoitojen tehoa ja turvallisuutta fosamprenaviirin ja ritonaviirin kanssa ei ole varmistettu.

Epilepsialääkkeitä (karbamatsipiini, fenobarbitaali) tulee käyttää varoen. Plasman alentuneiden amprenaviiripitoisuuksien vuoksi Telzirin teho voi olla pienempi potilailla, jotka saavat näitä lääkkeitä samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Jos immunosuppressiivisia lääkkeitä (siklosporiini, takrolimuusi, rapamysiini) annetaan samanaikaisesti Telzirin kanssa, suositellaan, että pitoisuuksien pysymistä hoidollisella tasolla seurataan (ks. kohta 4.5).

Suosittelaaan, että trisyklisten antidepressiivien (esim. desipramiini ja nortiptyliini) pitoisuuksien pysymistä hoidollisella tasolla seurataan (ks. kohta 4.5).

Kun varfariinia tai muita hyytymistä estäviä aineita annetaan samanaikaisesti Telzirin kanssa INR:ää (International Normalised Ratio) suositellaan tarkkailtavaksi tehostetusti (ks. kohta 4.5).

Telzirin ja ritonaviirin yhdistelmän ja flutikasonin tai muiden CYP3A4:n metaboloimien glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta mahdollisesti koituva hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten (mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminta) vaara (ks. kohta 4.5).

Fosamprenaviirin ja ritonaviirin samanaikainen käyttö muiden CYP3A4:n metaboloimien antineoplastisten lääkeaineiden (esim. dasatinibi, nilotinibi, ibrutinibi, vinblastiini ja everolimuusi) saattaa lisätä näiden lääkeaineiden pitoisuuksia, mahdollisesti suurentaen yleensä näihin lääkeaineisiin liitettyjen haittavaikutusten riskiä. Ole hyvä ja tutustu tarvittaessa näiden lääkeaineiden valmisteyhteenvedoihin (ks. kohta 4.5).

Suoravaikutteiset hepatiitti C -viruslääkkeet: Kun hepatiitti C -virusta vastaan kohdistuvia suoravaikutteisia viruslääkkeitä, jotka metaboloituvat CYP3A4:n välityksellä tai ovat CYP3A4:n indusoijia/estäjiä, annetaan samanaikaisesti fosamprenaviirin/ritonaviirin kanssa, lääkevalmisteiden pitoisuuksien oletetaan muuttuvan plasmassa CYP3A4-entsyymiaktiivisuuden eston tai induktion vuoksi (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Ihottuma/ihoreaktiot

Useimmat potilaat, jotka saavat lievää tai keskivaikeaa ihottumaa, voivat jatkaa Telzir-hoitoa. Sopivat antihistamiinit (esim. setiritsiinidihydrokloridi) voivat vähentää kutinaa ja nopeuttaa ihottuman paranemista. Vaikeita ja henkeä uhkaavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma, raportoitiin alle 1 %:lla potilaista, jotka osallistuivat klinisiin lääketutkimuksiin. Telzirin ottaminen on lopetettava pysyvästi, jos esiintyy vaikeaa ihottumaa tai jos kohtalaiseen ihottumaan liittyy systeemisiä tai limakalvo-oireita (ks. kohta 4.8).

Hemofiliapotilaat

Tyypin A ja B hemofiliapotilailla on raportoitu lisääntyneitä verenvuotoja, myös spontaaneja mustelmia ja verenkertymiä nivelissä, kun he ovat saaneet proteaasi-inhibiittorihoitoa. Joillekin potilaille piti antaa faktori VIII:aa. Yli puolella raportoiduista tapauksista proteaasi-inhibiittorihoitoa jatkettiin tai se aloitettiin uudestaan, jos se oli keskeytetty. Syy-yhteyden oletetaan olevan olemassa, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Hemofiliapotilaille on sen vuoksi syytä kertoa lisääntyneestä verenvuotomahdollisuudesta.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuositukseen. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen patogeenien aiheuttama tulehdusreaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä tiloja tai oireiden pahenemista. Tällaisia reaktioita on havaittu yleensä ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana yhdistelmähoidon aloittamisen jälkeen. Esimerkkejä tällaisista tiloista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on tutkittava ja aloitettava hoito tarvittaessa. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immunitetin elpymisen yhteydessä. Niiden raportoitu alkamisaika vaihtelee kuitenkin enemmän, ja niitä voi ilmaantua useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kun fosamprenaviiria ja ritonaviiria annetaan samanaikaisesti, ritonaviirin metabolinen yhteisvaikutusprofiili voi vallita, koska ritonaviiri on potentimpi CYP3A4-inhibiittori. Sen vuoksi on perehdyttävä ritonaviiri-valmisteen koko valmisteyhteenvedoon ennen kuin aloitetaan Telzir + ritonaviirihoito. Ritonaviiri estää myös CYP2D6:tta, mutta vähemmän kuin CYP3A4:ää. Ritonaviiri indusoi CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 entsyymejä ja glukuronosyyliitransferaasia.

Lisäksi, sekä amprenaviiri, fosamprenaviirin aktiivinen metaboliitti, että ritonaviiri metaboloituvat pääosin maksassa CYP3A4:n vaikutuksesta. Sen vuoksi kaikki lääkkeet, jotka myös metaboloituvat tätä kautta tai jotka muuttavat CYP3A4:n aktiivisuutta, voivat muuttaa amprenaviirin ja ritonaviirin farmakokinetiikkaa. Samoin amprenaviiri ja ritonaviiri saattavat muuttaa muiden sellaisten lääkkeiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat tätä kautta.

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Ellei muuta sanota, alla kuvatut tutkimukset on tehty käyttäen suositeltua fosamprenaviiri/ritonaviiriannosta (ts. 700/100 mg kahdesti vuorokaudessa) ja yhteisvaikutusta arvioitiin vakaan tilan (steady state) tilanteessa, kun lääkkeitä oli käytetty 10–21 vuorokautta.

| lääkkeet terapia-alueittain | yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%) (mahdollinen mekanismi) | yhteiskäyttöä koskeva suositus |
|---|---|--|
| ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKEVALMISTEET | | |
| <i>ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät</i> | | |
| efavirencsi 600 mg kerran vuorokaudessa | Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei havaittu. | Annosten muuttaminen ei tarpeen. |
| nevirapiini 200 mg kahdesti vuorokaudessa | Kliinisesti merkitsevää yhteisvaikutusta ei havaittu. | Annosten muuttaminen ei tarpeen. |
| etraviriini (tutkimus tehty 8 potilaalla) | amprenaviiri: AUC ↑ 69 % amprenaviiri: C _{min} ↑ 77 % amprenaviiri: C _{max} ↑ 62 % etraviriini: AUC ↔ ^a etraviriini: C _{min} ↔ ^a etraviriini: C _{max} ↔ ^a ^a vertailu historialliseen verrokkiin | Telzir-annosta voi olla tarpeen pienentää (käyttäen oraaliliuosta) |
| <i>nukleosidiset/nukleotidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät</i> | | |
| abakaviiri lamivudiini tsidovudiini | Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei odoteta olevan. | Annosten muuttaminen ei tarpeen. |

| | | |
|--|--|---|
| Tutkimus tehty amprenaviirilla ei FPV/RTV yhteisvaikutustutkimuksia | | |
| didanosiiini purutabletti ei yhteisvaikutustutkimuksia | Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei odoteta olevan. | Annosten erottaminen toisistaan tai annosten muuttaminen ei tarpeen (ks. antasidit) |
| didanosiiini mahahapoille resistentti kapseli ei yhteisvaikutustutkimuksia | Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei odoteta olevan. | Annosten muuttaminen ei tarpeen. |
| tenofoviiridisoprosiili 245 mg kerran vuorokaudessa | Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei havaittu. | Annosten muuttaminen ei tarpeen. |

proteaasi-inhibiittorit

Nykyisten hoitosuosituksen mukaan proteaasi-inhibiittorikaksoishoitoa ei yleensä suositella

| | | |
|---|---|----------------------------------|
| lopinaviiri / ritonaviiri 400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa | lopinaviiri: C_{max} ↑ 30 % lopinaviiri: AUC ↑ 37 % lopinaviiri: C_{min} ↑ 52 % amprenaviiri: C_{max} ↓ 58 % amprenaviiri: AUC ↓ 63 % amprenaviiri: C_{min} ↓ 65 % lopinaviiri: C_{max} ↔* lopinaviiri: AUC ↔* lopinaviiri: C_{min} ↔* * verrattuna lopinaviiriin / ritonaviiriin 400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa | Yhteiskäyttöä ei suositella. |
| lopinaviiri / ritonaviiri 533 mg/133 mg kahdesti vuorokaudessa (Telzir 1400 mg kahdesti vuorokaudessa) | amprenaviiri: C_{max} ↓ 13 %* amprenaviiri: AUC ↓ 26 %* amprenaviiri: C_{min} ↓ 42 %* * verrattuna fosamprenaviiriin / ritonaviiriin 700 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa (CYP3A4 induktio/inhibitio, Pgp induktio) | |
| indinaviiri sakinaviiri ei yhteisvaikutustutkimuksia | | annossuosituksia ei voida antaa |
| atatsanaviiri 300 mg kerran vuorokaudessa | atatsanaviiri: C_{max} ↓ 24 %* atatsanaviiri: AUC ↓ 22 %* atatsanaviiri: C_{min} ↔* *verrattuna atatsanaviiriin/ ritonaviiriin 300 mg/ 100 mg | Annosten muuttaminen ei tarpeen. |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>kerran vuorokaudessa</p> <p>amprenaviiri: $C_{max} \leftrightarrow$ amprenaviiri: $AUC \leftrightarrow$ amprenaviiri: $C_{min} \leftrightarrow$</p> | |
| <i>integraasi-inhibiittorit</i> | | |
| <p>raltegraviiri</p> <p>400 mg kahdesti vuorokaudessa</p> | <p><u>paastotila</u></p> <p>amprenaviiri: $C_{max} \downarrow 14\%$ (-36 %; +15 %) $AUC \downarrow 16\%$ (-36 %; +8 %) $C_{min} \downarrow 19\%$ (-42 %; +13 %)</p> <p>raltegraviiri: $C_{max} \downarrow 51\%$ (-75 %; -3 %) $AUC \downarrow 55\%$ (-76 %; -16 %) $C_{min} \downarrow 36\%$ (-57 %; -3 %)</p> <p><u>ruuan jälkeen</u></p> <p>amprenaviiri: $C_{max} \downarrow 25\%$ (-41 %; -4 %) $AUC \downarrow 25\%$ (-42 %; -3 %) $C_{min} \downarrow 33\%$ (-50 %; -10 %)</p> <p>raltegraviiri: $C_{max} \downarrow 56\%$ (-70 %; -34 %) $AUC \downarrow 54\%$ (-66 %; -37 %) $C_{min} \downarrow 54\%$ (-74 %; -18 %)</p> | <p>Samanaikaista käyttöä ei suositella. Sekä amprenaviirin että raltegraviirin altistuksissa ja C_{min}-arvoissa havaitut merkittävät pienemiset (erityisesti ruuan jälkeen otettuna) voivat johtaa potilailla hoidon virologiseen epäonnistumiseen.</p> |
| <p>dolutegraviiri</p> <p>50 mg kerran vuorokaudessa</p> | <p><u>dolutegraviiri</u></p> <p>$C_{max} \downarrow 24\%$ $AUC \downarrow 35\%$ $C_{\tau} \downarrow 49\%$</p> <p>amprenaviiri: $C_{max} \leftrightarrow$ amprenaviiri: $AUC \leftrightarrow$ amprenaviiri: $C_{min} \leftrightarrow$</p> | <p>Fosamprenaviirin tai dolutegraviirin annoksen muuttamista ei suositella kliinisisä tutkimuksissa havainnoitujen altistus-vaste-suhteiden perusteella. Varovaisuus on aiheellista ja perusteellista valvontaa suositellaan, kun tätä yhdistelmää annetaan potilaille, jotka ovat resistenttejä integraasi-inhibiittoreille.</p> |
| <i>CCR5-reseptoriantagonistit</i> | | |
| <p>maraviroki</p> <p>300 mg x 2/vrk</p> | <p>maraviroki: $AUC_{12} \uparrow 2,49$ maraviroki: $C_{max} \uparrow 1,52$ maraviroki: $C_{12} \uparrow 4,74$</p> <p>amprenaviiri: $AUC_{12} \downarrow 0,65$ amprenaviiri: $C_{max} \downarrow 0,66$ amprenaviiri: $C_{12} \downarrow 0,64$</p> <p>ritonaviiri: $AUC_{12} \downarrow 0,66$</p> | <p>Samaikaista käyttöä ei suositella. Havaittu merkittävä pieneminen amprenaviirin C_{min}:ssa voi johtaa virologiseen epäonnistumiseen potilailla.</p> |

| | | |
|---|---|--|
| | ritonaviiri: $C_{\max} \downarrow 0,61$ ritonaviiri: $C_{12} \leftrightarrow 0,86$ | |
| Hepatiitti C -viruslääkkeet | | |
| simepreviiri daklatasviiri | Ei tutkittu. Muilla HIV- proteasainestäjillä ja simepreviirillä tai daklatasviirillä tehtyjen tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että fosamprenaviirin/ritonaviirin samanaikainen anto todennäköisesti suurentaa simepreviirin tai daklatasviirin pitoisuuksia plasmassa CYP3A4- entsyymin eston vuoksi | Ei suositella. |
| paritapreviiri (yhdistelmävalmisteessa ritonaviirin ja ombitasviirin kanssa ja annetaan samanaikaisesti dasabuviirin kanssa) | Ei tutkittu. Muilla HIV- proteasainestäjillä ja paritapreviirillä/ritonaviirilla/ ombitasviirillä +/- dasabuviirilla tehtyjen tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että fosamprenaviirin/ritonaviirin samanaikainen anto paritapreviirin/ritonaviirin/ ombitasviirin +/- dasabuviirin kanssa todennäköisesti suurentaa paritapreviirin pitoisuuksia plasmassa CYP3A4- entsyymin eston ja suuremman ritonaviiriannoksen vuoksi. | Vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |
| RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET | | |
| amiodaroni bepридиili kinidiini flekainidi propafenoni | amiodaroni: \uparrow odotettavissa bepридиili: \uparrow odotettavissa kinidiini: \uparrow odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) flekainidi: \uparrow odotettavissa propafenoni: \uparrow odotettavissa (RTV inhiboi CYP2D6:ta) | vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3). Vakavat ja/tai henkeä uhkaavat reaktiot mahdollisia, esim. sydämen rytmihäiriöt. |
| ERGOTJOHDANNAISET | | |
| dihydroergotamiini ergotamiini ergonoviini | dihydroergotamiini: \uparrow odotettavissa ergonoviini: \uparrow odotettavissa | vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3). Vakavat ja/tai henkeä uhkaavat reaktiot |

| | | |
|---|--|--|
| metyyliergonoviini | ergotamiini: ↑ odotettavissa metyyliergonoviini: ↑ odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | mahdollisia, esim. akuutti ergottoksisuus, johon kuuluu periferinen vasospasmi ja raajojen ja muiden kudosten iskemia. |
| SUOLEN LIIKKUVUUTTA LISÄÄVÄT LÄÄKEAINEET | | |
| sisapridi | sisapridi: ↑ odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Vakavat ja/tai henkeä uhkaavat reaktiot mahdollisia, esim. sydämen rytmihäiriöt. |
| ANTIHIISTAMIINIT (HISTAMIINI H1 RESEPTORIEN ANTAGONISTIT) | | |
| astemitsoli terfenadiini | astemitsoli: ↑ odotettavissa terfenadiini: ↑ odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3). Vakavat ja/tai henkeä uhkaavat reaktiot mahdollisia, esim. sydämen rytmihäiriöt. |
| NEUROLEPTIT | | |
| pimotsidi | pimotsidi: ↑ odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Vakavat ja/tai henkeä uhkaavat reaktiot mahdollisia, esim. sydämen rytmihäiriöt. |
| ANTIPSYKOOTIT | | |
| ketiapiini | ketiapiinin pitoisuuksien odotetaan nousevan Telzirin aiheuttaman CYP3A- inhibition seurauksena | Telzirin ja ketiapiinin samanaikainen annostelu on vasta-aiheista, sillä se voi lisätä ketiapiiniin liittyvää toksisuutta. Kohonneet ketiapiinin pitoisuudet plasmassa voivat johtaa koomaan. |
| lurasidoni Ei FPV/RTV yhteisvaikutustutkimuksia | lurasidoni: ↑ odotettavissa (CYP3A-inhibitio) | Fosamprenaviirin/ritonaviirin samanaikainen annostelu lurasidonin kanssa on vasta- aiheista lurasidoniin liittyvien, mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien, reaktioiden takia (ks.kohta 4.3). |
| INFEKTIOT | | |
| <i>bakteerilääkkeet:</i> | | |
| klaritromysiini Tutkimukset tehty amprenaviirilla Ei FPV/RTV yhteisvaikutustutkimuksia | klaritromysiini: lievää ↑ odotettavissa (CYP3A4 inhibitio) | Käytä varoen. |
| erytromysiini | erytromysiini: ↑ odotettavissa | Käytä varoen. |

| | | |
|------------------------------|-----------------------------|--|
| ei yhteisvaikutustutkimuksia | (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | |
|------------------------------|-----------------------------|--|

mykobakteerilääkkeet:

| | | |
|--|--|--|
| rifabutiini 150 mg joka toinen päivä | rifabutiini: $C_{max} \downarrow 14\%*$ rifabutiini: AUC (0-48) $\leftrightarrow*$ 25-O-desasetyylirifabutiini: $C_{max} \uparrow 6$ -kertainen* 25-O- desasetyylirifabutiini: AUC (0-48) $\uparrow 11$ -kertainen* *verrattuna rifabutiiniin 300 mg kerran vuorokaudessa. Amprenaviirialtistus muuttumaton verrattuna kokemusperäiseen tietoon. (CYP3A4 induktio/inhibitio) | 25-O-desasetyylirifabutiinin (aktiivinen metaboliitti) pitoisuuden lisääntyminen voi johtaa rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten, erityisesti uveiitin, lisääntymiseen. Tavanomaista rifabutiiniannosta suositellaan pienennettäväksi 75 % (ts. annokseen 150 mg joka toinen päivä). Annosta voi olla tarpeen pienentää tästäkin (ks. kohta 4.4). |
| rifampisiini 600mg kerran vuorokaudessa (amprenaviiri ilman ritonaviiria) ei FPV/RTV yhteisvaikutustutkimuksia | amprenaviiri: AUC $\downarrow 82\%$ huomattavaa \downarrow APV odotettavissa (rifampisiini indusoi CYP3A4:ää) | vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3) Amrenaviirin AUC:n pientyminen voi johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja resistenssin kehittymiseen. Kun pientynyttä altistusta pyrittiin korjaamaan lisäämällä muiden proteaasi-inhibiittorien annoksia ritonaviirin avulla, maksareaktioiden esiintyvyys oli suuri. |

sienilääkkeet:

| | | |
|---|--|---|
| ketokonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa 4 vrk:n ajan | ketokonatsoli: $C_{max} \uparrow 25\%$ ketokonatsoli: AUC \uparrow 2.69-kertainen. amprenaviiri: $C_{max} \leftrightarrow$ amprenaviiri AUC \leftrightarrow amprenaviiri: $C_{min} \leftrightarrow$ | Suuria ketokonatsoli- tai itrakonatsoliannoksia (> 200 mg/vrk) ei suositella |
| itrakonatsoli ei yhteisvaikutustutkimuksia | itrakonatsoli: \uparrow odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | |

| | | |
|---|---|---------------------------|
| ANTASIDIT, HISTAMIINI H2 RESEPTORISALPAAJAT JA PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT | | |
| Yksi 30 ml annos | amprenaviiri: $C_{max} \downarrow 35\%$ | Antasidien, protonipumpun |

| | | |
|---|---|---|
| <p>antacidisuspensiota (vastaten 3,6 g aluminiumhydroksidia ja 1,9 g magnesiumhydroksidia)</p> <p>(Telzir yksi 1 400 mg annos)</p> <p>ranitidiini yksi 300 mg annos (yksi Telzir 1 400 mg annos)</p> <p>esomepratsoli 20 mg kerran vuorokaudessa</p> | <p>amprenaviiri: AUC ↓ 18 % amprenaviiri: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>amprenaviiri: C_{max} ↓ 51 % amprenaviiri: AUC ↓ 30 % amprenaviiri: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>amprenaviiri: C_{max} ↔ amprenaviiri: AUC ↔ amprenaviiri: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>(mahan pH:n nousu)</p> | <p>estäjien ja histamiini h₂-reseptorinsalpaajien kanssa ei tarvita annosmuutoksia.</p> |
| <p>EPILEPSIALÄÄKKEET</p> | | |
| <p>fenytoiini 300 mg kerran vuorokaudessa</p> | <p>fenytoiini: C_{max} ↓ 20 % fenytoiini: AUC ↓ 22 % fenytoiini: C_{min} ↓ 29 %</p> <p>(FPV/RTV indusoi CYP3A4:ää jonkin verran)</p> <p>amprenaviiri: C_{max} ↔ amprenaviiri: AUC ↑ 20 % amprenaviiri: C_{min} ↑ 19 %</p> | <p>Suositellaan, että fenytoiinin pitoisuuksia plasmassa seurataan ja fenytoiiniannosta nostetaan tarvittaessa.</p> |
| <p>fenobarbitaali karbamatsepiini</p> <p>ei yhteisvaikutustutkimuksia</p> | <p>amprenaviiri: ↓ odotettavissa (lievä CYP3A4 induktio)</p> | <p>Käytä varoen (ks. kohta 4.4)</p> |
| <p>lidokaiini (systeeminen)</p> <p>ei yhteisvaikutustutkimuksia</p> | <p>lidokaiini: ↑ odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää)</p> | <p>Yhteiskäyttöä ei suositella. Se voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4)</p> |
| <p>halofantriini</p> <p>ei yhteisvaikutustutkimuksia</p> | <p>halofantriini: ↑ odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää)</p> | <p>Yhteiskäyttöä ei suositella. Se voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4)</p> |
| <p>PDE5- ESTÄJÄT</p> | | |
| <p>sildenafilii vardenafiiili tadalafiiili</p> <p>ei yhteisvaikutustutkimuksia</p> | <p>PDE5-estäjät: ↑ odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää)</p> | <p>Yhteiskäyttöä ei suositella. Se voi johtaa PDE5-estäjiin liittyvien haittojen lisääntymiseen, mm. hypotensioon, näköhäiriöihin ja priapismiin (ks. PDE5-inhibiittorien</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | | valmisyhteenvetoja). Potilaita tulee varoittaa näistä haittavaikutuksista, kun PDE5-inhibiittoreita käytetään Telzirin/ritonaviirin kanssa (ks. kohta 4.4.) Huom: Telzirin ja pienen ritonaviiriannoksen käyttö pulmonaalihypertension hoitoon käytetyn sildenafilin kanssa on kontraindisoitua (ks. kohta 4.3). |
|--|--|--|

HENGITETTÄVÄT/ NENÄN KAUTTA ANNOSTELTAVAT STEROIDIT

| | | |
|--|--|---|
| <p>flutikasonipropionaatti 50 µg intranasalisesti 4 kertaa vuorokaudessa) 7 vrk ajan</p> <p>(ritonaviiri 100 mg kapselit kahdesti vuorokaudessa 7 vrk ajan)</p> | <p>flutikasonipropionaatti: ↑</p> <p>luonnolliset kortisolitasot: ↓ 86 %.</p> <p>Suurten systeemisten flutikasonialtistusten vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei tunneta.</p> <p>Vaikutukset voivat olla suurempia silloin, kun flutikasoni annostellaan hengittämällä.</p> <p>(FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää)</p> | <p>Yhteiskäyttöä ei suositella elleivät hoidon mahdolliset hyödyt ole suurempia kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten vaara (ks. kohta 4.4). On harkittava glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja paikallisten ja systeemisten vaikutusten tarkkaa seurantaa tai lääkkeen vaihtamista sellaiseen glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoni). Jos glukokortikoidihoito lopetetaan, annosta on ehkä pienennettävä vähitellen pitemmän ajan kuluessa (ks. kohta 4.4)</p> |
|--|--|---|

ADRENERGISET ALFA 1-RESEPTORIANTAGONISTIT

| | | |
|--------------|--|--|
| alfutsosiini | <p>Alfutsosiinipitoisuudet voivat nousta, mikä voi aiheuttaa hypotensiota.</p> <p>Yhteisvaikutuksen mekanismi on fosamprenaviirin/ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.</p> | Telzirin/ritonaviirin käyttö samanaikaisesti alfutsosiinin kanssa on kontraindisoitua (ks. kohta 4.3). |
|--------------|--|--|

ROHDOSVALMISTEET

| | | |
|--|--|--|
| <p>mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)</p> | <p>amprenaviiri: ↓ odotettavissa</p> <p>(Mäkikuisma indusoi CYP3A4:ää)</p> | <p>Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ei pidä käyttää Telzirin kanssa (ks. kohta 4.3). Jos potilas käyttää jo mäkikuismaa, tarkista amprenaviiri-, ritonaviiri- ja HIV RNA-tasot ja lopeta mäkikuisma. Amprenaviiri- ja ritonaviiripitoisuudet voivat nousta, kun mäkikuisma</p> |
|--|--|--|

| | | |
|---|--|--|
| | | lopetetaan. Pitoisuuksien nousu voi jatkua vähintään 2 viikkoa mäkikuisman lopettamisesta. |
| HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT | | |
| lovastatiini simvastatiini ei yhteisvaikutustutkimuksia | lovastatiini: ↑ odotettavissa simvastatiini: ↑ odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | Vasta-aiheista (ks. kohta 4.3) HMG-CoA-reduktaasin estäjien pitoisuuksien nousu voi aiheuttaa myopatiaa, myös rabdomyolyysiä. Pravastatiinia tai fluvastatiinia suositellaan, koska niiden metabolia ei ole riippuvaista CYP 3A4:stä ja niillä ei oleteta olevan yhteisvaikutuksia proteaasi-inhibiittoreiden kanssa. |
| atorvastatiini 10 mg kerran vuorokaudessa 4 vrk ajan | atorvastatiini: C_{max} ↑ 184 % atorvastatiini: AUC ↑ 153% atorvastatiini: C_{min} ↑ 73 % amprenaviiri: C_{max} ↔ amprenaviiri: AUC ↔ amprenaviiri: C_{min} ↔ (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | On käytettävä korkeintaan 20 mg/vrk atorvastatiiniannoksia ja seurattava atorvastatiinitoksisuutta tarkoin. |
| IMMUNOSUPPRESSIIVIT | | |
| siklosporiini rapamysiini takrolimuusi ei yhteisvaikutustutkimuksia | siklosporiini: ↑ odotettavissa rapamysiini: ↑ odotettavissa takrolimuusi: ↑ odotettavissa (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | Suositellaan, että immunosuppressiivien pitoisuuksia seurataan usein, kunnes tasot ovat vakiintuneet (ks. kohta 4.4). |
| BENTSODIATSEPIINIT | | |
| midatsolaami ei yhteisvaikutustutkimuksia | midatsolaami: ↑ odotettavissa (parenteraalisella midatsolaamilla 3–4-kertainen) Muista proteaasi-inhibiittoreista olevan tiedon perusteella midatsolaamin pitoisuuksien plasmassa odotetaan olevan merkittävästi korkeampia, kun midatsolaami annostellaan suun kautta. | Telziriä/ritonaviiriä ei pidä antaa samanaikaisesti suun kautta annosteltavan midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3). On noudatettava varovaisuutta, kun annetaan parenteraalista midatsolaamia samanaikaisesti Telzirin/ritonaviirin kanssa. Jos Telziriä/ritonaviiriä annetaan samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa, tämä tulisi tehdä tehostetun |

| | | |
|--|-----------------------------|---|
| | (FPV/RTV inhiboi CYP3A4:ää) | valvonnan yksikössä tai vastaavissa olosuhteissa, jotka varmistavat tarkan kliinisen seurannan ja lääketieteellisen hoidon hengityssalpauksen ja/tai pidentyneen sedaation varalle. Midtsolaamiannoksen tarkistamista on harkittava, varsinkin, jos annetaan useampia kuin yksi annos. |
|--|-----------------------------|---|

TRISYKLISET ANTIDEPRESSIIVIT

| | | |
|--|--|--|
| desipramiini nortriptyliini ei yhteisvaikutustutkimuksia | trisykliset antidepressiivit: ↑ odotettavissa (RTV inhiboi CYP2D6:ta jossain määrin) | Trisyklisten antidepressiivien terapeuttien ja haitallisten vaikutusten tarkkaa seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.4) |
|--|--|--|

OPIOIDIT

| | | |
|---|--|---|
| metadoni ≤ 200 mg kerran vuorokaudessa | (R-) metadoni: C _{max} ↓ 21 % (R-) metadoni: AUC ↓ 18 % (FPV/RTV indusoi CYP:tä) | (R-)metadonin (aktiivinen enantiomeeri) pitoisuuden laskulla ei oleteta olevan kliinistä merkitystä. Varoimenpiteenä potilaita on seurattava mahdollisten vieroitusoireiden varalta. |
|---|--|---|

ORAALISET ANTIKOAGULANTIT

| | | |
|--|--|--|
| varfariini muut oraaliset antikoagulantit ei yhteisvaikutustutkimuksia | antitromboottinen vaikutus mahdollisesti ↓ tai ↑ (RTV indusoi ja/tai inhiboi CYP2C9:ää) | INR-arvon (International Normalised Ratio) tehostettua seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.4). |
|--|--|--|

ORAALISET EHKÄISYVALMISTEET

| | | |
|---|---|--|
| etinyyliestradioli 0,035 mg/ noretisteroni 0,5 mg kerran vuorokaudessa | etinyyliestradioli: C _{max} ↓ 28 % etinyyliestradioli: AUC ↓ 37 % noretisteroni: C _{max} ↓ 38 % noretisteroni: AUC ↓ 34 % noretisteroni: C _{min} ↓ 26 % (FPV/RTV indusoi CYP3A4:ää) amprenaviiri: C _{max} ↔* amprenaviiri: AUC ↔* amprenaviiri: C _{min} ↔* * verrattuna | Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia ehkäisykeinoja suositellaan hedelmällisessä iässä oleville naisille (ks. kohta 4.4). |
|---|---|--|

| | | |
|--|--|---|
| | aiempaantietoon ritonaviiri: C_{max} ↑ 63 %* ritonaviiri: AUC ↑ 45 %* * verrattuna aiempaantietoon Joillakin potilailla maksan transaminaasiarvot nousivat kliinisesti merkitsevästi. | |
| SELEKTIIVISET SEROTONIININ TAKAISNOTON ESTÄJÄT (SSRI:t) | | |
| paroksetiini 20 mg kerran vuorokaudessa | paroksetiini: C_{max} ↓ 51 % paroksetiini: AUC ↓ 55 % amprenaviiri: C_{max} ↔* amprenaviiri: AUC ↔* amprenaviiri: C_{min} ↔* * verrattuna aiempaantietoon Mekanismia ei tunneta. | Paroksetiiniannoksen titraamista antidepressiivivaikutuksen kliinisen arvion perusteella suositellaan. Potilaita, joilla on vakaa hoitoannos paroksetiinia ja jotka aloittavat Telzirin ja ritonaviirin, on seurattava antidepressiivivasteen suhteen. |
| CYP3A4:n METABOLOIMAT ANTINEOPLASTISET LÄÄKEAINEET | | |
| esimerkkejä antineoplastisista lääkaineista: dasatinibi nilotinibi ibrutinibi vinblastiini everolimuusi ei FPV/RTV yhteisvaikutustutkimuksia | dasatinibi: ↑ odotettavissa nilotinibi: ↑ odotettavissa ibrutinibi: ↑ odotettavissa vinblastiini: ↑ odotettavissa everolimuusi: ↑ odotettavissa (CYP3A4 inhibitio) | CYP3A4:n metaboloimien antineoplastisten lääkaineiden pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua, kun ne annostellaan samanaikaisesti fosamprenaviirin/ritonaviirin kanssa. Tämä voi lisätä näihin antineoplastisiin lääkaineisiin useimmiten liitettyjen haittavaikutusten riskiä. Mikäli CYP3A4:n metaboloimia antineoplastisia lääkaineita annostellaan samanaikaisesti, ole hyvä ja tutustu näiden lääkaineiden valmisteyhteenvetoihin. |

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kun raskaana olevan naisen HIV-infektiota päätetään hoitaa antiretroviruslääkkeillä ja näin vähentää vertikaalisen tartunnan riskiä vastasyntyneelle, on otettava huomioon sekä eläinkokeista kertynyt tutkimustieto (ks. kohta 5.3), että kliininen kokemus raskaana olevien naisten hoidosta.

On vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) fosamprenaviirin käytöstä raskaana olevilla naisilla. On osoitettu, että amprenaviiri läpäisee ihmisen istukan.

Eläinkokeissa, joissa systeeminen plasma-altistus (AUC) amprenaviirille oli alempi kuin terapeutinen altistus potilailla, jotka saavat Telzirä, havaittiin kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ottaen huomioon lisääntymistoksisuuskokeiden alhainen altistus, Telzirin kehitystoksisuutta ei ole täysin selvitetty.

Telzirä tulee käyttää raskauden aikana vain jos mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti koituvan riskin.

Imetys

Amprenaviiriin liittyviä aineosia havaittiin rotan maidossa, mutta ei tiedetä erittykö amprenaviiri äidinmaitoon. Rotanpoikasissa, jotka altistuivat ennen ja jälkeen syntymän amprenaviirille ja fosamprenaviirille, havaittiin kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Suosittelaaan, että HIV-infektoituneet äidit eivät missään olosuhteissa imetä lapsiaan HIV:n tarttumisen välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Tietoja fosamprenaviirin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Rotilla ei havaittu merkittäviä vaikutuksia hedelmällisyydessä tai lisääntymiskäyttäytymisessä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Telzirin + ritonaviirin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. On huomioitava Telzirin haittavaikutusprofiili, kun arvioidaan potilaan kykyä ajaa autoa tai käyttää koneita (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

On syytä huomata, että Telzir oraalisuspensiota ei ole arvioitu kliinisesti aikuisilla ja että tässä kohdassa kuvattu haittavaikutusprofiili perustuu Telzir kalvopäällysteisistä tableteista aikuisilla saatuun kokemukseen.

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Haittavaikutusprofiili oli samanlainen kaikissa aikuistutkimuksissa: sekä potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä (APV30002, ESS100732) että aikaisemmin proteaasi-inhibiittorihoitoa saaneilla potilailla (kahdesti vuorokaudessa annostelu, APV30003).

Turvallisuustietoa on yhteensä 864:stä näissä kolmessa tutkimuksessa fosamprenaviiri/ritonaviiriyhdistelmälle altistuneesta potilaasta.

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia (> 5 %:lla hoidetuista aikuispotilaista) fosamprenaviiri/ritonaviiriyhdistelmällä olivat ruoansulatuselimistön reaktiot (pahoinvointi, ripuli, mahakivut ja oksentelu) ja päänsärky. Useimmat fosamprenaviiri/ritonaviiriyhdistelmään liittyvät haittavaikutukset olivat lieviä tai kohtalaisia, ne alkoivat hoidon aikaisessa vaiheessa ja rajoittivat hoitoa vain harvoin. Vakavampia haittavaikutuksia, kuten vakavia ihottumia ja maksan aminotransferaasiarvojen kohoamista on myös raportoitu (vrt. kohtaa Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus).

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Haittavaikutukset luetellaan MeDRA-järjestelmän mukaisesti kohde-elimittäin ja ilmaantuvuuden mukaan. Ilmaantuvuudet määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai ei tiedossa.

Alla esitettyjen haittojen esiintyvyydet perustuvat sekä kliinisistä tutkimuksista että kliinisestä käytöstä saatuihin tietoihin.

Suurin osa alla luetelluista haitoista on kolmesta suuresta aikuisilla tehdystä kliinisestä tutkimuksesta. Mukaan otettiin vähintään kohtalaisen voimakkaat haitat (luokka 2 tai enemmän), joita oli vähintään 1 %:lla potilaista ja joiden tutkijat arvioivat liittyvän tutkimuksissa käytettyyn lääkeaineeseen.

| kohde-elin | haittavaikutus | ilmaantuvuus |
|--|--|---|
| <i>hermosto</i> | päänsärky, huimaus, suun parestesia | yleinen |
| <i>ruoansulatuselimistö</i> | ripuli löysä uloste, pahoinvointi, oksentelu, mahakivut | hyvin yleinen yleinen |
| <i>iho ja ihonalainen kudος</i> | Stevens–Johnsonin oireyhtymä angioödeema ihottuma (ks. alla kohta "Ihottuma/ihoreaktiot") | harvinainen melko harvinainen yleinen |
| <i>yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | väsytys | yleinen |
| <i>tutkimukset</i> | kohonneet veren kolesteroliarvot kohonneet veren triglyseridiarvot kohonneet aminotranseraasiarvot kohonneet aspartaattiaminotransferaasi-arvot kohonneet lipaasiarvot | hyvin yleinen yleinen yleinen yleinen yleinen |

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ihottuma/ihoreaktiot: eryteemaa tai makulopapulaarista ihottumaa, johon liittyy tai ei liity kutinaa, voi ilmaantua hoidon aikana. Ihottuma menee tavallisesti ohi itsestään ilman että fosamprenaviiri + ritonaviiri -hoito joudutaan lopettamaan.

Vaikeat tai henkeä uhkaavat iho-reaktiot, mukaan lukien Stevens-Johnsonin syndrooma, ovat harvinaisia. Fosamprenaviiri + ritonaviiri -hoito on ehdottomasti lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu vaikea ihottuma tai jos lievään tai kohtalaiseen ihottumaan liittyy systeemisiä tai limakalvo-oireita (ks. kohta 4.4).

Poikkeamat laboratoriokokeissa: fosamprenaviiri + ritonaviirihoitoon mahdollisesti liittyviä laboratorioarvojen poikkeamia (luokka 3 tai 4), joita on raportoitu vähintään 1 %:lla aikuispotilaista

olivat: kohonneet ALAT (yleinen), ASAT (yleinen), seerumin lipaasiarvot (yleinen) ja triglyseridit (yleinen).

Metaboliset parametrit: paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Rabdomyolyyysi: kreatiiniakinaasin (CK) nousua, myalgiaa, myosiittia ja joskus harvoin rabdomyolyyysiä on raportoitu proteaasi-inhibiittorihoitoon yhteydessä, varsinkin, kun niitä on käytetty yhdessä nukleosidianalogien kanssa.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä: jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus antiretroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen infektioiden aiheuttama tulehdusreaktio. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Niiden raportoitu ilmaantumisaika on kuitenkin vaihtelevampi, ja näitä tapahtumia voi esiintyä useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi: osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen CART. Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Lapset / muut erityisryhmät

Lapset ja nuoret: lapsia ja nuoria koskeva haittavaikutusprofiili perustuu kahden kliinisen tutkimuksen (APV29005 viikon 24 tiedot ja APV20003 viikon 168 tiedot [lopulliset tiedot]) yhdistettyihin tietoihin. Näissä tutkimuksissa 158 HIV-1-infektioitunutta 2–18 -vuotiasta sai fosamprenaviiria ja ritonaviiria taustalla olevan nukleosidisen käänteiskopiojaentsyymistäjän kanssa (ks. kohdasta 5.1 lisätietoa eri ikäryhmien annoksista). 79 % potilaista sai lääkitystä yli 48 viikon ajan.

Kaiken kaikkiaan turvallisuusprofiili näillä 158 lapsella ja nuorella oli samanlainen kuin aikuisilla. Oksentelua esiintyi useammin pediatrien potilaiden keskuudessa. Lääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset olivat yleisempiä tutkimuksessa APV20003 (57 %), jossa potilaat saivat fosamprenaviiri/ritonaviiria kerran vuorokaudessa, kuin tutkimuksessa APV29005 (33 %), jossa potilaat saivat fosamprenaviiri/ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa.

Uusia turvallisuuteen liittyviä aiheita ei havaittu tutkimusten APV29005 tai APV20002 viikon 48 tietojen analyysistä, joissa 54 potilasta iältään 4 viikosta alle kahteen vuoteen sai fosamprenaviiria ja ritonaviiria taustalla olevan nukleosidikäänteiskopiojaentsyymistäjän kanssa kahdesti päivässä ja 5 potilasta sai vain yhden annoksen fosamprenaviiria ritonavirin kanssa tai ilman.

Hemofiliapotilaat: hemofiliaa sairastavilla potilailla, jotka saavat antiretroviraalisia proteaasi-inhibiittoreita, on raportoitu lisääntyneitä spontaania verenvuotoa (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V*](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Telzirille ei tunneta vasta-ainetta. Ei tiedetä poistuuko amprenaviiri elimistöstä peritoneaalidialyysillä tai hemodialyysillä. Jos potilas saa yliannoksen fosamprenaviiria, häntä on tarkkailtava mahdollisen toksisuuden varalta (ks. kohta 4.8) ja tarvittaessa annettava tavanomaista oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemisesti käytettävät antiviraalit, proteaasi-inhibiittori, ATC-koodi: J05AE07

Vaikutusmekanismi

Fosamprenaviirilla havaittava *in vitro* antiviraalinen vaikutus johtuu siinä olevista amprenaviirijäämistä. Amprenaviiri on HIV-1:n proteaasin kompetitiivinen inhibiittori. Amprenaviiri sitoutuu HIV-1:n proteaasin aktiiviseen kohtaan ja estää siten viruksen gag ja gag-pol polyproteiinien prekursorien muokkaamisen, minkä johdosta muodostuvat viruspartikkelit ovat kypsymättömiä ja eitärtuttavia.

Kun 700 mg fosamprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria annostellaan kahdesti vuorokaudessa, saavutetaan amprenaviiripitoisuuksia plasmassa (tutkimuksen APV30003 tulokset potilaista, jotka olivat saaneet aikaisempaa antiretroviruslääkitystä), jotka vastaavat proteiinien suhteen mukautettuja mediaani suhdelukuja C_{min}/IC_{50} 21,7 (vaihteluväli 1,19–240) ja C_{min}/IC_{95} 3,21 (vaihteluväli 0,26–30,0).

Antiviraalinen teho *in vitro*

Amprenaviirin antiviraalista vaikutusta *in vitro* HIV-1 IIIB:tä vastaan arvioitiin käyttämällä sekä akuutisti ja kroonisesti infektoiduja lymfoblastisolulinjoja (MT-4, CEM-CCRF, H9) että perifeerisiä veren lymfosyyttejä. Pitoisuus, jolla amprenaviiri esti 50 %:sti viruksen lisääntymistä (IC_{50}) oli välillä 0,012–0,08 μ M akuutisti infektoiduissa soluissa ja 0,41 μ M kroonisesti infektoiduissa soluissa (1 μ M = 0,50 μ g/ml). HIV-1 virusta vastaan kohdistuvan *in vitro* vaikutuksen ja ihmisessä tapahtuvan HIV-1:n replikaation eston välistä yhteyttä ei ole määritetty.

Resistenssi

In vivo

a) Potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä tai proteaasi-inhibiittoreita

Useita eri lääkeyhdistelmiä on tutkittu amprenaviirin/fosamprenaviirin kehitysohjelmissa sekä annosteltuna yhdessä ritonaviirin kanssa että ilman ritonaviiria. Kun näytteitä virologisista epäonnistumisista kaikista eri lääkeyhdistelmistä analysoitiin, havaittiin neljä pääasiallista resistenssinkehittymisreittiä: V32I+I47V, I50V, I54L/M ja I84V. Myös seuraavat havaitut mutaatiot voivat vaikuttaa resistenssin kehittymiseen: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V ja I93L.

Kun aikuispotilaat, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä, saivat nykyisin hyväksytyjä annoksia fosamprenaviiria/ritonaviiria, kuten muillakin ritonaviirilla tehostetuilla proteaasi-inhibiittorihoidoilla, kuvattuja mutaatioita havaittiin harvoin. Kuudellatoista 434:stä potilaasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä, ja jotka saivat 700 mg fosamprenaviiria / 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa tutkimuksessa ESS100732, hoito epäonnistui virologisesti viikkoon 48 mennessä; 14 näytettä genotyyppitettiin. Kolmessa 14:stä näytteestä oli proteaasiresistenttejä mutaatioita. Kolmessa näytteessä havaittiin yksi mutaatio kussakin: K20K/R, I54I/L ja I93I/L.

81 pediatriasta potilaasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittoreita ja joille annettiin fosamprenaviiri/ritonaviiria, 15 potilaan hoito epäonnistui virologisesti protokollan määritelmän mukaan 48 viikon aikana tutkimuksessa APV29005 ja 108 viikon aikana tutkimuksessa APV20003. Hoidon aikana kehittyneitä huomattavia tai APV:iin liittyviä proteaasimutaatioita havaittiin kahden potilaan virusisolaateissa. Resistenssin muodostuminen oli samanlaista kuin aikuispotilailla.

b) Potilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittoreita

Amprenaviiri

Tutkimuksessa PRO30017 aikuispotilaat, jotka olivat saaneet aikaisempaa proteaasi-inhibiittorihoitoa, saivat 600 mg amprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa; alatutkimuksessa A oli 80 potilasta ja alatutkimuksessa B 37 potilasta. Seuraavia mutaatioita kehittyi potilailla, joilla hoito epäonnistui virologisesti: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M ja I93L/M.

Fosamprenaviiri

Tutkimuksessa APV30003 ja sen jatkotutkimuksessa APV30005 aikuispotilaat, jotka olivat saaneet aikaisempaa proteaasi-inhibiittorihoitoa, saivat 700 mg fosamprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa (n = 107). Seuraavia mutaatioita kehittyi 96 viikon aikana potilailla, joilla hoito epäonnistui virologisesti: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, ja L90M.

Pediatriisissa tutkimuksissa, APV20003 ja APV29005 77 aikaisemmin proteaasi-inhibiittoreita saanutta potilasta sai fosamprenaviiri/ritonaviiri- pohjaista hoitoa. 43 potilasta täytti tutkimuksen kriteerit hoidon virologiselle epäonnistumiselle 48 viikon aikana tutkimuksessa APV29005 ja 108 viikon aikana tutkimuksessa APV20003. Hoidon aikana kehittyneitä huomattavia tai APV:iin liittyviä proteaasimutaatioita havaittiin yhden APV29005 tutkimukseen osallistuneen potilaan ja kuuden APV20003 tutkimukseen osallistuneen potilaan virusisolaateissa. Mutaatioiden kehittymismallit olivat samanlaisia kuin aikaisemmin proteaasi-inhibiittoreita saaneilla aikuisilla, jotka saivat fosamprenaviiri/ritonaviiria.

Antiviraalinen aktiivisuus geno/fenotyypiresistenssin mukaan

Genotyypiresistenssitutkimukset

Amprenaviirin ja ritonaviirin tai fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmien aktiivisuutta potilailla, joilla on proteaasi-inhibiittoreille resistenttejä kantoja voidaan arvioida käyttämällä genotyypitulkintamenetelmiä. Viimeisin (heinäkuu 2006) ANRS AC-11 algoritmi fosamprenaviirille ja ritonaviirille määrittää kannan olevan resistentti, jos siinä on mutaatiot V32I+I47A/V tai I50V tai ainakin neljä seuraavista mutaatioista: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V ja L90M. Näihin kantoihin liittyy lisääntynyt fenotyypinen resistenssi fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmälle ja virologisen vasteen todennäköisyyden aleneminen (resistenssi). Johtopäätökset eri yksittäisten mutaatioiden tai niiden yhdistelmien merkityksestä muuttuvat, kun kertyy lisää tietoa ja sen vuoksi suositellaan, että resistenssitutkimusten tuloksia analysoitaessa perehdytään aina sen hetkisiin tulkintamalleihin.

Fenotyypiresistenssitutkimukset

Amprenaviirin ja ritonaviirin tai fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmien aktiivisuutta potilailla, joilla on proteaasi-inhibiittoreille resistenttejä kantoja voidaan arvioida käyttämällä kliinisesti validoituja fenotyypitulkintamenetelmiä yhdessä genotyypitietojen kanssa. Resistenssitutkimuksia tekevät diagnostiikkayritykset ovat kehittäneet kliinisiä fenotyyppi raja-arvoja FPV/RTV:lle, joita voidaan käyttää resistenssitutkimusten tulosten tulkintaan.

Kliininen kokemus

Kliininen kokemus ritonaviirilla tehostetun fosamprenaviirin käytöstä perustuu pääosin kahteen avoimeen tutkimukseen. Toisessa tutkimuksessa oli potilaita, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretrovirushoitoa (tutkimus ESS100732) ja toisessa potilaita, jotka olivat aikaisemmin saaneet antiretrovirushoitoa (APV30003). Kummassakin tutkimuksessa verrattiin fosamprenaviiri/ritonaviiri-yhdistelmää lopinaviiri/ritonaviiri-yhdistelmään.

Aikuispotilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä

Satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa (ESS100732 – KLEAN), potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä, fosamprenaviiri (700 mg) yhdessä pienen ritonaviiriannoksen (100 mg) kanssa kahdesti vuorokaudessa lääkeyhdistelmässä, jossa oli muuna lääkityksenä abakaviiri / lamivudiini (600 mg / 300 mg) yhdistelmätabletti kerran vuorokaudessa, oli yhtä tehokas 48 viikon hoidon aikana kuin lopinaviiri / ritonaviiri (400 mg / 100 mg) kahdesti vuorokaudessa yhdistelmässä abakaviirin / lamivudiinin (600 mg / 300 mg) kanssa.

Fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanvertaisuus lopinaviirin ja ritonaviirin kanssa osoitettiin niiden potilaiden osuutena, joilla plasman HIV-1-RNA laski alle 400 kopiota/ml viikkoon 48 mennessä (tutkimuksen ensisijainen päätepiste). ITT (E)-populaatiossa tehdyn TLOVR (time to loss of virological response) -analyysin mukaan niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat tason < 400 kopiota/ml, oli 73 % (315 / 434) fosamprenaviiri- ja ritonaviiriryhmässä verrattuna 71 %:iin (317 / 444) potilaista, jotka saivat lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää, 95 % luottamusväli [-4,84 %; 7,05 %].

Teho eri alaryhmissä kuvataan alla olevassa taulukossa.

Taulukko 1. Teho viikon 48 kohdalla tutkimuksessa ESS100732 (potilaat eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä)

| | FPV/RTV 700 mg/100 mg x 2/vrk (n = 434) | LPV/RTV 400 mg/100 mg x 2/vrk (n = 444) |
|---|--|--|
| ITT-E-ryhmä TLOVR-analyysi | niiden potilaiden osuus, joilla HIV-1-RNA < 400 kopiota/ml | |
| kaikki potilaat | 72,5 % | 71,4 % |
| lähtötilanteen HIV-1 RNA < 100 000 kopiota/ml | 69,5 % (n = 197) | 69,4 % (n = 209) |
| lähtötilanteen HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopiota/ml | 75,1 % (n = 237) | 73,2 % (n = 235) |
| | niiden potilaiden osuus, joilla HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml | |
| kaikki potilaat | 66 % | 65 % |
| lähtötilanteen HIV-1 RNA < 100 000 kopiota/ml | 67 % (n = 197) | 64 % (n = 209) |
| lähtötilanteen HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopiota/ml | 65 % (n = 237) | 66 % (n = 235) |
| | CD4-solujen määrän mediaani muutos lähtötilanteesta (solua/μl) | |
| ITT-E-havaintoanalyysi | 176 (n = 323) | 191 (n = 336) |

48 viikon hoitajakson jälkeen eurooppalaisten ja kanadalaisten tutkimuskeskusten potilaille annettiin mahdollisuus osallistua jatkotutkimukseen viikkoon 144 saakka jatkaen samaa hoitomallia kuin alkuperäisessä satunnaistamisessa. Vain 22 % alkuperäiseen KLEAN-tutkimukseen osallistuneista osallistui jatkotutkimukseen.

Teho kuvataan alla olevassa taulukossa.

Taulukko 2. Teho viikkojen 96 ja 144 kohdalla tutkimuksen ESS100732 jatkotutkimuksessa (potilaat eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä)

| | FPV/RTV 700 mg/100 mg x 2/vrk (n = 105) | LPV/RTV 400 mg/100 mg x 2/vrk (n = 91) |
|--|--|---|
| ITT (Ext) -ryhmä TLOVR-analyysi | niiden potilaiden osuus, joilla HIV-1 RNA < 400 kopiota/ml | |
| viikko 96 | 93 % | 87 % |
| viikko 144 | 83 % | 70 % |

| | | |
|-----------------------------------|--|--------------|
| | niiden potilaiden osuus, joilla HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml | |
| viikko 96 | 85 % | 75 % |
| viikko 144 | 73 % | 60 % |
| ITT (Ext) havaintoanalyysi | CD4-solujen määrän mediaani muutos lähtötilanteesta (solua/μl) | |
| viikko 96 | 292 (n = 100) | 286 (n = 84) |
| viikko 144 | 300 (n = 87) | 335 (n = 66) |

Aikuispotilaat, jotka ovat saaneet aikaisemmin antiretroviruslääkitystä

Satunnaistetussa avoimessa tutkimuksessa (APV30003) potilailla, jotka olivat saaneet aikaisemmin proteaasi-inhibiittorihoitoa ja joilla hoito oli virologisesti epäonnistunut (vähemmän tai yhteensä kahdella proteaasi-inhibiittorilla) fosamprenaviiri + ritonaviiriyhdistelmä (700 mg / 100 mg kahdesti vuorokaudessa tai 1 400 mg / 200 mg kerran vuorokaudessa) ei osoittautunut yhdenveroiseksi (non-inferiority) kuin lopinaviiri / ritonaviiri virustuotannon vähentämisessä, kun mittana käytettiin AAUCMB:tä (keskimääräisestä AUC:stä [Area Under the Curve] vähennetään plasman HIV-1 RNA ennen hoitoa) 48 viikon aikana (ensisijainen päätetapahtuma). Tulokset olivat paremmat lopinaviiri / ritonaviiriryhmässä, kuten alla on kuvattu.

Kaikilla tämän tutkimuksen potilailla aikaisempi proteaasi-inhibiittorihoito yhdistelmä oli epäonnistunut (hoidon epäonnistumiseksi katsottiin se, ettei plasman HIV-1 RNA -arvo missään vaiheessa laskenut alle tason 1 000 kopiota/ml vähintään 12 viikon yhtäjaksoisen hoidon jälkeen, tai se, että hoidon alussa suppressoitu HIV-1 RNA lisääntyi $\geq 1\ 000$ kopiaan/ml). Kuitenkin vain 65 % potilaista sai jotain proteaasi-inhibiittoriin pohjautuvaa hoitoa tutkimuksen alussa.

Tutkimukseen otetut potilaat olivat pääosin saaneet jonkin verran, mutta ei paljon, antiretroviruslääkitystä. Mediaani altistuminen nukleosidisille käänteiskopioijaentsyymistäjille oli kestänyt 257 viikkoa fosamprenaviiria ja ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa saaneilla potilailla (79 %:lla oli ≥ 3 aikaisempaa nukleosidista käänteiskopioijaentsyymistäjää = NRTI) ja 210 viikkoa potilailla, jotka saivat lopinaviiri/ritonaviiria (64 %:lla oli ≥ 3 aikaisempaa nukleosidista käänteiskopioijaentsyymistäjää = NRTI). Mediaani altistuminen proteaasi-inhibiittoreille oli kestänyt 149 viikkoa potilailla, jotka saivat fosamprenaviiria ja ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa (49 % sai aiemmin ≥ 2 proteaasi-inhibiittoria) ja 130 viikkoa potilailla, jotka saivat lopinaviiria/ritonaviiria (40 % sai aiemmin ≥ 2 proteaasi-inhibiittoria).

Keskimääräiset AAUCMB:t (\log_{10} kopiota/ml) ITT (E) ryhmässä (havaintoanalyysi) viikon 48 kohdalla (ensisijainen päätetapahtuma) ja muu teho alaryhmittäin esitetään alla olevassa taulukossa:

Taulukko 3. Teho viikon 48 kohdalla tutkimuksessa APV30003 ITT(E)-ryhmä (potilaat ovat saaneet aikaisemmin antiretroviruslääkitystä)

| | FPV/RTV x 2/vrk (n=107) | LPV/RTV x 2/vrk (n=103) |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| AAUCMB -havaintoanalyysi | keskiarvo (n) | keskiarvo (n) |
| kaikki potilaat | -1,53 (105) | -1,76 (103) |
| 1 000–10 000 kopiota/ml | 1,53 (41) | -1,43 (43) |
| > 10 000–100 000 kopiota/ml | -1,59 (45) | -1,81 (46) |
| > 100 000 kopiota/ml | -1,38 (19) | -2,61 (14) |
| FPV/RTV x 2/vrk vs LPV/RTV x 2/vrk | AAUCMB keskim. muutos (97,5 % CI) | |
| kaikki potilaat | 0,244 (-0,047, 0,536) | |

| | | |
|---|------------------------|---------------|
| 1 000–10 000 kopiota/ml | -0,104 (-0,550, 0,342) | |
| > 10 000–100 000 kopiota/ml | 0,216 (-0,213, 0,664) | |
| > 100 000 kopiota/ml | 1,232 (0,512, 1,952) | |
| AAUCMB-havaintoanalyysi | keskiarvo (n) | keskiarvo (n) |
| kaikki potilaat | -1,53 (105) | -1,76 (103) |
| CD4-solujen määrä < 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 OBT:lle¹ 0 | -1,42 (8) | -1,91 (4) |
| 1 | -1,30 (35) | -1,59 (23) |
| ≥ 2 | -1,68 (62) | -1,80 (76) |
| kaikki potilaat, RD=F-analyysi² | n (%) | n (%) |
| potilaat (%), joilla plasman HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml | 49 (46 %) | 52 (50 %) |
| potilaat (%), joilla plasman HIV-1 RNA < 400 kopiota/ml | 62 (58 %) | 63 (61 %) |
| potilaat, joilla plasman HIV-1 RNA muutos lähtötasosta > 1 log₁₀ | 62 (58 %) | 71 (69 %) |
| CD4 -solujen muutos (solua/μl) lähtötilanteesta | mediaani (n) | mediaani (n) |
| kaikki potilaat | 81 (79) | 91 (85) |

Selitys: ¹GSS OBT:lle: Genotypic Sensitivity Score optimoidulle muulle HIV-lääkitykselle (OBT, Optimized Background). GSS laskettiin käyttäen ANRS 2007 ohjeistusta. ²RD=F: Rebound or discontinuation equal failure -analyysi (rebound- tai hoidon keskeyttäminen vastaavat hoidon epäonnistumista) vastaa TLOVR-analyysiä (time to loss of virological response) käytetyille hoidolle: FPV/RTV x 2/vrk – fosamprenaviiri ja ritonaviiri kahdesti vuorokaudessa, LPV/RTV x 2/vrk – lopinaviiri / ritonaviiri kahdesti vuorokaudessa.

Taulukko 4. AAUCMB viikon 48 kohdalla genotyypin herkkyyssasteikon mukaan (OBT) ja resistenssi FPV/RTV:le lähtötilanteessa

| | viikko 48 AAUCMB (n) | | |
|---|-----------------------------|--|--|
| genotyypin herkkyyssasteikko (GSS) optimoidussa peruslääkehoidossa (OBT) | kaikki potilaat | herkkä FPV/RTV:lle < 4 mutaatiota asteikolta | resistentti FPV/RTV:lle ≥ 4 mutaatiota asteikolta |

| | | | |
|------------------------|-------------|------------|------------|
| 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) |
| kaikki potilaat | -1,53 (105) | -1,65 (89) | -0,85 (16) |

Kuten yllä esitetään, vain 16 potilaalla oli lähtötilanteessa virusta, joka oli resistentti FPV/RTV:lle ANRS-pisteytysasteikon mukaan. Tästä pienestä potilasryhmästä GSS-alaryhmittäin tehtyjä analyysejä on tulkittava varoen.

Ei ole olemassa tarpeeksi tietoa, että voitaisiin suositella fosamprenaviirin + ritonaviirin käyttöä potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin paljon antiretroviraalista hoitoa.

Yli 6-vuotiaat lapset ja nuoret

Fosamprenaviiritabletteja ja -oraalisuspensiota yhdessä ritonaviirin kanssa yhdistelmänä NRTI-lääkkeiden kanssa on arvioitu lapsilla ja nuorilla, jotka eivät ole saaneet aikaisemmin proteaasi-inhibiittoreita sekä lapsilla ja nuorilla, jotka ovat saaneet niitä aikaisemmin. Saatu hyöty tässä ikäryhmässä on osoitettu pääasiassa tutkimuksessa APV29005. Tämä on avoin 48 viikon tutkimus, jossa arvioitiin kahdesti vuorokaudessa annostellun fosamprenaviirin ja ritonaviirin farmakokineettistä profiilia, turvallisuutta ja antiviraalista aktiivisuutta 2–18-vuotiailla potilailla, jotka joko ovat saaneet tai eivät ole saaneet aikaisemmin HIV 1 proteaasi-inhibiittorihoitoa. Alla esitetään viikkoon 48 mennessä saadut tulokset.

APV29005:een osallistuu 30 potilasta, jotka ovat iältään 6–11-vuotiaita (joista suurin osa sai fosamprenaviiria/ritonaviiria 18/3 mg/kg kahdesti vuorokaudessa tai aikuisten tablettiannostusta) ja 40 potilasta, jotka ovat iältään 12 – 18-vuotiaita (joista suurin osa sai aikuisten tablettiannostusta).

Taulukko 5. Lähtötilanne ja viikon 48 teho tutkimuksen APV29005 ITT(E) populaatiossa

| | 6–11-vuotiaat potilaat N=30 | 12–18-vuotiaat potilaat N=40 |
|--|--------------------------------|---------------------------------|
| Lähtötilanne | | |
| Antiretroviraalisen lääkeytyksen/proteaasi-inhibiittorien status, n (%) | | |
| Ei aiempaa antiretroviraalista lääkeytystä | 2 (7) | 14 (35) |
| Antiretroviraalista lääkeytystä saanut, mutta ei aiemmin proteaasi-inhibiittoreita | 8 (27) | 12 (30) |
| Proteaasi-inhibiittoreita saanut | 20 (67) | 14 (35) |
| Mediaani aiemman antiretroviraalisen lääkeytyksen pituus, viikot | | |
| NRTI | 386 | 409 |
| PI | 253 | 209 |
| Mediaani plasman HIV-1 RNA log ₁₀ kopiota/ml | 4,6 (n=29) | 4,7 |
| > 100 000 kopiota/ml, n (%) | 9 (31) | 13 (33) |
| Mediaani CD4 solua/mikrol | 470 | 250 |
| < 350 CD4 solua/mikrol, n (%) | 10 (33) | 27 (68) |
| Tehotulokset | | |

| | | |
|---|------------|------------|
| Potilaat, joilla plasman HIV-1 RNA < 400 kopiota/ml, Snapshot-analyysi | 16 (53 %) | 25 (63 %) |
| Mediaani CD4 solumäärän (soluja/mikrol) muutos lähtötasosta, havaintoanalyysi | 210 (n=21) | 140 (n=35) |

Tutkimuksen APV20003 tulokset tukevat näitä tuloksia, joskin tässä tutkimuksessa käytettiin eri annostusta kuin tutkimuksessa APV29005.

5.2 Farmakokinetiikka

Oraalisesti annosteltuna fosamprenaviiri hydrolysoituu nopeasti ja melkein kokonaan amprenaviiriksi ja epäorgaaniseksi fosfaatiksi ennen kuin se menee systeemiseen verenkiertoon. Fosamprenaviirin muuttuminen amprenaviiriksi näyttää tapahtuvan pääosin suolen epiteelissä.

Telzirin ja ritonaviirin samanaikaisen annon jälkeen amprenaviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia on arvioitu sekä terveillä henkilöillä että HIV-infektioituneilla potilailla. Ryhmien välillä ei havaittu merkittäviä eroja.

Kun Telzir tabletteja ja oraalisuspensiota annettiin paastonneille henkilöille, niillä saatiin aikaan samanlaiset amprenaviirin AUC_∞-arvot. Telzir oraalisuspensio sai aikaan 14 % korkeamman amprenaviiripitoisuuden C_{max} plasmassa kuin tablettimuoto. Bioekvivalenssia ei pystytty osoittamaan, kun oraalisuspensiota annettiin ruoan kanssa. Sen vuoksi aikuispotilaiden tulee ottaa Telzir oraalisuspensio **ilman** ruokaa tyhjään mahaan (ks. kohta 4.2).

Imeytyminen

Fosamprenaviirikerta-annoksen jälkeen amprenaviirin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 2 tuntia lääkkeen ottamisesta. Fosamprenaviirin AUC-arvot ovat yleisesti ottaen alle 1 % havaituista amprenaviiriarvoista. Fosamprenaviirin absoluuttista hyötyosuutta ihmisellä ei ole selvitetty.

Kun fosamprenaviiria ja amprenaviiria annettiin useita samansuuruisia annoksia, saatiin suunnilleen samanlaiset AUC-arvot; fosamprenaviirin C_{max}-arvot olivat kuitenkin noin 30 % alemmat ja C_{min}-arvot 28 % korkeammat.

Ritonaviirin antaminen samanaikaisesti fosamprenaviirin kanssa kasvattaa amprenaviirin AUC:n noin kaksinkertaiseksi ja nostaa plasman C_{t,ss}-arvon 4–6-kertaiseksi verrattuna arvoihin, joita saadaan, kun fosamprenaviiria annetaan yksinään.

Kun 700 mg fosamprenaviiria yhdessä 100 mg ritonaviirin kanssa kahdesti vuorokaudessa annettiin toistuvia oraalisia annoksia, amprenaviiri imeytyi nopeasti, keskimääräinen geometrinen (95 % luottamusväli) vakaan tilan amprenaviirihuippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 6,08 (5,38–6,86) µg/ml ja se saavutettiin noin 1,5 (0,75–5,0) tuntia lääkkeen ottamisesta (t_{max}). Keskimääräinen vakaan tilan amprenaviiriminimipitoisuus plasmassa (C_{min}) oli 2,12 (1,77–2,54) µg/ml ja AUC_{0-tau} oli 39,6 (34,5–45,3) h*µg/ml.

Fosamprenaviirioraalisuspension antaminen yhdessä aterian kanssa, jonka rasvapitoisuus on suuri (967 kcal, 67 g rasvaa, 33 g proteiineja ja 58 g hiilihydraatteja) pienensi plasman amprenaviiriin AUC(0-∞):tä 28 %:lla ja alensi C_{max}-arvoa 46 % sekä pidensi T_{max}:ia 0,72 tunnilla. Aikuispotilaiden tulee ottaa oraalisuspensio **ilman** ruokaa, tyhjään mahaan. Lasten ja nuorten tulee ottaa oraalisuspensio **ruuan kanssa**. Täten tämän potilasryhmän kohdalla annossuositus ottaa huomioon ruoan vaikutuksen (ks. kohta 4.2).

Amprenaviirin antamiseen yhdessä greippimehun kanssa ei liittynyt kliinisesti merkittäviä muutoksia plasman amprenaviirin farmakokinetiikassa.

Jakautuminen

Amprenaviirin ilmeinen jakautumistilavuus Telzirin annostelun jälkeen on noin 430 l (6 l/kg olettaen henkilön painoksi 70 kg), mikä antaa ymmärtää, että jakautumistilavuus on suuri ja amprenaviiria imeytyy vapaasti systeemisen verenkierron ulkopuolisiin kudoksiin. Tämä arvo vähenee noin 40 %:lla, kun Telzir annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa, todennäköisesti amprenaviirin lisääntyneen hyötyosuuden kautta.

In vitro tutkimuksissa amprenaviirin sitoutuminen proteiineihin on noin 90 %. Se sitoutuu happamaan alfa-1 glykoproteiiniin (AAG) ja albumiiniin, mutta sen affiniteetti on suurempi AAG:tä kohtaan. AAG-pitoisuuksien on osoitettu laskevan antiretroviraalisen hoidon aikana. Tämä muutos vähentää vaikuttavan aineen kokonaispitoisuutta plasmassa, mutta sitoutumattoman amprenaviirin, joka on aktiivinen osa, määrä on todennäköisesti muuttumaton.

Amprenaviiria pääsee selkäydinnesteeseen ihmisillä olemattoman vähän. Amprenaviiri näyttää penetroituvan siemennesteeseen, mutta pitoisuudet siemennesteessä ovat alhaisempia kuin plasmassa.

Biotransformaatio

Oraalisesti annosteltuna fosamprenaviiri hydrolysoituu nopeasti ja melkein täysin amprenaviiriksi ja epäorgaaniseksi fosfaatiksi, kun se imeytyy suolen epiteelin läpi. Amprenaviiri metaboloituu ensisijassa maksassa ja vähemmän kuin 1 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Ensisijainen metabolia tapahtuu sytokromi P450 3A4-entsyymien välityksellä. Ritonaviiri estää amprenaviirin metaboliaa, estämällä CYP3A4:ää, minkä seurauksena amprenaviiripitoisuudet plasmassa kohoavat. Amprenaviiri on myös CYP3A4-entsyymien estäjä, joskin heikompi kuin ritonaviiri. Sen vuoksi lääkkeitä, jotka ovat CYP3A4:n indusoijia, estäjiä tai substraatteja, on käytettävä varoen, kun niitä annostellaan samanaikaisesti Telzir + ritonaviirin kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Eliminaatio

Telzirin ottamisen jälkeen amprenaviirin puoliintumisaika on 7,7 tuntia. Kun Telziriä otetaan yhdessä ritonaviirin kanssa, amprenaviirin puoliintumisaika pitenee 15–23 tuntiin. Amprenaviirin ensisijainen eliminaatioreitti on metaboloituminen maksassa, alle 1 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Ulosteeeseen ei erity mitattavia määriä amprenaviiria. Noin 14 % amprenaviiriannoksesta on metaboliitteina virtsassa ja noin 75 % metaboliitteina ulosteessa.

Erytisryhmät

Lapset

Fosamprenaviirin farmakokinetiikkaa lapsilla selvittäneessä tutkimuksessa kahdeksan 12–18-vuotiasta potilasta sai aikuisten tavanomaista tablettiannosta 700 mg kahdesti vuorokaudessa (yhdessä 100 mg ritonaviirin kanssa). Verrattuna aiempaan aikuisväestöön, joka sai 700 mg fosamprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa, 12–18-vuotiailla potilailla plasman APV AUC(0-24) oli 20 % pienempi, C_{max} oli 23 % alempi ja C_{min} 20 % alempi. 6–11-vuotiailla potilailla (n = 9), jotka saivat fosamprenaviiria/ritonaviiria 18/3 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, AUC(0-24) oli 26 % suurempi ja C_{max} ja C_{min} olivat vastaavat kuin aiemmalla aikuispopulaatiolla, jotka saivat fosamprenaviiria/ritonaviiria 700 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa.

APV20002 on 48 viikkoa kestävä faasin II avoin tutkimus, jonka tarkoituksena on arvioida fosamprenaviirin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja antiviraalista tehoa ritonaviirin kanssa ja ilman lapsipotilailla, jotka ovat 4 viikkoa - < 2 vuotta vanhoja. Verrattuna aiempaan aikuisväestöön, joka saa fosamprenaviiria ja ritonaviiria 700 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa, viiden lapsipotilaan alaryhmä, iältään 6 viikkoa - < 24 kuukautta, joka sai fosamprenaviiria/ritonaviiria 45/7 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, osoitti, että huolimatta noin 5-kertaisista fosamprenaviiri/ritonaviiriannoksista mg/kg, plasman amprenaviiri AUC(0- τ) oli noin 48 % pienempi, C_{max} 26 % alempi ja C_t 29 % alempi lapsipotilailla. Annossuosituksia hyvin nuorille lapsille (alle

2-vuotiaille) ei voida antaa eikä Telzirä yhdessä ritonaviirin kanssa suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

Vanhukset

Fosamprenaviiri + ritonaviiri –yhdistelmän farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Munuaisten toimintahäiriö

Potilaita, joilla on munuaisten toimintahäiriö, ei ole tutkittu erikseen. Alle 1 % terapeuttisesta amprenaviiriannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Myös ritonaviirin munuaispuhdistuma on olematonta; sen vuoksi munuaisten toimintahäiriöllä pitäisi olla vähäinen merkitys amprenaviiriin + ritonaviiriin eliminaatioon.

Maksan toimintahäiriö

Fosamprenaviiri muuttuu ihmisessä amprenaviiriksi. Amprenaviiriin ja ritonaviiriin pääasiallinen eliminaatioreitti on metaboloituminen maksassa.

Amprenaviiriin farmakokinetiikkaa plasmassa arvioitiin 14 vuorokautta kestäneessä toistuvien annosten tutkimuksessa, jossa HIV-1-infektoituneita aikuispotilaita, joilla oli lievä, keskivaikea tai vaikea maksan toimintahäiriö ja jotka saivat fosamprenaviiriä ritonaviiriin kanssa, verrattiin vastaaviin verrokkeihin, joiden maksan toiminta oli normaali.

Potilailla, joilla oli lievä maksan toimintahäiriö (Child–Pugh asteikko 5–6), annostus 700 mg fosamprenaviiriä kahdesti vuorokaudessa yhdessä harvemmin annetun ritonaviiriin kanssa, 100 mg kerran vuorokaudessa, sai aikaan hieman korkeamman amprenaviiripitoisuuden plasmassa C_{max} (17 %), hieman suuremman amprenaviiriin AUC(0–12):n plasmassa (22 %), samanlaiset plasman kokonaisamprenaviiriarvot C12 ja noin 117 % korkeammat sitoutumattoman amprenaviiriin C12-arvot kuin potilailla, joilla maksan toiminta on normaali ja jotka saavat tavanomaista fosamprenaviiri- ja ritonaviiriannostusta 700 mg / 100 mg kahdesti vuorokaudessa.

Potilailla, joilla on keskivaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pugh asteikko 7–9), pienemmän annoksen 450 mg fosamprenaviiriä kahdesti vuorokaudessa ja harvemmin annostellun 100 mg ritonaviiriä kerran vuorokaudessa arvioidaan saavan aikaan samanlaiset plasman amprenaviiri C_{max} - ja AUC(0-12) arvot, mutta noin 35 % alemmat amprenaviiriin kokonais- C12-arvot plasmassa ja noin 88 % korkeammat sitoutumattoman amprenaviiriin C12-arvot kuin vastaavat arvot potilailla, joilla on normaali maksan toiminta ja jotka saavat tavanomaista annosta 700 mg fosamprenaviiriä ja 100 mg ritonaviiriä kahdesti vuorokaudessa. Arvioidut altistukset on johdettu ekstrapoloimalla tiedoista, jotka on saatu annettaessa 300 mg fosamprenaviiriä kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiriä kerran vuorokaudessa potilalle, joilla on kohtalainen maksan toimintahäiriö.

Potilaille, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pugh asteikko 10–13), alennettu annos 300 mg fosamprenaviiriä kahdesti vuorokaudessa ja harvemmin annosteltu ritonaviiri, 100 mg kerran vuorokaudessa sai aikaan 19 % alemman plasman C_{max} -arvon, 23 % pienemmän AUC:n (0-12) ja 38 % alemmat C12-arvot, mutta sitoutumattoman plasman amprenaviiriin C12-arvot olivat samanlaiset kuin potilailla, joilla on normaali maksan toiminta ja jotka saivat tavanomaisen fosamprenaviiri/ritonaviiri-annoksen 700 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa. Vaikka ritonaviiri annosteltiin harvemmin, potilaille, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö, ritonaviiriin C_{max} -arvot olivat 64 % korkeammat, ritonaviiriin AUC (0-24) oli 40 % suurempi ja ritonaviiriin C12 oli 38 % korkeampi kuin potilailla, joilla on normaali maksan toiminta ja jotka saivat tavanomaisen fosamprenaviiri- ja ritonaviiriannoksen.

Potilaat, joilla oli lievä, keskivaikea tai vaikea maksan toimintahäiriö, sietivät yleensä fosamprenaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmää hyvin ja näillä annostuksilla haittavaikutusprofiilit ja

kliiniset laboratorioarvot olivat samanlaiset kuin aikaisemmissa tutkimuksissa HIV-1-infektoituneilla potilailla, joilla on normaali maksan toiminta.

Raskaus

Amprenaviirin (APV) farmakokinetiikkaa tutkittiin raskaana olevilla naisilla, jotka saivat fosamprenaviiria/ritonaviiria 700 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa toisella (n=6) tai kolmannella (n=9) raskauskolmanneksella ja synnytyksen jälkeen. Amprenaviirialtistus oli 25–35 % pienempi raskauden aikana. Amprenaviirin C_{tau}-arvon geometrinen keskiarvo (95 % luottamusväli) oli toisella raskauskolmanneksella 1,31 (0,97; 1,77) µg/ml, kolmannella raskauskolmanneksella 1,34 (0,95; 1,89) µg/ml ja synnytyksen jälkeen 2,03 (1,46; 2,83) µg/ml. Nämä arvot olivat samaa luokkaa, kuin ei raskaana olevilla potilailla, jotka saivat samaa FPV/RTV-hoitoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuus oli samanlaista kuin amprenaviirilla ja sitä ilmaantui plasman amprenaviirialtistuksilla, jotka olivat alempia kuin ihmisen altistus fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä käytettäessä suositeltuja annoksia.

Toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa täysikasvuisilla rotilla ja koirilla fosamprenaviiri sai aikaan ruoansulatuskanavan häiriöitä (syljeneritystä, oksentelua ja löysiä tai nestemäisiä ulosteita) sekä maksamuutoksia (maksan painon nousua, seerumin maksaentsyymien aktiivisuuden lisääntymistä ja mikroskooppisia muutoksia, myös maksasolujen nekroosia). Toksisuus ei ollut voimakkaampaa hoidettaessa nuoria eläimiä verrattuna aikuisikäisiin, mutta annosvastekäyrä oli jyrkempi.

Fosamprenaviirilla ei ollut vaikutusta urosten hedelmällisyyteen rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuuskokeissa. Naarasrotilla kantavien eläinten kohdun paino aleni 0–16 % suuria annoksia käytettäessä. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että keltarauhasen määrä ja implantaatioiden määrä kohdussa alenivat. Kantavilla rotilla ja kaneilla ei havaittu merkittäviä vaikutuksia alkion/sikiön kehityksessä. Abortteja oli kuitenkin enemmän. Kaneilla suurilla annoksilla aikaansaatu systeeminen altistus oli vain 0,3-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen korkeimmilla hoidollisilla annoksilla ja siten fosamprenaviirin kehitystoksisuutta ei ole täysin määritetty. Rotilla, jotka altistettiin ennen syntymää ja sen jälkeen fosamprenaviirille, poikasilla havaittiin fyysisen ja toiminnallisen kehityksen huononemista ja kasvun heikentymistä. Poikasten eloonjääminen oli vähäisempää. Lisäksi, kun pennut saavuttivat sukukypsyyden ja ne paritettiin, niillä havaittiin vähemmän implantaatioita kohdussa pentuetta kohden ja ne kantoivat pitempään.

Fosamprenaviiri ei ollut mutageeninen tai genotoksinen tavanomaisessa *in vitro* ja *in vivo* tutkimussarjassa. Hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäkestoisissa fosamprenaviiria koskevissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin maksasoluadenoomien ja maksasolukarsinoomien lisääntymistä hiirillä altistuksilla, jotka vastasivat 0,1–0,3 -kertaisesti ihmisen altistuksia annoksella 700 mg fosamprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa. Rotilla havaittiin maksasoluadenoomien ja kilpirauhasen rakkulasoluadenoomien määrän lisääntymistä altistuksilla, jotka vastasivat 0,3–0,6 -kertaisesti ihmisen altistusta annoksella 700 mg fosamprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa. Jyrsijöillä havaittujen maksasolulöydösten merkitys ihmisille on epäselvä; kliinisissä tutkimuksissa tai kliinisessä käytössä ei ole saatu merkkejä siitä, että näillä löydöksillä olisi kliinistä merkitystä. Fosamprenaviirilla tehdyissä toistuvien annosten tutkimuksissa rotilla nähtiin vaikutuksia, jotka osoittivat maksaentsyymien induktiota, joka altistaa rotan kilpirauhasen kasvaimille. Kilpirauhaskasvainpotentiaalia pidetään lajispesifisenä. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Vain rotilla havaittiin välisoluhyperplasiaa uroksilla altistuksilla, jotka vastasivat 0,5-kertaisesti ihmisen altistuksia ja naarailla kohdun limakalvon adenokarsinoomien määrän lisääntymistä altistuksilla, jotka vastasivat 1,1-kertaisesti ihmisen altistuksia. Limakalvolöydösten määrä oli hieman suurempi kuin verrokeilla, mutta normaalin naarasrottien esiintyvyyden puitteissa. Kohdun limakalvojen adenokarsinoomien merkitystä ihmisen kannalta ei tiedetä; kliinisissä tutkimuksissa tai kliinisessä käytössä ei ole saatu merkkejä siitä, että näillä löydöksillä olisi kliinistä merkitystä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

hypromelloosi
sukraloosi
propyleeniglykoli
metyyliparahydroksibetsoaatti (E218)
propyyli parahydroksibetsoaatti (E216)
polysorbaatti 80
kalsiumklorididihydraatti
keinotekoinen greippipurukumimakuaine
luonnollinen piparminttumakuaine
puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty ja sen vuoksi tuotetta ei pidä sekoittaa yhteen toisten lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta
Hävitettävä 28 päivän kuluttua pullon avaamisesta.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-pullo, jossa on lapsiturvallinen polypropyleenikorkki. Pullossa on 225 ml oraalisuuspendingiä. Pakkauksessa on myös polyetyleeniväliskappale ja 10 ml:n mittaruisku suun kautta annosteluun (tämä koostuu polypropyleenisäiliöstä, jossa on ml-mitta-asteikko, ja polyetyleenimännästä).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/04/282/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.7.2004

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 15.5.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä valmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT
VALMISTAJA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LITTYVÄT
EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA
TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Kalvopäällysteiset tabletit

Glaxo Wellcome Operations, Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Iso-Britannia

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

Oraalisuspensio:

Aspen Bad Oldesloe GmbH, Industriestrasse 32–36, D-23843, Bad Oldesloe, Saksa

tai

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

tai

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat

samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TABLETTIEN ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Telzir 700 mg kalvopäällysteiset tabletit
Fosamprenaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 700 mg fosamprenaviiria fosamprenaviirikalsiumina (vastaten noin 600 mg amprenaviiria).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/282/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

telzir 700 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TABLETTIEN PULLON NIMILIPPU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Telzir 700 mg kalvopäällysteiset tabletit
Fosamprenaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 700 mg fosamprenaviiria fosamprenaviirikalsiumina (vastaten noin 600 mg amprenaviiria).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/282/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

koskee vain kartonkia

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ORAALISUSPENSION ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Telzir 50 mg/ml oraalisuspensio
Fosamprenaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml oraalisuspensiota sisältää 50 mg fosamprenaviiria fosamprenaviirikalsiumina (vastaten noin 43 mg amprenaviiria).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tuote sisältää myös säilöntäaineita:
metyyliparahydroksibentsoaatti (E218) ja propyyli parahydroksibentsoaatti (E216), ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Pullo, jossa on 225 ml oraalisuspensiota.

Pakkauksessa on myös mitta-asteikollinen 10 ml:n annosteluruisku sekä liitoskappale.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ravista pulloa voimakkaasti ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Hävitä 28 vrk kuluttua puollon avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/282/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

telzir 50 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ORAALISUSPENSION PULLON NIMILIPPU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Telzir 50 mg/ml oraalisuspensio
Fosamprenaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml oraalisuspensiota sisältää 50 mg fosamprenaviiria fosamprenaviirikalsiumina (vastaten noin 43 mg amprenaviiria).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tuote sisältää myös säilöntäaineita:
metyyliparahydroksibentsoaatti (E218) ja propyyli parahydroksibentsoaatti (E216), ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

225 ml oraalisuspensiota.

Pakkauksessa on myös mitta-asteikollinen 10 ml:n annosteluruisku sekä liitoskappale.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ravista pulloa voimakkaasti ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

Hävitä 28 vrk kuluttua puollon avaamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/04/282/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

koskee vain kartonkia

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Telzir 700 mg kalvopäällysteiset tabletit fosamprenaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- **Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.**

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Telzir on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Telziriä
3. Miten Telziriä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Telzirin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Telzir on ja mihin sitä käytetään

Telziriä käytetään HIV-infektion hoitoon.

Telzir on viruslääke. Sitä otetaan yhdessä toisen lääkkeen, ritonaviirin, kanssa. Pieni annos tätä toista lääkettä nostaa Telzirin pitoisuuksia veressä. Telzir on *proteasainestäjä*ksi kutsuttu viruslääke. Proteaasi on HI-viruksen tuottama entsyymi, joka mahdollistaa viruksen lisääntymisen veresi valkosoluissa (*CD4-soluissa*). Estämällä proteaasin toiminnan Telzir keskeyttää HIV:n lisääntymisen ja estää sitä infektoimasta lisää CD4-soluja.

Telziriä yhdessä pienen ritonaviiriannoksen kanssa käytetään yhdistelmänä muiden retroviruslääkkeiden kanssa (yhdistelmähoito) aikuisilla, nuorilla ja yli 6-vuotiailla lapsilla, joilla on HIV-infektio.

HIV voi muuttua vastustuskykyiseksi HIV-lääkkeille. Tämän estämiseksi ja estääksesi tautisi pahenemisen, on hyvin tärkeää, että otat jatkuvasti kaikki sinulle määrättyt lääkkeet juuri niin kuin ne on määrätty.

Telzir ei estä sinua tartuttamasta HI-virusta. HIV-infektio leviää seksuaalisessa kontaktissa henkilöltä, jolla on HIV-infektio tai infektoituneen veren välityksellä (esimerkiksi käyttämällä samoja neuloja).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Telziriä

Telzir tulee ottaa yhdessä pienen ritonaviiriannoksen ja muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Sen vuoksi on tärkeää, että luet kaikkien näiden lääkkeiden pakkausselosteet huolellisesti. Jos sinulla on lisäkysymyksiä ritonaviirista tai muista sinulle määrättyistä lääkkeistä, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Älä ota Telziria:

- **jos olet allerginen** fosamprenaviirille, amprenaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai ritonaviirille.
 - **jos saat jotain alla luetelluista lääkkeistä:**
 - alfutsosiini (käytetään **eturauhasongelmien** hoitoon)
 - astemitsoli tai terfenadiini (käytetään yleisesti **allergisten** oireiden hoitoon – näitä voi olla saatavana ilman reseptiä)
 - pimotsidi (käytetään **skitsofrenian** hoitoon)
 - ketiapiini (käytetään **skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vakavan masennuksen** hoitoon)
 - lurasidoni (käytetään **skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön** hoitoon)
 - sisapridi (käytetään tiettyjen **mahavaivojen** hoitoon)
 - ergotjohdannaiset (käytetään **päänsäryn** hoitoon)
 - rifampisiini (käytetään **tuberkuloosin** hoitoon)
 - amiodaroni, kinidiini, flekainidi ja propafenoni (**sydänlääkkeitä**)
 - bepridiili (käytetään **korkean verenpaineen** hoitoon)
 - suun kautta otettava midatsolaami tai triatsolaami (käytetään **ahdistuksen** hoitoon)
 - mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät valmisteet
 - lovastatiini, simvastatiini (käytetään **kolesteroliarvojen** alentamiseen)
 - sildenafili, jos sitä käytetään **pulmonaalihypertension** hoitoon (tila, joka vaikuttaa keuhkojen verisuoniin)
 - paritapreiviiri (käytetään hepatiitti C –virusinfektion hoitoon).
- **Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua.**

Ole erityisen varovainen Telzirin suhteen

→ Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, ennen kuin otat Telziria:

- **Jos tiedetään, että olet allerginen sulfonamideja sisältäville lääkkeille.** Voit tällöin olla allerginen myös Telzirille.
 - **Jos sinulla on maksasairaus.** Lääkäri voi alentaa Telzirin ja ritonaviirin annosta maksavauriosi tason mukaan. Tilaasi seurataan Telzir-hoidon aikana. Jos maksasairautesi pahenee, voit joutua keskeyttämään Telzirin ottamisen joksikin ajaksi, tai lopettamaan sen kokonaan. Potilaille, joilla on hepatiitti B tai C ja jotka saavat yhdistelmähoitoa, on suurempi riski saada vaikeita maksaongelmia.
 - **Jos sinulla on hemofilia.** Proteaasinestäjähoidon (kuten Telzir-hoidon) aikana voi olla lisääntynyttä verenvuotoa. Syytä tähän ei tunneta. Voit tarvita lisäannoksen faktori VIII:aa verenvuodon hillitsemiseksi.
 - **Jos sinulla on diabetes.** Joillakin retroviruslääkkeistä, myös proteaasinestäjiä, saavilla potilaille on raportoitu kohonneita veren sokeripitoisuuksia ja diabeteksen pahenemista. Jotkut potilaat ovat myös saaneet diabeteksen näiden lääkehoitojen aikana.
 - Jos otat jotain muita lääkkeitä, ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja Telzir".
- **Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua.** Tarvitset hoidon aikana ylimääräisiä tarkastuskäyntejä, jolloin otetaan verikokeita.

Lääkäri seuraa veresi sokeriarvoja ennen Telzir-hoitoa ja sen aikana.

Tarkkaile tärkeitä oireita

Joillekin HIV-lääkkeitä saaville potilaille kehittyy muita tiloja, jotka voivat olla vakavia.

Näitä ovat:

- vanhojen infektioiden puhkeaminen uudelleen
- muutokset kehosi muodossa
- luusto-ongelmat.

Sinun tulee tietää tärkeistä merkeistä ja oireista, joiden ilmaantumisesta on seurattava Telzir-hoidon aikana. **Lue tämän pakkausselosteen kohdassa 4 "HIV:n hoitoon käytettyjen yhdistelmähoitojen muita haittavaikutuksia" oleva tieto.** Jos sinulla on kysymyksiä siinä olevista tiedoista tai ohjeista:

→ **Keskustele asiasta lääkärin kanssa.**

Voit saada ihottuman

Voit kuitenkin jatkaa Telzirin ottamista. Ihottumaa voidaan hoitaa antihistamiineilla. Joskus harvoin ihottuma voi muuttua vaikeaksi ja vakavaksi (*Stevens Johnson -syndrooma*). Jos näin käy, lopeta heti Telzir-hoito äläkä enää koskaan ota sitä.

Suojaa muita ihmisiä

HIV-infektio tarttuu seksuaalisessa kontaktissa HI-virusta kantavan henkilön kanssa tai HIV-tartunnan saaneen henkilön verestä (esimerkiksi, jos käytetään samaa injektioneulaa). Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Muut lääkevalmisteet ja Telzir

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä - myös rohdosvalmisteita ja muita lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Lääkäri päättää, voitko ottaa näitä Telzirin ja ritonaviirin kanssa. Tämä on **hyvin tärkeää**, koska Telzir tai ritonaviiri voivat vahvistaa tai heikentää muiden lääkkeiden vaikutusta. Tämä voi joskus johtaa vakaviin terveydellisiin ongelmiin.

On joitakin lääkkeitä, joita ei saa ottaa Telzirin kanssa. Tarkista luettelo kohdan 2 alussa, otsikon "Älä ota Telziriä" alla.

Näitä lääkkeitä ei suositella otettavaksi yhdessä Telzirin/ritonaviirin kanssa:

- yli 200 mg/vrk annokset ketokonatsolia ja itrakonatsolia (käytetään **sieni-infektioiden** hoitoon)
- yli 150 mg/joka toinen vrk annokset rifabutiinia (**antibiotti**)
- lidokaiini injektiona
- halofantriini (**malarialääke**)
- sildenafili, vardenafiili tai tadalafili (**erektiohäiriölääkkeitä**)
- yli 20 mg/vrk annokset atorvastatiinia (käytetään **kolesterolin** alentamiseen)
- flutikasonipropionaatti ja vastaavat **astman** hoitoon käytetyt lääkkeet, ellei katsota välttämättömäksi. Jos näin on, potilasta seurataan tarkoin.
- lopinaviiri/ritonaviiri -yhdistelmä (**HIV:n** hoitoon käytettyjä lääkkeitä)
- raltegraviiri (**HIV:n** hoitoon käytetty lääke)
- simepreviiri ja daklatasviiri (käytetään **hepatiitti C -virusinfektion** hoitoon)
- maraviroki (käytetään **HIV:n** hoitoon).

Tilaasi seurataan tarkoin, jos saat jotain alla olevista lääkkeistä Telzirin/ritonaviirin kanssa:

- korkeintaan 20 mg/vrk atorvastatiinia (käytetään **kolesterolin** alentamiseen)
- karbamatsopiini, fenobarbitaali, fenytoiini (käytetään **epilepsian** hoitoon)
- siklosporiini, rapamysiini, takrolimuusi (käytetään **immuunijärjestelmän** hillitsemiseen)
- dolutegraviiri (käytetään **HIV-infektion** hoitoon)
- desipramiini, nortriptyliini, paroksetiini ja muut vastaavat lääkkeet (käytetään **depression** hoitoon)
- varfariini ja muut **veren hyytymistä estävät** lääkkeet
- injisoitava midatsolaami (käytetään **ahdistuksen** hoitoon)
- klaritromysiini, erytromysiini (**antibiotti**)
- metadoni (**heroiinin korvaushoito**)
- dasatinibi, nilotinibi, ibrutinibi, vinblastiini ja everolimuusi (käytetään **usean syövän hoidossa**).

Telzir-annosta voi olla tarpeen muuttaa, jos käytät

- etraviriiniä (käytetään **HIV-infektion** hoitoon).

Hormonaalinen ehkäisy

Telzirin ja ritonaviirin ottaminen ehkäisytablettien kanssa voi vahingoittaa maksaasi ja voi estää ehkäisyn tehon.

→ **Käytä muuta ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää, esim. kondomia.**

Telzirin ja ritonaviirin käyttöä yhdessä muiden hormonivalmisteiden kanssa, kuten hormonikorvaushoidon kanssa, ei ole tutkittu.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

→ kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Imetys

HIV-positiivisten naisten ei pidä imettää, koska HIV-infektio voi tarttua äidinmaidon välityksellä lapseen. Ei tiedetä voivatko Telzirin sisältämät aineet erittyä myös rintamaitoon. Jos imetät tai suunnittelet imettäväsi:

→ **Keskustele välittömästi lääkärin kanssa.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

Telzir voi aiheuttaa huimausta ja sillä voi olla muita haittavaikutuksia, jotka häiritsevät tarkkaavaisuutta.

→ **Älä aja tai käytä koneita**, jos olosi on huono.

Ole jatkuvasti yhteydessä lääkäriin

Telzir pitää tautisi kurissa, mutta se ei paranna HIV-infektiota. Sinun tulee ottaa sitä joka päivä, jotta tautisi ei pahene. Voit silti saada muita tulehduksia ja sairauksia, jotka liittyvät HIV-infektioon.

→ **Pidä yhteyttä lääkäriin, äläkä lopeta Telzirin ottamista** ilman lääkärin ohjeita.

3. Miten Telziriä otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut.

On tärkeää, että otat **koko** lääkärin määräämän Telzir- ja ritonaviiriannoksen. **Älä ylitä** suositeltua annosta. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Niele tabletit kokonaisuena, veden tai jonkin muun juoman kanssa. Telzir-tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Telziriä on saatavana myös nestemuotoisena (oraalisuspensiona) potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja. (Lue Telzir-oraalisuspension pakkausselosteesta ohjeet siitä, otetaanko se ruoan kanssa vai ilman ruokaa.)

Aikuiset

Suosittelun annos on **yksi 700 mg Telzir-tabletti kahdesti vuorokaudessa** yhdistettynä 100 mg:aan ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa.

Vähintään 6-vuotiaat lapset, jotka painavat vähintään 39 kg

Lapset voivat ottaa aikuisten annoksen: **yksi Telzir-tabletti (700 mg) kahdesti vuorokaudessa** ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa, jos he pystyvät nielemään tabletit kokonaisina.

Vähintään 6-vuotiaat lapset, jotka painavat alle 39 kg

Käytä Telzir-oraalisuspensiota.

Aikuiset, joilla on maksasairaus

Jos sinulla on lievä maksasairaus, annos on **yksi Telzir-tabletti (700 mg) kahdesti vuorokaudessa** ja 100 mg ritonaviiria **vain kerran vuorokaudessa**. Jos maksasairautesi on keskivaikea tai vaikea, Telzir-annos on pienempi. Annosta ei voida muuttaa käyttäen tabletteja, joten sinun on otettava Telzir-oraalisuspensiota.

Jos otat enemmän Telziriä kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän Telziriä kuin sinulle on määrätty:

→ **Kysy heti ohjeita lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.**

Jos unohtat ottaa Telzirää

Jos unohtat ottaa Telzir-annoksen, ota se heti kun muistat ja jatka sitten aikasempaan tapaan. **Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.**

Älä lopeta Telzirin ottamista ilman lääkärin ohjeita

Ota Telzirää niin kauan kuin lääkäri määrää. Älä lopeta, ellei lääkäri neuvo sinua lopettamaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Kun hoidetaan HIV-infektiota, ei voida aina sanoa johtuvatko haittavaikutukset Telziristä, muista samanaikaisesti otetuista lääkkeistä vai itse HIV-taudista. Tästä syystä on erittäin tärkeää, että **kerrot lääkärille kaikista terveydessäsi tapahtuvista muutoksista.**

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia

Näitä voi olla **yli yhdellä kymmenestä:**

- ripuli
- *kolesteroliarvojen* nousu (veren rasva-arvoja).

Yleisiä haittavaikutuksia

Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä:**

- kohonneet *triglyseridiarvot* (veren rasva-arvoja)
- huonovointisuus, oksentelu, mahakiivot, löysä uloste
- *ihottumat* (punainen, koholla oleva tai kutiava) – jos ihottuma on vaikea, voit joutua lopettamaan tämän lääkkeen käytön
- päänsärky, pyöräytytys
- väsynyt olo
- *transaminaasiarvojen* (maksan tuottamia entsyymejä) nousu, haiman tuottaman entsyymin, *lipaasin*, määrän nousu
- huulien ja suun pistely tai tunnottomuus.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia

Näitä voi olla **enintään yhdellä sadasta:**

- kasvojen, huulien ja kielen turvotus (*angioedeema*).

Harvinaisia haittavaikutuksia

Näitä voi olla **enintään yhdellä tuhannesta:**

- vaikea tai henkeä uhkaava ihoreaktio (*Stevens–Johnsonin oireyhtymä*).

Sinulla voi olla lihasvaivoja

On raportoitu lihaskipuja, -arkuutta tai -heikkoutta, varsinkin silloin, kun retroviruslääkitykseen kuuluu proteaasinestäjää ja nukleosidianalogeja. Joissain harvoissa tapauksissa nämä lihasvaivat ovat olleet vakavia (*rabdomyolyyysi*). Jos havaitset lihasvaivoja:

→ **Kerro asiasta lääkärille.**

Hemofiliapotilailla voi olla lisääntynyttä verenvuotoa

Potilailla, joilla on **tyypin A ja B verenvuototauti**, on ollut lisääntynyttä verenvuotoa proteaasinestäjähoitoa aikana. Jos koet tällaista:

→ **Ota heti yhteyttä lääkäriin.**

Jos saat haittavaikutuksia

→ **Kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu.**

HIV:n hoitoon käytettyjen yhdistelmähoitojen muita haittavaikutuksia

Vanhat infektiot voivat aktivoitua

Potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS), on heikko puolustuskyky ja heille voi kehittyä vakavia infektioita (opportunisti-infektioita) muita helpommin. Kun nämä potilaat aloittavat hoidon, heillä voi ilmaantua vanhojen oireettomina pysyneiden infektioiden merkkejä ja oireita. Nämä oireet aiheutuvat todennäköisesti siitä, että kehon puolustusjärjestelmä vahvistuu siten, että elimistö alkaa taistella näitä infektioita vastaan.

Opportunisti-infektioiden lisäksi saattaa esiintyä autoimmuunisairauksia (tiloja, joissa immuunipuolustus kohdistuu kehon terveitä kudoksia vastaan) sen jälkeen, kun alat ottaa lääkkeitä HIV-infektion hoitoon. Autoimmuunisairaudet voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Jos huomaat infektion oireita tai muita oireita kuten lihaskuivoutta, käsistä ja jaloista alkavaa vartaloa kohti etenevää heikkoutta, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, kerro tästä heti lääkärille saadaksesi tarvittavaa hoitoa.

Jos saat Telzir-hoidon aikana infektio-oireita tai merkkejä tulehduksista:

→ **Kerro heti lääkärille. Älä ota infektioiden hoitoon muita lääkkeitä** ilman lääkärin ohjeita.

Voit kokea luusto-ongelmia

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua *osteonekroosiksi* kutsuttu luustosairaus. Tässä sairaudessa luukudosta kuolee, koska luun verenkierto heikkenee.

Potilaat voivat olla herkempiä saamaan tämän ongelman:

- jos he ovat saaneet yhdistelmähoitoa pitkään
- jos he saavat myös kortikosteroideiksi kutsuttuja tulehdusta estäviä lääkkeitä
- jos he käyttävät alkoholia
- jos heidän puolustuskykynsä on hyvin heikko
- jos he ovat ylipainoisia.

Seurattavia oireita ovat:

- **nivelten jäykkyys**
- **kivut ja säryt** (erityisesti lonkissa, polvissa tai olkapäissä)
- **liikkumisongelmat.**

Jos havaitset näitä oireita:

→ **kerro asiasta lääkärille.**

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V*](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Telzirin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Telzir ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Telzir sisältää

- **Vaikuttava aine on fosamprenaviiri.** Yksi tabletti sisältää 700 mg fosamprenaviiria fosamprenaviirikalsiumina (vastaten noin 600 mg amprenaviiria).
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, kroscarmelloosinatriumi, povidoni K30, magnesiumstearaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), glyseroltriasetaatti, punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Telzir toimitetaan muovipurkeissa, joissa on 60 kalvopäällysteistä tablettia. Tabletit ovat kapselinmallisia, kaksoiskuperia, vaaleanpunaisia ja niissä on merkintä GXLL7 toisella puolella.

Telziriä on saatavana myös oraalisuspensiona potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Valmistaja

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Iso-Britannia

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

Myyntiluvan haltija

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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.
Simi: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

VIIHVIV 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

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Telzir 50 mg/ml oraalisuspensio fosamprenaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- **Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.**

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Telzir on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Telziriä
3. Miten Telziriä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Telzirin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Telzir on ja mihin sitä käytetään

Telziriä käytetään HIV-infektion hoitoon.

Telzir on viruslääke. Sitä otetaan yhdessä toisen lääkkeen, ritonaviirin, kanssa. Pieni annos tätä toista lääkettä nostaa Telzirin pitoisuuksia veressä. Telzir on *proteasainestäjäksi* kutsuttu viruslääke. Proteaasi on HI-viruksen tuottama entsyymi, joka mahdollistaa viruksen lisääntymisen veresi valkosoluissa (*CD4-soluissa*). Estämällä proteaasin toiminnan Telzir keskeyttää HIV:n lisääntymisen ja estää sitä infektoimasta lisää CD4-soluja.

Telziriä yhdessä pienen ritonaviiriannoksen kanssa käytetään yhdistelmänä muiden retroviruslääkkeiden kanssa (yhdistelmähoito) aikuisilla, nuorilla ja yli 6-vuotiailla lapsilla, joilla on HIV-infektio.

HIV voi muuttua vastustuskykyiseksi HIV-lääkkeille. Tämän estämiseksi ja estääksesi tautisi pahenemisen, on hyvin tärkeää, että otat jatkuvasti kaikki sinulle määrättyt lääkkeet juuri niin kuin ne on määrätty.

Telzir ei estä sinua tartuttamasta HI-virusta. HIV-infektio leviää seksuaalisessa kontaktissa henkilöltä, jolla on HIV-infektio tai infektoituneen veren välityksellä (esimerkiksi käyttämällä samoja neuloja).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Telziriä

Telzir tulee ottaa yhdessä pienen ritonaviiriannoksen ja muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Sen vuoksi on tärkeää, että luet kaikkien näiden lääkkeiden pakkausselosteet huolellisesti. Jos sinulla on lisäkysymyksiä ritonaviirista tai muista sinulle määrättyistä lääkkeistä, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Älä ota Telziria:

- **jos olet allerginen** fosamprenaviirille, amprenaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai ritonaviirille.
 - **jos saat jotain alla luetelluista lääkkeistä:**
 - alfutsosiini (käytetään **eturauhasongelmien** hoitoon)
 - astemitsoli tai terfenadiini (käytetään yleisesti **allergisten** oireiden hoitoon – näitä voi olla saatavana ilman reseptiä)
 - pimotsidi (käytetään **skitsofrenian** hoitoon)
 - ketiapiini (käytetään **skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vakavan masennuksen** hoitoon)
 - lurasidoni (käytetään **skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön** hoitoon)
 - sisapridi (käytetään tiettyjen **mahavaivojen** hoitoon)
 - ergotjohdannaiset (käytetään **päänsäryn** hoitoon)
 - rifampisiini (käytetään **tuberkuloosin** hoitoon)
 - amiodaroni, kinidiini, flekainidi ja propafenoni (**sydänlääkkeitä**)
 - bepridiili (käytetään **korkean verenpaineen** hoitoon)
 - suun kautta otettava midatsolaami tai triatsolaami (käytetään **ahdistuksen** hoitoon)
 - mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät valmisteet
 - lovastatiini, simvastatiini (**käytetään kolesteroliarvojen** alentamiseen)
 - sildenafili, jos sitä käytetään **pulmonaalihypertension** hoitoon (tila, joka vaikuttaa keuhkojen verisuoniin)
 - paritapreviiri (käytetään hepatiitti C –virusinfektion hoitoon).
- **Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua.**

Ole erityisen varovainen Telzirin suhteen

→ Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, ennen kuin otat Telziria:

- **Jos tiedetään, että olet allerginen sulfonamideja sisältäville lääkkeille.** Voit tällöin olla allerginen myös Telzirille.
- **Jos sinulla on maksasairaus.** Lääkäri voi alentaa Telzirin ja ritonaviirin annosta maksavauriosi tason mukaan. Tilaasi seurataan Telzir-hoidon aikana. Jos maksasairautesi pahenee, voit joutua keskeyttämään Telzirin ottamisen joksikin ajaksi, tai lopettamaan sen kokonaan. Potilaille, joilla on hepatiitti B tai C ja jotka saavat yhdistelmähoitoa, on suurempi riski saada vaikeita maksaongelmia.
- **Jos sinulla on hemofilia.** Proteaasinestäjähoidon (kuten Telzir-hoidon) aikana voi olla lisääntynyttä verenvuotoa. Syytä tähän ei tunneta. Voit tarvita lisäannoksen faktori VIII:aa verenvuodon hillitsemiseksi.
- **Jos sinulla on diabetes.** Joillakin retroviruslääkkeitä, myös proteaasinestäjiä, saavilla potilaille on raportoitu kohonneita veren sokeripitoisuuksia ja diabeteksen pahenemista. Jotkut potilaat ovat myös saaneet diabeteksen näiden lääkehoitojen aikana.
- Jos otat jotain muita lääkkeitä, ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja Telzir".

→ **Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua.** Tarvitset hoidon aikana ylimääräisiä tarkastuskäyntejä, jolloin otetaan verikokeita.

Lääkäri seuraa veresi sokeriarvoja ennen Telzir-hoitoa ja sen aikana.

Tarkkaile tärkeitä oireita

Joillekin HIV-lääkkeitä saaville potilaille kehittyy muita tiloja, jotka voivat olla vakavia.

Näitä ovat:

- vanhojen infektioiden puhkeaminen uudelleen
- muutokset kehosi muodossa
- luusto-ongelmat.

Sinun tulee tietää tärkeistä merkeistä ja oireista, joiden ilmaantumisesta on seurattava Telzir-hoidon aikana. **Lue tämän pakkausselosteen kohdassa 4 "HIV:n hoitoon käytettyjen yhdistelmähoitojen muita haittavaikutuksia" oleva tieto.** Jos sinulla on kysymyksiä siinä olevista tiedoista tai ohjeista:

→ **Keskustele asiasta lääkärin kanssa.**

Voit saada ihottuman

Voit kuitenkin jatkaa Telzirin ottamista. Ihottumaa voidaan hoitaa antihistamiineilla. Joskus harvoin ihottuma voi muuttua vaikeaksi ja vakavaksi (*Stevens Johnson -syndrooma*). Jos näin käy, lopeta heti Telzir-hoito äläkä enää koskaan ota sitä.

Suojaa muita ihmisiä

HIV-infektio tarttuu seksuaalisessa kontaktissa HI-virusta kantavan henkilön kanssa tai HIV-tartunnan saaneen henkilön verestä (esimerkiksi, jos käytetään samaa injektioneulaa). Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Muut lääkevalmisteet ja Telzir

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä - myös rohdosvalmisteita ja muita lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Lääkäri päättää, voitko ottaa näitä Telzirin ja ritonaviirin kanssa. Tämä on **hyvin tärkeää**, koska Telzir tai ritonaviiri voivat vahvistaa tai heikentää muiden lääkkeiden vaikutusta. Tämä voi joskus johtaa vakaviin terveydellisiin ongelmiin.

On joitakin lääkkeitä, joita ei saa ottaa Telzirin kanssa. Tarkista luettelo kohdan 2 alussa, otsikon "Älä ota Telziriä" alla.

Näitä lääkkeitä ei suositella otettavaksi yhdessä Telzirin/ritonaviirin kanssa:

- yli 200 mg/vrk annokset ketokonatsolia ja itrakonatsolia (käytetään **sieni-infektioiden** hoitoon)
- yli 150 mg/joka toinen vrk annokset rifabutiinia (**antibiotti**)
- lidokaiini injektiona
- halofantriini (**malarialääke**)
- sildenafili, vardenafiili tai tadalafili (**erektiohäiriölääkkeitä**)
- yli 20 mg/vrk annokset atorvastatiinia (käytetään **kolesterolin** alentamiseen)
- flutikasonipropionaatti ja vastaavat **astman** hoitoon käytetyt lääkkeet, ellei katsota välttämättömäksi. Jos näin on, potilasta seurataan tarkoin.
- lopinaviiri/ritonaviiri -yhdistelmä (**HIV:n** hoitoon käytettyjä lääkkeitä)
- raltegraviiri (**HIV:n** hoitoon käytetty lääke)
- simepreviiri ja daklatasviiri (käytetään **hepatiitti C -virusinfektion** hoitoon)
- maraviroki (käytetään **HIV:n** hoitoon).

Tilaasi seurataan tarkoin, jos saat jotain alla olevista lääkkeistä Telzirin/ritonaviirin kanssa:

- korkeintaan 20 mg/vrk atorvastatiinia (käytetään **kolesterolin** alentamiseen)
- karbamatsopiini, fenobarbitaali, fenytoiini (käytetään **epilepsian** hoitoon)
- siklosporiini, rapamysiini, takrolimuusi (käytetään **immuunijärjestelmän** hillitsemiseen)
- dolutegraviiri (käytetään **HIV-infektion** hoitoon)
- desipramiini, nortriptyliini, paroksetiini ja muut vastaavat lääkkeet (käytetään **depression** hoitoon)
- varfariini ja muut **veren hyytymistä estävät** lääkkeet
- injisoitava midatsolaami (käytetään **ahdistuksen** hoitoon)
- klaritromysiini, erytromysiini (**antibiotti**)
- metadoni (**heroiinin korvaushoito**)
- dasatinibi, nilotinibi, ibrutinibi, vinblastiini ja everolimuusi (käytetään **usean syövän hoidossa**).

Telzir-annosta voi olla tarpeen muuttaa, jos käytät

- etraviriiniä (käytetään **HIV-infektion** hoitoon).

Hormonaalinen ehkäisy

Telzirin ja ritonaviirin ottaminen ehkäisytablettien kanssa voi vahingoittaa maksaasi ja voi estää ehkäisyn tehon.

→ Käytä muuta ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää, esim. kondomia.

Telzirin ja ritonaviirin käyttöä yhdessä muiden hormonivalmisteiden kanssa, kuten hormonikorvaushoidon kanssa, ei ole tutkittu.

Telzirin otto ruoan ja juoman kanssa

Aikuisten tulee ottaa Telzir-oraalisuspensio **ilman ruokaa** tyhjään mahaan.

Lasten ja nuorten tulee ottaa Telzir-oraalisuspensio **ruuan kanssa**.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

→ kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Imetys

HIV-positiivisten naisten ei pidä imettää, koska HIV-infektio voi tarttua äidinmaidon välityksellä lapseen. Ei tiedetä erittyvätkö Telzirin sisältämät aineet myös rintamaitoon. Jos imetät tai suunnittelet imettäväsi:

→ **Keskustele välittömästi lääkärin kanssa.**

Tärkeää tietoa joistakin Telzir-oraalisuspension aineista

Telzir oraalisuspensio sisältää **propyyli- ja metyyliiparahydroksibentsoattia**. Nämä apuaineet voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneesti).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Telzir voi aiheuttaa huimausta ja sillä voi olla muita haittavaikutuksia, jotka häiritsevät tarkkaavaisuutta.

→ **Älä aja tai käytä koneita**, jos olosi on huono.

Ole jatkuvasti yhteydessä lääkäriin

Telzir pitää tautisi kurissa, mutta se ei paranna HIV-infektiota. Sinun tulee ottaa sitä joka päivä, jotta tautisi ei pahene. Voit silti saada muita tulehduksia ja sairauksia, jotka liittyvät HIV-infektioon.

→ **Pidä yhteyttä lääkäriin, äläkä lopeta Telzirin ottamista** ilman lääkärin ohjeita.

3. Miten Telziriä otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut.

On tärkeää, että otat **koko** lääkärin määräämän Telzir- ja ritonaviiriannoksen. **Älä ylitä** suositeltua annosta. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Ravista puolloa 20 sekuntia ennen ensimmäistä käyttöä. Ravista pulloa 5 sekuntia ennen seuraavia käyttökertoja.

Pakkauksessa on 10 ml:n mittaruisku, jossa on mitta-asteikko. Sen avulla voit mitata annoksen tarkasti.

Aikuiset

Aikuisten tulee ottaa Telzir-oraalisuspensio **ilman** ruokaa ja tyhjään mahaan. Suositeltu annos on **14 ml Telzir-oraalisuspensiota** (700 mg fosamprenaviiria) **kahdesti vuorokaudessa** yhdistettynä 100 mg:aan ritonaviiria (kapseleina tai oraalisuspensiona) kahdesti vuorokaudessa.

Vähintään 6-vuotiaat lapset, jotka painavat vähintään 25 kg

Lasten tulee ottaa Telzir-oraalisuspensio **ruoan kanssa**.

Lääkäri laskee potilaalle oikean annoksen **painon** mukaan.

Suosittelun Telzir-oraalisuspensioannos on **0,36 ml/kg** (18 mg fosamprenaviiria /kg) **kahdesti vuorokaudessa** ja 3 mg/kg ritonaviiri-oraalisuspensiota kahdesti vuorokaudessa.

Alle 25 kg painaville lapsille ei voida antaa annossuosituksia.

Lapset voivat myös ottaa aikuisten annoksen ritonaviirikapseleita (100 mg kahdesti vuorokaudessa), jos he painavat vähintään 33 kg ja pystyvät nielemään kapselit kokonaisina.

Vaihtoehtona Telzir-oraalisuspensiolle:

Lpset voivat ottaa aikuisten annoksen: **yksi 700 mg:n Telzir-tabletti kahdesti vuorokaudessa** (ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa), jos he painavat vähintään 39 kg ja pystyvät nielemään tabletit kokonaisina.

Alle 6-vuotiaat lapset

Telziriä ei suositella alle 6-vuotiaille.

Aikuiset, joilla on maksasairaus

Jos sinulla on lievä maksasairaus, annos on **14 ml Telzir-oraalisuspensiota** (700 mg fosamprenaviiria) **kahdesti vuorokaudessa** ja 100 mg ritonaviiria vain kerran vuorokaudessa. Jos maksasairautesi on keskivaikea, annos on **9 ml Telzir oraalisuspensiota** (450 mg fosamprenaviiria) **kahdesti vuorokaudessa** ja 100 mg ritonaviiria **vain kerran vuorokaudessa**. Jos maksasairautesi on vaikea, annos on 6 ml Telzir-oraalisuspensiota (300 mg fosamprenaviiria) kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiria **vain kerran vuorokaudessa**.

Vaiheittainen ohje

Älä sekoita Telziriä muiden lääkkeiden kanssa pullossa tai mittaruiskussa.

1. **Ravista pulloa** voimakkaasti ennen käyttöä.
2. **Avaa pullo.** Pidä korkki tallessa.
3. **Työnnä muovinen välikappale pullon kaulaan** pitäen pulloa tukevasti pystyssä.
4. **Kiinnitä ruisku** tukevasti välikappaleeseen.
5. **Käännä pullo** ylösalaisin.
6. **Vedä mittaruiskun mäntää**, kunnes mittaruiskussa on ensimmäinen osa annoksesta.
7. **Käännä pullo oikeinpäin** ja irrota ruisku välikappaleesta.
8. **Laita ruisku suuhusi** ja sijoita ruiskun kärki posken sisäpuolelle. **Paina mäntää hitaasti** niin, että lääkkeen nieleminen on mahdollista. **Älä** paina mäntää liian kovaa, ettei lääke mene ”väärään kurkkuun”.
9. **Toista kohdat 4 - 8, kunnes olet ottanut koko annoksen.**
10. **Älä jätä ruiskua käytön jälkeen pulloon.** Irrota mittaruisku ja välikappale ja pese ne huolellisesti puhtaalla vedellä. Anna niiden kuivua hyvin ennen seuraavaa käyttöä.
11. **Sulje pullo** tiukasti korkilla.

Jos otat enemmän Telziriä kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän Telziriä kuin sinulle on määrätty:

→ **Kysy heti ohjeita lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.**

Jos unohdat ottaa Telziriä

Jos unohdat ottaa Telzir-annoksen, ota se heti kun muistat ja jatka sitten aikasempaan tapaan. **Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.**

Älä lopeta Telzirin ottamista ilman lääkärin ohjeita

Ota Telziriä niin kauan kuin lääkäri määrää. Älä lopeta, ellei lääkäri neuvo sinua lopettamaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan saa niitä. Kun hoidetaan HIV-infektiota, ei voida aina sanoa johtuvatko haittavaikutukset Telziristä, muista samanaikaisesti otetuista lääkkeistä vai itse HIV-taudista. Tästä syystä on erittäin tärkeää, että **kerrot lääkärille kaikista terveydessäsi tapahtuvista muutoksista.**

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia

Näitä voi olla **yli yhdellä kymmenestä:**

- ripuli
- *kolesteroliarvojen* nousu (veren rasva-arvoja).

Yleisiä haittavaikutuksia

Näitä voi olla **enintään yhdellä kymmenestä:**

- kohonneet *triglyseridiarvot* (veren rasva-arvoja)
- huonovointisuus, oksentelu, mahakivut, löysä uloste
- *ihottumat* (punainen, koholla oleva tai kutiava) – jos ihottuma on vaikea, voit joutua lopettamaan tämän lääkkeen käytön
- päänsärky, pyörrytys
- väsynyt olo
- *transaminaasiarvojen* (maksan tuottamia entsyymejä) nousu, haiman tuottaman entsyymin, *lipaasin*, määrän nousu
- huulien ja suun pistely tai tunnottomuus.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia

Näitä voi olla **enintään yhdellä sadasta:**

- kasvojen, huulien ja kielen turvotus (*angioedeema*).

Harvinaisia haittavaikutuksia

Näitä voi olla **enintään yhdellä tuhannesta:**

- vaikea tai henkeä uhkaava ihoreaktio (*Stevens–Johnsonin oireyhtymä*).

Sinulla voi olla lihasvaivoja

On raportoitu lihaskipuja, -arkuutta tai -heikkoutta, varsinkin silloin, kun retroviruslääkitykseen kuuluu proteaasimestäjiä ja nukleosidianalogeja. Joissain harvoissa tapauksissa nämä lihasvaivat ovat olleet vakavia (*rabdomyolyysi*). Jos havaitset lihasvaivoja:

→ **Kerro asiasta lääkärille.**

Hemofiliapotilailla voi olla lisääntynyttä verenvuotoa

Potilailla, joilla on **tyypin A ja B verenvuototauti**, on ollut lisääntynyttä verenvuotoa proteaasimestäjähoiton aikana. Jos koet tällaista:

→ **Ota heti yhteyttä lääkäriin.**

Jos saat haittavaikutuksia

→ **Kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu.**

HIV:n hoitoon käytettyjen yhdistelmähoitojen muita haittavaikutuksia

Vanhat infektiot voivat aktivoitua

Potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS), on heikko puolustuskyky ja heille voi kehittyä vakavia infektioita (opportunisti-infektioita) muita helpommin. Kun nämä potilaat aloittavat hoidon, heillä voi ilmaantua vanhojen oireettomina pysyneiden infektioiden merkkejä ja oireita. Nämä oireet aiheutuvat todennäköisesti siitä, että kehon puolustusjärjestelmä vahvistuu siten, että elimistö alkaa taistella näitä infektioita vastaan.

Opportunisti-infektioiden lisäksi saattaa esiintyä autoimmuunisairauksia (tiloja, joissa

immuunipuolustus kohdistuu kehon terveitä kudoksia vastaan) sen jälkeen, kun alat ottaa lääkkeitä HIV-infektion hoitoon. Autoimmuunisairaudet voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Jos huomaat infektion oireita tai muita oireita kuten lihasteikkoutta, käsistä ja jaloista alkavaa vartaloa kohti etenevää heikkoutta, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, kerro tästä heti lääkärille saadaksesi tarvittavaa hoitoa.

Jos saat Telzir-hoidon aikana infektio-oireita tai merkkejä tulehduksista:

→ **Kerro heti lääkärille. Älä ota infektioiden hoitoon muita lääkkeitä** ilman lääkärin ohjeita.

Voit kokea luusto-ongelmia

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua *osteonekroosiksi* kutsuttu luustosairaus. Tässä sairaudessa luukudosta kuolee, koska luun verenkierto heikkenee.

Potilaat voivat olla herkempiä saamaan tämän ongelman:

- jos he ovat saaneet yhdistelmähoitoa pitkään
- jos he saavat myös kortikosteroideiksi kutsuttuja tulehdusta estäviä lääkkeitä
- jos he käyttävät alkoholia
- jos heidän puolustuskykynsä on hyvin heikko
- jos he ovat ylipainoisia.

Seurattavia oireita ovat:

- nivelten jäykkyys
- **kivut ja säryt** (erityisesti lonkissa, polvissa tai olkapäissä)
- liikkumisongelmat.

Jos havaitset näitä oireita:

→ **kerro asiasta lääkärille.**

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V*](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Telzirin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Ei saa jäätyä. Telzir ei vaadi muita erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Heitä pullo pois 28 vuorokauden kuluttua avaamisesta, mutta älä heitä lääkettä viemäriin tai hävitä sitä talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Telzir sisältää

- **Vaikuttava aine on fosamprenaviiri.** Yksi ml suspensiota sisältää 50 mg fosamprenaviiria fosamprenaviirikalsiumsuolana (vastaten noin 43 mg amprenaviiria).
- Muut aineet ovat: hypromelloosi, sukraloosi, polysorbaatti 80, kalsiumklorididihydraatti, keinotekoinen viiniryypälepurukumimakuaine, luonnollinen piparminttumakuaine, puhdistettu

vesi, propyleeniglykoli, metyyliiparahydroksibetsoatti (E218), propyyliiparahydroksibentsoatti (E216).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Telzir toimitetaan muovipulloissa, jotka sisältävät 225 ml oraalisuspensiota. Pakkauksessa on myös 10 ml:n mittaruisku, jossa on mitta-asteikko sekä liitoskappale. Suspensio on valkoista tai melkein valkoista.

Telziriä on saatavana myös 700 mg kalvopäällysteisinä tabletteina.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Valmistaja

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32 – 36
D-23843 Bad Oldesloe
Saksa

Myyntiluvan haltija

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

tai

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

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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.
Simi: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

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

Tämä seloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.