

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Telzir 700 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 700 mg af fosamprenavíri, sem fosamprenavírkalsíum (samsvarandi um það bil 600 mg af amprenavíri).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Bleikar, filmuhúðaðar, flangar, tvíkúptar töflur, merktar með GXLL7 á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Telzir, ásamt litlum skömmtum af rítónavíri, er ætlað til meðferðar gegn sýkingu af Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) hjá fullorðnum, unglíngum og börnum 6 ára og eldri, í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum.

Hjá fullorðnum með miðlungsmikla reynslu af retróveirulyfjum, hefur ekki verið sýnt fram á að Telzir ásamt litlum skömmtum af rítónavíri sé jafnvirkt og lópínavír/rítónavír. Engar samanburðarannsóknir hafa verið gerðar hjá börnum eða unglíngum.

Fullnægjandi rannsóknir hafa ekki verið gerðar á notkun Telzir ásamt litlum skömmtum af rítónavíri hjá sjúklingum sem fengið hafa mikla retróveirulyfjameðferð áður.

Hjá sjúklingum sem hafa reynslu af meðferð með próteasahemlum ætti að byggja val á Telzir á einstaklingsbundnum prófunum á veiruónæmi og fyrri meðferð (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Telzir má aðeins gefa ásamt litlum skömmtum af rítónavíri til að auka virkni amprenavírs og í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum. Því er nauðsynlegt er að kynna sér samantekt á eiginleikum rítónavírs áður en meðferð með Telzir er hafin.
--

Meðferð skal hafin af lækni sem hefur reynslu af meðferð HIV-sýkinga.

Fosamprenavír er forlyf amprenavírs og það má ekki gefa samhliða öðrum lyfjum sem innihalda amprenavír.

Leggja skal áherslu á mikilvægi þess að ráðlagðri meðferðaráætlun sé fylgt, við alla sjúklinga.

Gæta skal varúðar ef gefnir eru hærri skammtar af Telzir með rítónavíri en ráðlagðir eru hér á eftir (sjá kafla 4.4).

Telzir tafla er til inntöku. Telzir töflu má taka með eða án fæðu.

Telzir fæst einnig sem mixtúra, fyrir sjúklinga sem ekki geta kyngt töflum og fyrir börn léttari en 39 kg (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Telzir mixtúru).

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur er 700 mg af fosamprenavíri tvisvar á dag ásamt 100 mg af rítónavíri tvisvar á dag.

Börn frá 6 ára aldri

Hjá börnum sem eru a.m.k. 39 kg að þyngd og geta gleypst töflur má nota fullorðinsskammtinn af Telzir töflu, 700 mg tvisvar á dag, ásamt rítónavíri 100 mg tvisvar á dag.

Hjá börnum sem eru innan við 39 kg að þyngd er ráðlagt að nota Telzir mixtúru, til að fá sem nákvæmasta skömmun hjá börnum miðað við líkamsþyngd (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Telzir mixtúru).

Börn yngri en 6 ára

Notkun Telzir ásamt rítónavíri er ekki ráðlögð hjá börnum yngri en 6 ára vegna ófullnægjandi upplýsinga um lyfjahvörf, öryggi og veiruhamlandi svörun (sjá kafla 5.2).

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Lyfjahvörf fosamprenavírs hafa ekki verið rannsökuð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.2). Því er ekki hægt að veita ráðleggingar varðandi þennan sjúklingahóp.

Skert nýrnastarfsemi

Aðlögun skammta er ekki talin nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Fyrir fullorðna með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi: 5-6) er ráðlagður skammtur 700 mg af fosamprenavíri tvisvar á dag, ásamt 100 mg af rítónavíri **einu sinni** á dag.

Fyrir fullorðna með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi: 7-9) er ráðlagður skammtur 450 mg af fosamprenavíri tvisvar á dag, ásamt 100 mg af rítónavíri **einu sinni** á dag. Þessi skammtaáðlögun hefur ekki verið metinn í klínískri rannsókn, en áætluð með framreikningi (sjá kafla 5.2). Þar sem ekki er hægt að fá þennan skammt á töfluformi skal meðhöndla þessa sjúklinga með fosamprenavírmixtúru.

Hjá fullorðnum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi: 10-15): Gæta skal varúðar við notkun fosamprenavírs og minni skammtar notaðir, 300 mg af fosamprenavíri tvisvar á dag ásamt 100 mg af rítónavíri **einu sinni** á dag. Þar sem ekki er hægt að fá þennan fosamprenavírskammt á töfluformi skal meðhöndla þessa sjúklinga með fosamprenavírmixtúru.

Þrátt fyrir þessa aðlögun á skömmum hjá fullorðnum með skerta lifrarstarfsemi gæti þéttni amprenavírs og/eða rítónavírs í plasma hjá sumum sjúklingum, almennt verið hærrí eða lægri en vænta mætti, borið saman við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, vegna meiri breytileika á milli sjúklinga (sjá kafla 5.2) og því er ráðlagt að náið eftirlit sé haft með öryggi og veirufræðilegri svörun.

EKKI er hægt að gefa neinar ráðleggingar um skammta hjá börnum og unglíngum með skerta lifrarstarfsemi þar sem engar rannsóknir hafa farið fram hjá þessum aldurshópi.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir fosamprenavíri, amprenavíri eða rítónavíri, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Telzir má ekki gefa samliða lyfjum með þröngt lækningabil, sem eru hvarfefni fyrir cýtókróm P450 3A4 (CYP3A4), s.s. alfúzósín, amíódarón, astemízól, beprídíl, císapríð, díhýdróergotamín, ergotamín, pímozíð, quetíapín, kínidín, terfenadín, mídazólám til inntöku (um varúð við gjöf mídazólams á formi stungulyfs, sjá kafla 4.5), tríazólám til inntöku, síldenafíl sem notað er til meðferðar við lungnaháprýstingi (sjá kafla 4.4 og 4.5 varðandi notkun síldenafíls hjá sjúklingum með stinningarvandamál).

Ekki má gefa parítaprevír samhliða fosamprenavíri/rítónavíri (FPV/RTV) þar sem gert er ráð fyrir aukinni útsetningu fyrir parítaprevíri og þar sem klínískar upplýsingar um mat á umfangi þessarar aukningar liggja ekki fyrir (sjá kafla 4.5).

Telzir má ekki nota samhliða simvastatíni eða lóvastatíni, vegna aukinnar plasmabættni lóvastatíns og simvastatíns, sem getur aukið hættuna á vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.5).

Telzir ásamt rítónavíri má ekki gefa samhliða lyfjum með þröngt lækningabil, sem eru verulega háð umbroti fyrir tilstilli CYP2D6, s.s. flekaíníð og própafenón (sjá kafla 4.5).

Ekki má nota rífampicín samhliða Telzir ásamt litlum skammti af rítónavíri (sjá kafla 4.5).

Náttúrulyf sem innihalda Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) má ekki nota með Telzir vegna hættu á minnkaðri blóðþéttni og minnkuðum klínískum áhrifum amprenavírs (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að veiruhamlandi meðferð með retróveirulyfjum minnki verulega smithættu við kynlíf, er ekki hægt að útiloka að einhver áhætta sé til staðar. Gera skal varúðarráðstafanir til að hindra smit samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

Gera skal sjúklingum ljóst að meðferð með Telzir, eða hvaða önnur meðferð með retróveirulyfjum sem er, læknar ekki HIV-sýkingu og að þeir geta eftir sem áður fengið tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV-sýkingar.

Fosamprenavír inniheldur sulfónamíðhluta. Tilhneiging til krossofnæmis milli lyfja í sulfónamíðflokki og fosamprenavírs er óþekkt. Í grunnrannsóknnum (píval) á Telzir, hjá sjúklingum sem fengu fosamprenavír ásamt rítónavíri, var ekkert sem benti til aukinnar hættu á útbrotum hjá sjúklingum sem höfðu fengið sulfónamíðofnæmi í samanburði við þá sem ekki höfðu þekkt sulfónamíðofnæmi.

Gjöf 700 mg af Telzir tvisvar á dag samhliða rítónavír skömmtum sem eru stærri en 100 mg tvisvar á dag hefur ekki verið metin klínískt. Notkun stærri skammta af rítónavíri gæti haft áhrif á öryggi notkunar þessarar samsetningar og er því ekki ráðlögð.

Lifarsjúkdómar

Telzir, ásamt rítónavíri, skal nota með varúð og í minni skömmtum hjá fullorðnum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C, sem eru á samsettri retróveirulyfjameðferð, eru í aukinni hættu á alvarlegum og hugsanlega lífshættulegum aukaverkunum á lifur. Vinsamlegast hafið einnig viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs til hliðsjónar þegar um samhliða retróveirulyfjameðferð gegn lifrabólgu B eða C er að ræða.

Hjá sjúklingum sem hafa skerta lifrarstarfsemi fyrir, þ.á m. langvinna virka lifrabólgu, er aukin tíðni truflana á lifrarstarfsemi meðan á samsettri retróveirulyfjameðferð stendur. Þess vegna ætti að hafa hefðbundið eftirlit með þeim. Ef lifrarsjúkdómur versnar hjá þessum sjúklingum verður að íhuga hlé á meðferð eða hætta meðferð.

Lyf – milliverkanir

Notkun Telzir samhliða halófantríni eða lídókaíni (ekki staðdeyfing) er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

PDE5-hemlar notaðir til meðferðar við stinningarvandamálum: Notkun Telzir samhliða PDE5-hemlum (t.d. síldenafíli, tadalafíli, vardenafíli) er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Talið er að notkun Telzir ásamt rítónavíri í lágum skömmtum, samhliða þessum lyfjum, muni auka verulega þéttni þeirra og geti valdið aukaverkunum tengdum PDE5-hemlum, svo sem lágþrýstingi, sjóntruflunum og sístöðu (sjá kafla 4.5). Athugið að ekki má gefa Telzir ásamt lágum skömmtum af rítónavíri, samhliða síldenafíli sem notað er til meðferðar við lungnaháþrýstingi (sjá kafla 4.3).

Minnkun rífabútínskammta um a.m.k. 75% er ráðlögð þegar það er gefið samhliða Telzir ásamt rítónavíri. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta enn frekar (sjá kafla 4.5).

Þar sem aukin hætta getur verið á hækkunum á lifrartransamínasa, auk þess sem hormónagildi gætu breyst, við samhliða gjöf fosamprenavírs, rítónavírs og getnaðarvarnarlyfja til inntöku, er mælt með því að konur á barneignaraldri noti annars konar getnaðarvarnir, án hormóna (sjá kafla 4.5). Engar upplýsingar liggja fyrir um samhliða gjöf fosamprenavírs og rítónavírs með estrógenum og/eða prógestógenum þegar um uppbótarmeðferðir með hormónum er að ræða. Verkun og öryggi þessara meðferða, með fosamprenavíri og rítónavíri, hefur ekki verið staðfest.

Krampastillandi lyf (karbamazepín, fenóbarbital) ætti að nota með varúð. Telzir getur haft minni verkun, vegna lækkaðrar blóðþéttni amprenavírs, hjá sjúklingum sem taka það samhliða þessum lyfjum (sjá kafla 4.5).

Mælt er með eftirliti með lækningalegri þéttni ónæmisbælandi lyfja (cýklósporíns, takrólímus og rapamýcíns) þegar þau eru gefin samhliða Telzir (sjá kafla 4.5).

Mælt er með eftirliti með lækningalegri þéttni þríhringlaga geðdeyfðarlyfja (t.d. desipramíns og nortriptylíns) þegar þau eru gefin samhliða Telzir (sjá kafla 4.5).

Þegar warfarín eða önnur segavarnarlyf til inntöku eru gefin samhliða Telzir er mælt með auknu eftirliti með INR (International Normalized Ratio) (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun Telzir með rítónavíri og flúttikasóns eða annarra sykurstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur af meðferð vegi þyngra en hættan á almennum (systemic) barksteraáhrifum, að meðtöldu Cushings-heilkenni og nýrnahettubælingu (sjá kafla 4.5).

Lifrabólgu C (HCV) veirulyf með beina verkun á veirur: Þegar lifrabólgu C veirulyf með beina verkun á veirur umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 eða sem eru CYP3A4 virkjar/hemlar eru gefin samhliða fosamprenavíri/rítónavíri er gert ráð fyrir breyttri pasmaþéttni lyfjanna vegna hömlunar eða virkunar CYP3A4 ensímvirkni (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Útbrot/viðbrögð í húð

Flestir sjúklingar sem fá væg eða miðlungsmikil útbrot geta haldið áfram að taka Telzir. Viðeigandi andhistamín (t.d. cetirízíndíhýdróklóríð) geta dregið úr kláða og flýtt fyrir því að útbrotin hverfi. Alvarleg og lífshættuleg viðbrögð í húð, þ.á m. Stevens-Johnson-heilkenni, voru skráð hjá innan við 1% sjúklinga sem tóku þátt í klínískri þróun lyfsins. Meðferð með Telzir skal hætt til frambúðar ef um alvarleg útbrot eða miðlungsmikil útbrot ásamt almennum einkennum eða einkennum frá slímhúð er að ræða (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með dreyrasýki

Auknar blæðingar, þ.á m. sjálfkrafa blæðingar í húð (haematoma) og blæðingar í liði hafa verið skráðar hjá sjúklingum með dreyrasýki A og B sem fengið hafa meðferð með próteasahemlum. Hjá sumum sjúklingum var gjöf storkuþáttar VIII nauðsynleg. Í meira en helmingi skráðra tilfella var meðferð með próteasahemlum haldið áfram eða hún hafin að nýju hafi henni verið hætt. Grunur leikur á því að um orsakatengsl sé að ræða, þrátt fyrir að verkunarhátturinn hafi ekki verið skýrður. Því skal upplýsa sjúklinga með dreyrasýki um möguleika á auknum blæðingum.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome):

Hjá HIV-smituðum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu sjúkdómsástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett retróveirulyfjameðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cýtómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *pneumocystis carinii*. Meta skal öll einkenni um bólgu og hefja meðferð þegar þess þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta retróveirulyfjameðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þegar fosamprenavír og rítónavír eru gefin samtímis geta milliverkanir af völdum rítónavírs verið yfirgnæfandi þar sem rítónavír er öflugri CYP3A4-hemill. Því er vísað til nánari upplýsinga um ávísun rítónavírs áður en meðferð með Telzir ásamt rítónavíri er hafin. Rítónavír hamlar einnig CYP2D6 en ekki eins mikið og CYP3A4. Rítónavír örvar CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 og glúkúrónósýl-transferasa.

Að auki eru bæði amprenavír, hið virka umbrotsefni fosamprenavírs, og rítónavír fyrst og fremst umbrotin í lifur fyrir tilstilli CYP3A4. Því geta öll lyf sem annað hvort umbrotna eftir þessu ferli eða hafa áhrif á virkni CYP3A4 haft áhrif á lyfjahvörf amprenavírs og rítónavírs. Á sama hátt getur gjöf fosamprenavírs ásamt rítónavíri haft áhrif á lyfjahvörf annarra lyfja sem umbrotna eftir þessu ferli.

Rannsóknir á milliverkunum hafa aðeins verið gerðar hjá fullorðnum.

Nema að annað sé tekið fram hafa rannsóknir sem tilgreindar eru hér á eftir verið framkvæmdar með ráðlögðum skömmtum af fosamprenavíri/rítónavíri (þ.e. 700/100 mg tvisvar á dag) og milliverkanir voru metnar við jafnvægi þar sem lyfin voru gefin í 10 til 21 dag.

Lyf eftir lyfjaflokkum	Milliverkun Margfeldismeðaltal breytingar (%) (Hugsanlegur verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
RETRÓVEIRULYF		
<i>Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð:</i>		
Efavírenz 600 mg einu sinni á dag	Engin klínískt mikilvæg milliverkun hefur sést.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Nevírapín 200 mg tvisvar á dag	Engin klínískt mikilvæg milliverkun hefur sést.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Etravírín (Rannsókn með 8 sjúklingum)	Amprenavír AUC↑ 69% Amprenavír C _{min} ↑ 77% Amprenavír C _{max} ↑ 62% Etravírín AUC ↔ ^a Etravírín C _{min} ↔ ^a Etravírín C _{max} ↔ ^a ^a Byggt á samanburði við eldri niðurstöður.	Þörf getur verið á minnkun skammta fyrir Telzir (með því að nota mixtúru).
<i>Núkleósíða- /núkleótíðabakritahemlar:</i>		
Abacavír Lamivúdín Zídóvúdín Rannsókn framkvæmd með amprenavíri. Engar milliverkanarannsóknir með fosamprenavíri/rítónavíri.	Ekki er gert ráð fyrir neinum klínískt mikilvægum milliverkunum.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Dídanósín-tuggutafla Engar milliverkanarannsóknir.	Ekki er gert ráð fyrir neinum klínískt mikilvægum milliverkunum.	Engin þörf á aðskilnaði skammta eða skammtaaðlögun (sjá sýrubindandi lyf).
Dídanósín, sýruþolið hylki Engar milliverkanarannsóknir.	Ekki er gert ráð fyrir neinum klínískt mikilvægum milliverkunum.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Tenófóvír 300 mg einu sinni á dag	Engin klínískt mikilvæg milliverkun hefur sést.	Engin þörf á skammtaaðlögun.

<p><i>Próteasahemlar:</i> Samkvæmt nógildandi meðferðarleiðbeiningum er almennt ekki mælt með tvíhliða meðferð með próteasahemlum.</p>		
<p>Lópínavír/rítónavír 400 mg/100 mg tvisvar á dag</p>	<p>Lópínavír: C_{max} ↑ 30% Lópínavír: AUC ↑ 37% Lópínavír: C_{min} ↑ 52%</p> <p>Amprenavír: C_{max} ↓ 58% Amprenavír: AUC ↓ 63% Amprenavír: C_{min} ↓ 65%</p> <p>Lópínavír: C_{max} ↔* Lópínavír: AUC ↔* Lópínavír: C_{min} ↔* * samanborið við lópínavír/rítónavír 400 mg/100 mg tvisvar á dag</p>	<p>Samhliða notkun er ekki ráðlögð.</p>
<p>Lópínavír/rítónavír 533 mg/133 mg tvisvar á dag (Telzir 1400 mg tvisvar á dag)</p>	<p>Amprenavír: C_{max} ↓ 13%* Amprenavír: AUC ↓ 26%* Amprenavír: C_{min} ↓ 42%* * samanborið við fosamprenavír/rítónavír 700 mg/100 mg tvisvar á dag (Blönduð CYP3A4-örvun/hömlun, Pgp-örvun)</p>	
<p>Indínavír Saquínavír Nelfínavír Engar milliverkanarannsóknir.</p>		<p>Ekki er hægt að gefa neinar skammtaleiðbeiningar.</p>
<p>Atazanavír 300 mg einu sinni á dag</p>	<p>Atazanavír: C_{max} ↓ 24%* Atazanavír: AUC ↓ 22%* Atazanavír: C_{min} ↔* *samanborið við atazanavír/rítónavír 300 mg/100 mg einu sinni á dag</p> <p>Amprenavír: C_{max} ↔ Amprenavír: AUC ↔ Amprenavír: C_{min} ↔</p>	<p>Engin þörf á skammtaaðlögun.</p>

<i>Samrunahemlar:</i>		
<p>Raltegravír</p> <p>400 mg tvisvar á dag</p>	<p><u>Fastandi ástand</u></p> <p>Amprenavír: C_{max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{min} ↓ 19% (-42%; +13%)</p> <p>Raltegravír: C_{max} ↓ 51% (-75%; -3%) AUC ↓ 55% (-76%; -16%) C_{min} ↓ 36 % (-57%; -3%)</p> <p><u>Með mat</u></p> <p>Amprenavír: C_{max} ↓25% (-41%; -4%) AUC ↓25% (-42%; -3%) C_{min} ↓ 33% (-50%; -10%)</p> <p>Raltegravír: C_{max} ↓56% (-70%; -34%) AUC ↓54% (-66%; -37%) C_{min} ↓ 54 % (-74%; -18%)</p>	<p>Ekki er mælt með samhliða notkun. Útsetning og C_{min} hafa reynst marktækt minni fyrir bæði amprenavír og raltegravír (sérstaklega með mat), sem getur leitt til þess að meðferðin bregst veirufræðilega hjá sjúklingum.</p>
<p>Dolutegravír</p> <p>50 mg einu sinni á dag</p>	<p><u>Dolutegravír</u></p> <p>C_{max} ↓ 24% AUC ↓ 35% C_τ ↓ 49%</p> <p>Amprenavír: C_{max} ↔ Amprenavír: AUC ↔ Amprenavír: C_{min} ↔</p>	<p>Á grundvelli upplýsinga úr klínískum gögnum varðandi tengsl milli útsetningar og svörunar er ekki mælt með skammtaáðlögun fyrir fosamprenavír eða dolutegravír. Nauðsynlegt er að gæta varúðar og er nákvæmt eftirlit ráðlagt þegar þessi samsetning er notuð hjá sjúklingum sem eru ónæmir fyrir integrasahemlum.</p>
<i>CCR5-viðtakahemlar</i>		
<p>Maravíroc</p> <p>300 mg tvisvar á dag</p>	<p>Maravíroc: AUC₁₂ ↑ 2,49 Maravíroc: C_{max} ↑ 1,52 Maravíroc: C₁₂ ↑ 4,74</p> <p>Amprenavír: AUC₁₂ ↓ 0,65 Amprenavír: C_{max} ↓ 0,66 Amprenavír: C₁₂ ↓ 0,64</p> <p>Ritónavír AUC₁₂ ↓ 0,66 Ritónavír C_{max} ↓ 0,61 Ritónavír C₁₂ ↔ 0,86</p>	<p>Samhliða notkun er ekki ráðlögð. Veruleg lækkun á C_{min} fyrir amprenavír sem kom fram getur leitt til þess að meðferðin bregst veirufræðilega hjá sjúklingum.</p>
<i>Lyf gegn lifrabólguveiru C</i>		
<p>Telaprevír</p>	<p>Amprenavír ↓</p>	<p>Ekki ráðlögð</p>

<p><i>(lyfjahvarfaupplýsingar fyrir telaprevír úr samantekt á eiginleikum lyfs)</i></p>	<p>AUC 0,53 (0,49-0,58) Cmax 0,65 (0,59-0,70) Cmin 0,44 (0,40-0,50)</p> <p>Telaprevír ↓ AUC 0,68 (0,63-0,72) Cmax 0,67 (0,63-0,71) Cmin 0,70 (0,64-0,77)</p> <p>Verkunarmáti óþekktur</p>	
<p>Boceprevír</p>	<p>Ekki rannsakað. Niðurstöður rannsókna á öðrum HIV-próteasahemlum og boceprevíri benda til að samhliða notkun fosamprenavírs/rítónavírs og boceprevírs geti leitt til þess að þéttni fosamprenavírs og boceprevírs verði undir lækningagildum.</p>	<p>Ekki ráðlögð</p>
<p>Simeprevír Daclatasvír</p>	<p>Ekki rannsakað. Niðurstöður rannsókna á öðrum HIV-próteasahemlum og simeprevíri eða daclatasvíri benda til að samhliða notkun fosamprenavírs/rítónavírs geti aukið útsetningu fyrir simeprevíri eða daclatasvíri í plasma vegna CYP3A4 ensímhömlunar.</p>	<p>Ekki ráðlögð</p>
<p>Paritaprevír (í samsetningu með rítónavíri og ombitasvíri og gefið samhliða dasabuvíri)</p>	<p>Ekki rannsakað. Niðurstöður rannsókna á öðrum HIV-próteasahemlum og paritaprevíri/rítónavíri/ombitasvíri +/- dasabuvírs benda til að samhliða notkun fosamprenavírs/rítónavírs og paritaprevírs/rítónavírs/ombitasvírs +/- dasabuvírs geti aukið útsetningu fyrir paritaprevíri í plasma vegna CYP3A4 ensímhömlunar og stærri skammts rítónavírs.</p>	<p>Frábending (sjá kafla 4.3).</p>

LYF VIÐ HJART-SLÁTTARTRUFLUNUM		
Amíóðarón Bepriðil Quíníðín Flekaínið Própafenón	Amíóðarón: ↑ líklegt Bepriðil: ↑ líklegt Quíníðín: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs) Flekaínið: ↑ líklegt Própafenón: ↑ líklegt (CYP2D6-hömlun vegna rítónavírs)	Frábending (sjá kafla 4.3). Hætta á alvarlegum og/eða lífshættulegum viðbrögðum eins og hjartsláttartruflunum.
ERGOTAFLEIÐUR		
Dihýðróergotamín Ergotamín Ergonóvín Metýlrgonóvín	Dihýðróergotamín: ↑ líklegt Ergonóvín: ↑ líklegt Ergotamín: ↑ líklegt Metýlrgonóvín: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Frábending (sjá kafla 4.3). Hætta á alvarlegum og/eða lífshættulegum viðbrögðum eins og bráðri ergoteitrun, sem einkennist af útæðakrampa og súrefnisþurrð í útlimum og öðrum vefjum.
LYF SEM HRAÐA MAGATÆMINGU		
Císaprið	Císaprið: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Frábending (sjá kafla 4.3). Hætta á alvarlegum og/eða alvarlegum viðbrögðum eins og hjartsláttartruflunum.
ANDHISTAMÍN (HISTAMÍN-H1- VIÐTAKABLOKKAR)		
Astemízól Terfenadín	Astemízól: ↑ líklegt Terfenadín: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Frábending (sjá kafla 4.3). Hætta á alvarlegum og/eða lífshættulegum viðbrögðum eins og hjartsláttartruflunum.
GEDROFSLYF (NEUROLEPTIC)		
Pímózið	Pímózið: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Frábending (sjá kafla 4.3). Hætta á alvarlegum og/eða lífshættulegum viðbrögðum eins og hjartsláttartruflunum.
GEDROFSLYF (ANTIPSYCHOTICS)		
Quetiápín	Þar sem Telzir er CYP3A hemill er búist við að þéttni quetiápíns hækki.	Ekki má nota Telzir samhliða quetiápíni þar sem eiturverkanir tengdar quetiápíni geta aukist. Hækkuð þéttni quetiápíns í

		plasma getur valdið dái.
SÝKING		
<i>Sýklalyf:</i>		
Klaritrómýcín Rannsókn framkvæmd með amprenavíri. Engar milliverkanarannsóknir með fosamprenavíri/rítónavíri.	Klaritrómýcín: Miðlungs ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun)	Notist með varúð.
Erytrómýcín Engar milliverkanarannsóknir.	Erytrómýcín: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Notist með varúð.
<i>Lyf gegn mycobacteriaceae-tegundum:</i>		
Rífabútín 150 mg annan hvern dag	Rífabútín: C_{max} ↓ 14%* Rífabútín: AUC(0-48) ↔* 25-O-desasetýlrífabútín: C_{max} ↑ 6-falt* 25-O-desasetýlrífabútín: AUC(0-48) ↑ 11-falt* *samanborið við rífabútín 300 mg einu sinni á dag Útsetning fyrir amprenavíri helst óbreytt samanborið við eldri niðurstöður. (Blönduð CYP3A4-örvun/hömlun)	Hækkun á 25-O-desasetýlrífabútíni (virku umbrotsefni) getur hugsanlega leitt til aukinna rífabútíntengdra aukaverkana, helst æðahjúpsbólgu. Ráðlagt er að minnka hefðbundinn rífabútínskammt um 75 % (þ.e. í 150 mg annan hvern dag). Frekari minnkun skammta getur reynst nauðsynleg (sjá kafla 4.4).
Rífampicín 600 mg einu sinni á dag (Amprenavír án rítónavírs) Engar milliverkanarannsóknir með fosamprenavíri/rítónavíri	Amprenavír: AUC ↓ 82% Marktækt ↓ amprenavír líklegt (CYP3A4-örvun vegna rífampicíns)	Frábending (sjá kafla 4.3). Minnkun á AUC fyrir amprenavír getur leitt til þess að meðferðin bregst veirufræðilega og ónæmi myndast. Við tilraunir til að vinna upp á móti minnkaðri útsetningu, með því að stækka skammta annarra próteasahemla með rítónavíri, kom í ljós há tíðni viðbragða í lifur.
<i>Sveppalyf:</i>		
Ketókónazól 200 mg einu sinni á dag í fjóra daga	Ketókónazól: C_{max} ↑ 25% Ketókónazól: AUC ↑ 2,69-falt	Stórir skammtar (> 200 mg/dag) af ketókónazóli eða ítrakónazóli

<p>Ítrakónazól</p> <p>Engar milliverkanarannsóknir.</p>	<p>Amprenavír: C_{\max} \leftrightarrow</p> <p>Amprenavír: AUC \leftrightarrow</p> <p>Amprenavír: C_{\min} \leftrightarrow</p> <p>Ítrakónazól: \uparrow líklegt</p> <p>(CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)</p>	<p>eru ekki ráðlagðir.</p>
--	---	----------------------------

SÝRUBINDANDI LYF, HISTAMÍN-H₂- VIÐTAKABLOKKAR OG PRÓTÓNUPUMPUHEMLAR		
<p>Stakur 30 ml skammtur af sýrubindandi mixtúru (samsvarandi 3,6 grömmum af álhýdroxíði og 1,8 grammi af magnesíumhýdroxíði)</p> <p>(Telzir 1400 mg stakur skammtur)</p> <p>Ranitidín 300 mg stakur skammtur</p> <p>(Telzir 1400 mg stakur skammtur)</p> <p>Esómeprazol 20 mg einu sinni á dag</p>	<p>Amprenavír: C_{max} ↓ 35%</p> <p>Amprenavír: AUC ↓ 18%</p> <p>Amprenavír: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavír: C_{max} ↓ 51%</p> <p>Amprenavír: AUC ↓ 30%</p> <p>Amprenavír: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavír C_{max} ↔</p> <p>Amprenavír AUC ↔</p> <p>Amprenavír C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>(Hækkun á sýrustigi (pH) í maga)</p>	<p>Engin þörf á skammtaaðlögun með sýrubindandi lyfjum, prótónupumpuhæmlum eða histamín-H₂-viðtakablokkum.</p>
KRAMPASTILLANDI LYF		
<p>Fenýtóín 300 mg einu sinni á dag</p>	<p>Fenýtóín: C_{max} ↓ 20%</p> <p>Fenýtóín: AUC ↓ 22%</p> <p>Fenýtóín: C_{min} ↓ 29%</p> <p>(Væg örvun á CYP3A4 vegna fosamprenavírs/rítónavírs)</p> <p>Amprenavír: C_{max} ↔</p> <p>Amprenavír: AUC ↑ 20%</p> <p>Amprenavír: C_{min} ↑ 19%</p>	<p>Ráðlagt er að fylgst sé með plasmabéttni fenýtóíns og fenýtóínskammturinn aukinn eftir því sem þörf krefur.</p>
<p>Fenóbarbital Karbamazepín</p> <p>Engar milliverkanarannsóknir.</p>	<p>Amprenavír: ↓ líklegt</p> <p>(Væg CYP3A4-örvun)</p>	<p>Notist með varúð (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Lídokaín (almenn útsetning)</p> <p>Engar milliverkanarannsóknir.</p>	<p>Lídokaín: ↑ líklegt</p> <p>(CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)</p>	<p>Samhliða notkun er ekki ráðlögð. Slíkt gæti valdið alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Halófantrín</p> <p>Engar milliverkanarannsóknir.</p>	<p>Halófantrín: ↑ líklegt</p> <p>(CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)</p>	<p>Samhliða notkun er ekki ráðlögð. Slíkt gæti valdið alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4.4).</p>

PDE5-HEMLAR		
Sildenafil Vardenafil Tadalafil Engar milliverkanarannsóknir.	PDE5-hemlar: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Samhliða notkun er ekki ráðlögð. Slíkt gæti valdið auknum aukaverkunum tengdum PDE5-hemlum, m.a. of lágum blóðþrýstingi, sjóntruflunum og sístöðu (sjá lyfjaupplýsingar um PDE5-hemla). Sjúklingar skulu varaðir við þessum hugsanlegu aukaverkunum þegar þeir nota PDE5-hemla samhliða Telzir/rítónavíri (sjá kafla 4.4). Athugið að ekki má gefa Telzir ásamt lágum skömmtum af rítónavíri, samhliða sildenafili sem notað er til meðferðar við lungnaháþrýstingi (sjá kafla 4.3).
STERAR TIL INNÖNDUNAR/Í NEF		
Flútíkasónprópiónat 50 µg í nef 4 sinnum á dag) í 7 daga (Rítónavír 100 mg hylki tvisvar á dag í 7 daga)	Flútíkasónprópiónat: ↑ Innræn kortisólgildi: ↓ 86%. Áhrif mikillar almennrar útsetningar fyrir flútíkasóni á plasmagildi rítónavírs eru óþekkt. Gera má ráð fyrir meiri áhrifum þegar flútíkasónprópiónat er notað til innöndunar. (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Samhliða notkun er ekki ráðlögð nema að væntanlegur ávinningur af meðferðinni vegi þyngra en hættan á almennum barksteraáhrifum (sjá kafla 4.4). Íhuga skal minnkun á skammti sykurstersans og fylgjast grannt með staðbundnum og almennum áhrifum, eða að skipta yfir í sykurtera sem er ekki hvarfefni fyrir CYP3A4 (t.d. beklómetasón). Ef notkun sykurtera er hætt getur þurft að minnka skammtinn smám saman yfir langt tímabil (sjá kafla 4.4).
ALFA-1-ADRENVIRKIR VIÐTAKABLOKKAR		
Alfúzósín	Möguleiki á aukinni þéttni alfúzósíns, sem getur leitt til lágþrýstings. Milliverkunin verður með CYP3A4-hömlun af völdum fosamprenavírs/ rítónavírs.	Ekki má gefa Telzir/rítónavír samhliða alfúzósíni (sjá kafla 4.3).

NÁTTÚRULYF		
Jóhannesarjurt (<i>hypericum perforatum</i>)	Amprenavír ↓ líklegt (CYP3A4-örvun vegna Jóhannesarjurtar)	Náttúruvörur sem innihalda Jóhannesarjurt má ekki nota samhliða Telzir (sjá kafla 4.3) Ef sjúklingur tekur nú þegar Jóhannesarjurt skal athuga amprenavír, rítónavír og HIV-RNA og hætta notkun Jóhannesarjurtar. Blóðþéttni amprenavírs og rítónavírs getur hækkað þegar notkun Jóhannesarjurtar er hætt. Örvunaráhrifin geta varað í a.m.k. 2 vikur eftir að meðferð með Jóhannesarjurt er hætt.
HMG-COA-REDÚKTASAHEMLAR		
Lóvastatín Simvastatín Engar milliverkanarannsóknir.	Lóvastatín: ↑ líklegt Simvastatín: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Frábending (sjá kafla 4.3). Aukin þéttni HMG-CoA-redúktasahemla getur hugsanlega valdið vöðvakvilla, m.a. rákvöðvalýsu. Mælt er með notkun pravastatíns eða flúvastatíns þar sem umbrot þeirra er ekki háð CYP3A4 og ekki er gert ráð fyrir milliverkunum við próteasahemla.
Atorvastatín 10 mg einu sinni á dag í 4 daga	Atorvastatín: C_{max} ↑ 184% Atorvastatín: AUC ↑ 153% Atorvastatín: C_{min} ↑ 73% Amprenavír: C_{max} ↔ Amprenavír: AUC ↔ Amprenavír: C_{min} ↔ (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Ekki skal gefa hærri skammta af atorvastatíni en 20 mg/dag, með nánu eftirliti með tilliti til atorvastatíneitrunar.
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Ciklóspórín Rapamýcín Takrólímus Engar milliverkanarannsóknir.	Ciklóspórín: ↑ líklegt Rapamýcín: ↑ líklegt Takrólímus: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Örar mælingar, til að tryggja lækningalega þéttni ónæmisbælandi lyfja, eru ráðlagðar þar til jafnvægi er náð (sjá kafla 4.4).

BENZÓDÍAZEPÍN		
Mídazólám Engar milliverkanarannsóknir.	Mídazólám: ↑ líklegt (3-4-falt fyrir mídazólám á formi stungulyfs) Byggt á niðurstöðum fyrir aðra próteasahemla er líklegt að plasmabéttni mídazóláms sé talsvert hærrí þegar mídazólám er gefið til inntöku. (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Telzir/rítónavír skal ekki gefið samhliða mídazólámi til inntöku (sjá kafla 4.3) og gæta skal varúðar þegar Telzir/rítónavír er gefið samhliða mídazólámi á formi stungulyfs. Ef Telzir/rítónavír er gefið samhliða mídazólámi á formi stungulyfs skal það gert á gjörgæsludeild eða við sambærilegar aðstæður þar sem nákvæmt klínískt eftirlit og viðeigandi læknishjálpar eru tryggð ef fram koma öndunarbæling og/eða viðvarandi slævandi áhrif. Íhuga skal aðlögun á skömmtum mídazóláms, sérstaklega ef meira en einn skammtur af mídazólámi er gefinn.
ÞRÍHRINGLAGA GEDDEYFÐARLYF		
Desipramín Nortriptylín Engar milliverkanarannsóknir.	Þríhringlaga geðdeyfðarlyf: ↑ líklegt (Væg CYP2D6-hömlun vegna rítónavírs)	Nákvæmt eftirlit með lækningalegri verkun og aukaverkunum þríhringlaga geðdeyfðarlyfja er ráðlagt (sjá kafla 4.4).
ÓPÍÓÍÐ		
Metadón ≤ 200 mg einu sinni á dag	(R-) metadón: C_{max} ↓ 21% (R-) metadón: AUC ↓ 18% (CYP-örvun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Ekki er gert ráð fyrir klínískt mikilvægri lækkun á þéttni (R-) metadóns (virkrar handhverfu). Til öryggis skal fylgst með sjúklingum með tilliti til fráhrarfsheilkenniss.
SEGAVERNARLYF TIL INNTÖKU		
Warfarín Önnur segavarnarlyf til inntöku Engar milliverkanarannsóknir.	Hugsanlega ↓ eða ↑ á segavarnandi áhrifum. (Örvun og/eða hömlun á CYP2C9 vegna rítónavírs)	Mælt er með auknu eftirliti með INR (International Normalized Ratio) (sjá kafla 4.4).

GETNAÐARVARNARLYF TIL INNTÖKU		
Etinýlestradíól 0,035 mg/ noretísterón 0,5 mg einu sinni á dag	Etinýlestradíól: C_{\max} ↓28% Etinýlestradíól: AUC ↓37% Noretísterón: C_{\max} ↓38% Noretísterón: AUC ↓34% Noretísterón: C_{\min} ↓ 26 (CYP3A4-örvun vegna fosamprenavírs/rítónavírs) Amprenavír: C_{\max} ↔* Amprenavír: AUC ↔* Amprenavír: C_{\min} ↔* * samanborið við eldri niðurstöður Rítónavír: C_{\max} ↑63%* Rítónavír: AUC ↑45%* * samanborið við eldri niðurstöður Hjá sumum einstaklingum varð klínískt mikilvæg hækkun á lifrar transamínösum.	Mælt er með því að konur á barneignaraldri noti annars konar getnaðarvarnir, án hormóna (sjá kafla 4.4).
SÉRHÆFÐIR SERÓTÓNÍN- ENDURUPPTÓKUHEMLAR (SSRI)		
Paroxetín 20 mg einu sinni á dag	Paroxetín: C_{\max} ↓ 51% Paroxetín: AUC ↓55% Amprenavír: C_{\max} ↔* Amprenavír: AUC ↔* Amprenavír: C_{\min} ↔* * samanborið við eldri niðurstöður Verkunarháttur óþekktur.	Ráðlagt er að aðlaga paroxetínskammtinn í samræmi við klínískt mat og svörun við þunglyndislyfinu. Hjá sjúklingum sem taka paroxetínskammt sem gefur fullnægjandi verkun og hefja meðferð með Telzir og rítónavíri, skal fylgjast með svörun við þunglyndislyfinu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Almennt gildir þegar ákveðið er að nota retróveirulyf við meðferð á HIV sýkingu á meðgöngu og til þess að draga úr hættu á að HIV-smit berist til barnsins að taka eigi tillit til upplýsinga úr dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3) sem og klínískrar reynslu á meðgöngu.

Takmörkuð klínísk reynsla (innan við 300 þunganir) liggur fyrir um notkun fosamprenavírs á meðgöngu. Amprenavír fer yfir fylgju hjá mönnum.

Í dýrarannsóknnum þar sem blóðþéttni (AUC) amprenavírs var lægri en við meðferðarskammta hjá sjúklingum á meðferð með Telzir, komu fram eiturverkanir á þroska fósturvísis/fósturs (sjá kafla 5.3). Þar sem blóðþéttni var lág í rannsóknnum á eiturverkunum á æxlun, liggja ekki fyrir fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um mögulegar eiturverkanir á þroska fósturvísis/fósturs.

Telzir skal aðeins nota á meðgöngu ef væntanlegur ávinningur réttlætir mögulega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Efni skyld amprenavíri fundust í mjólk hjá rottum, en ekki er vitað hvort amprenavír skilst út í brjóstamjók. Rottungar sem voru útsettir fyrir amprenavíri og fosamprenavíri fyrir og eftir fæðingu urðu fyrir eituráhrifum á þroska (5.3).

Til þess að forðast HIV-smit er ráðlagt að HIV-smitaðar mæður hafi börn sín ekki undir neinum kringumstæðum á brjósti.

Frjósemi

Upplýsingar um áhrif fosamprenavírs á frjósemi hjá mönnum liggja ekki fyrir. Fosamprenavír hefur engin stórvægileg áhrif á frjósemi og æxlun hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif Telzir ásamt rítónavíri á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hafa skal aukaverkanir Telzir í huga þegar hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla er metin (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Aukaverkanir voru svipaðar í öllum rannsóknunum hjá fullorðnum: sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð með retróveirulyfjum áður (APV30002, ESS100732) og þeim sem höfðu fengið próteasahemla áður (tvisvar sinnum á dag, APV30003). Þetta er byggt á niðurstöðum frá alls 864 sjúklingum sem fengu fosamprenavír/rítónavír í þessum þremur rannsóknum.

Algengustu (> 5% fullorðinna í meðferð) aukaverkanirnar, sem tilgreindar voru vegna samsettrar meðferðar með fosamprenavíri/rítónavíri, voru meltingarfæratruflanir (ógleði, niðurgangur, kviðverkir og uppköst) og höfuðverkur. Flestar aukaverkanirnar sem tengdust samsettri meðferð með fosamprenavíri/rítónavíri voru vægar til miðlungsslæmar, komu fljótt fram og takmörkuðu sjaldnast meðferð. Einnig hefur verið greint frá alvarlegri aukaverkunum eins og alvarlegum húðútbrotum og hækkunum á lifrartransamínösum (sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“).

Samantektartafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA-líffæraflokkunarkerfi og heildartíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt.

Tíðniflokkunin á aukaverkununum hér á eftir byggist á klínískum rannsóknum og upplýsingum frá því að lyfið var markaðssett.

Flestar aukaverkanirnar hér á eftir voru skráðar í þremur stórum, klínískum rannsóknum meðal fullorðinna, þar sem aukaverkanirnar voru a.m.k. miðlungsmiklar að styrkleika (gráðu 2 eða meira), komu fyrir hjá að minnsta kosti 1% sjúklinga og orsökuðust, samkvæmt rannsóknaraðilum, af lyfjunum sem notuð voru í rannsóknunum.

Líffærakerfi	Aukaverkanir	Tíðni
<i>Taugakerfi</i>	Höfuðverkur, sundl, náladofi í munni	Algengar
<i>Meltingarfæri</i>	Niðurgangur Lausar hægðir, ógleði, uppköst, kviðverkir	Mjög algengar Algengar
<i>Húð og undirhúð</i>	Stevens Johnson-heilkenni Ofsabjúgur Útbrot (sjá texta undir „útbrot/viðbrögð í húð“)	Mjög sjaldgæfar Sjaldgæfar Algengar
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Þreyta	Algengar
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	Hækkun á kólesteróli í blóði Hækkun á þríglýseríðum í blóði Hækkun á alanínamínótransferasa Hækkun á aspartatamínótransferasa Hækkun á lípasa	Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Útbrot / viðbrögð í húð: Rauð eða upphleypt útbrot, með eða án kláða, geta komið fram meðan á meðferð stendur. Útbrotin hverfa yfirleitt af sjálfu sér án þess að nauðsynlegt sé að hætta meðferð með fosamprenavíri ásamt rítónavíri.

Alvarleg og lífshættuleg tilvik af viðbrögðum í húð, þ.á m. Stevens Johnson-heilkenni, eru mjög sjaldgæf. Meðferð með fosamprenavíri ásamt rítónavíri skal tvímælalaust stöðva ef um er að ræða alvarleg útbrot eða miðlungsmikil útbrot ásamt almennum einkennum eða einkennum frá slímhúð (sjá kafla 4.4).

Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna: Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna (gráðu 3 eða 4), hugsanlega í tengslum við meðferð með fosamprenavíri ásamt rítónavíri, voru skráðar hjá 1% eða fleiri fullorðnum sjúklingum: Hækkun á ALAT (*algeng*), ASAT (*algeng*), sermislípasa (*algeng*) og þríglýseríðum (*algeng*).

Efnaskiptabreytur: Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Rákvöðvalýsa: Aukning á CPK, vöðvaverkir, vöðvabólga og í mjög sjaldgæfum tilvikum rákvöðvalýsa, hafa verið skráð í tengslum við próteasahemla, nánar tiltekið í tengslum við núkleósíðahliðstæður.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome): Hjá HIV-smituðum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy) getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Beindrep: Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar retróveirulyfjameðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Börn / aðrir hópar

Börn og unglingar: Upplýsingar um aukaverkanir hjá börnum og unglungum eru byggðar á samanteknum upplýsingum um öryggi úr tveimur rannsóknum (APV29005 upplýsingar í viku 24 og APV20003 upplýsingar í viku 168 [lokaupplýsingar]) en í þeim fengu 158 HIV-1-smitaðir einstaklingar, 2 til 18 ára, fosamprenavír ásamt rítónavíri með grunnmeðferð með núkleósíðabakritahemlum (sjá kafla 5.1 varðandi upplýsingar um meðferðaráætlanir sem notaðar voru hjá hverjum aldurshópi). 79% þátttakenda fengu meðferð í meira en 48 vikur. Í heildina voru aukaverkanir hjá þessum 158 börnum og unglungum svipaðar þeim sem koma fyrir hjá fullorðnum. Uppköst voru algengari hjá börnum. Lyfjatengdar aukaverkanir voru algengari í APV20003 (57%) þar sem þátttakendur fengu fosamprenavír/rítónavír einu sinni á dag, borið saman við APV29005 (33%) þar sem þátttakendur fengu fosamprenavír/rítónavír tvisvar á dag. Engir nýir áhættuþættir komu fram við greiningu upplýsinga í viku 48 úr rannsóknum APV29005 eða APV20002, þar sem 54 börn á aldrinum 4 vikna til <2 ára fengu fosamprenavír/rítónavír tvisvar á dag ásamt grunnmeðferð með núkleósíðabakritahemlum og 5 einstaklingar fengu aðeins staka skammta af fosamprenavíri með eða án rítónavírs.

Sjúklingar með dreyrasyki: Auknar sjálfkrafa blæðingar hafa verið skráðar hjá sjúklingum með dreyrasyki, sem fá retróveirulyfjameðferð með próteasahemlum (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Mótefni gegn Telzir er ekki þekkt. Ekki er vitað hvort amprenavír skilst út með kviðskilun eða blóðskilun. Ef ofskömmtnun á sér stað skal hafa náð eftirlit með sjúklingnum m.t.t. eiturverkana (sjá kafla 4.8) og veita hefðbundna stuðningsmeðferð eftir því sem nauðsynlegt er.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), próteasahemill, ATC-flokkur: J05AE07

Verkunarháttur

Þau veiruhamlandi áhrif sem sjást með fosamprenavíri *in vitro* stafa af því örlitla magni af amprenavíri sem er til staðar. Amprenavír er samkeppnishemill á HIV-1-próteasa. Amprenavír binst virka setinu á

HIV-1-próteasa og hindrar þannig framleiðslu á gag- og gag-pol-fjölpróteinförstigsefnum veirunnar. Þetta leiðir til myndunar á óþroskuðum veiruhlutum sem ekki valda sýkingu.

Gjöf 700 mg af fosamprenavíri tvisvar á dag ásamt 100 mg af rítónavíri tvisvar á dag leiðir til blóðþéttni amprenavírs (niðurstöður úr rannsókn APV30003 hjá sjúklingum sem hafa áður fengið retróveirulyfjameðferð) sem gefur miðgildið 21,7 (á bilinu 1,19-240) fyrir hlutfallið C_{\min}/IC_{50} og 3,21 (á bilinu 0,26-30,0) fyrir C_{\min}/IC_{95} , að teknu tilliti til próteina.

Veiruhamlandi áhrif *in vitro*

Virgni amprenavírs gegn veirum *in vitro* var metin með bráðum og langvinnum HIV-1 IIIB-sýkingum í móðureitilfrumulnum (lymphoblast) (MT-4, CEM-CCRF, H9) og í eitilfrumum úr blóði. Fyrir amprenavír var 50% heftistyrkur (IC_{50}) á bilinu 0,012 til 0,08 μM í frumum með bráða sýkingu og 0,41 μM hjá frumum með langvinna sýkingu (1 μM = 0,50 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Sambandið á milli *in vitro* virkni amprenavírs gegn HIV-1 og hömlun HIV-1-eftirmyndunar hjá mönnum, hefur ekki verið skilgreint.

Ónæmi

In vivo

a) Sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð með retróveirulyfjum eða próteasahemlum áður

Í þróunarferlum fyrir amprenavír/fosamprenavír hefur verið lagt mat á mismunandi meðferðaráætlanir, með eða án samhliða notkunar rítónavírs. Í þessum meðferðaráætlunum almennt, sýndi greining á sýnum þar sem meðferð hafði brugðist, aðallega fjórar ónæmismyndunarleiðir: V32I+I47V, I50V, I54L/M og I84V. Aðrar stökkbreytingar sem sáust og gætu hugsanlega átt þátt í ónæmismyndun voru: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V og I93L.

Þegar fullorðnir sjúklingar, sem ekki höfðu fengið meðferð með retróveirulyfjum áður, voru meðhöndlaðir með ráðlögðum skömmtum af fosamprenavíri/rítónavíri, sem og við aðra meðferð með próteasahemlum sem efld er með rítónavíri, varð sjaldan vart við þær stökkbreytingar sem lýst er. Í ESS100732 hafði meðferðin brugðist í viku 48 hjá sextán af 434 sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð með retróveirulyfjum áður og fengu fosamprenavír 700 mg/rítónavír 100 mg tvisvar á dag og höfðu 14 einangraðir veiruhópar verið arfgerðargreindir. Þrír af 14 einangruðum veiruhópum voru með stökkbreytingar sem tengdust próteasaónæmi. Ein ónæmisstökkbreyting sjást í hverjum veiruhópnum þriggja: K20K/R, I54I/L eða I93I/L.

Af 81 barni sem ekki hafði fengið meðferð með próteasahemlum áður, sem var meðhöndlað með fosamprenavíri/rítónavíri, hafði meðferðin brugðist skv. skilgreiningu rannsóknaráætlunar hjá 15 börnum eftir 48 vikur í APV29005 og allt að 108 vikur í APV20003. Helstu stökkbreytingar tengdar meðferð eða APV komu fram í veiru sem var einangruð frá 2 sjúklingum. Ónæmismynstur var sambærilegt og hjá fullorðnum.

b) Sjúklingar sem áður hafa fengið meðferð með próteasahemlum

Amprenavír

Í rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með próteasahemlum, PRO30017 (amprenavír 600 mg/rítónavír 100 mg tvisvar á dag í undirrannsóknum A, með 80 sjúklinga og B með 37 sjúklinga), komu eftirfarandi stökkbreytingar fram hjá sjúklingum þar sem meðferðin hafði brugðist: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M og I93L/M.

Fosamprenavír

Í rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með próteasahemlum, APV30003 og framhaldsrannsókninni APV30005 (fosamprenavír 700 mg/rítónavír 100 mg tvisvar á

dag: n=107), komu eftirfarandi stökkbreytingar í ljós yfir 96 vikur hjá sjúklingum þar sem meðferðin hafði brugðist: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V og L90M.

Í barnarannsóknunum APV20003 og APV29005 fengu 77 sjúklingar, sem fengið höfðu meðferð með próteasahemlum áður, meðferð sem byggðist á fosamprenavíri/rítónavíri og hafði meðferðin brugðist skv. skilgreiningu rannsóknaráætlunar hjá 43 börnum eftir 48 vikur í APV29005 og allt að 108 vikur í APV20003. Helstu stökkbreytingar tengdar meðferð eða APV komu fram í veiru sem var einangruð frá 1 sjúklingi í APV29005 og 6 sjúklingum í APV20003. Stökkbreytingarnar voru svipaðar þeim sem sést hafa hjá fullorðnum, sem áður hafa fengið meðferð með próteasahemlum og voru meðhöndlaðir með fosamprenavíri/rítónavíri.

Veiruhemjandi áhrif samkvæmt arfgerðar-/svipgerðarónæmi

Arfgerðarónæmisprófanir

Nota má arfgerðartúlkunarkerfi til að áætla virkni amprenavírs/rítónavírs eða fosamprenavírs/rítónavírs hjá sjúklingum með veirustofna sem ónæmir eru fyrir próteasahemlum. Núgildandi (júlí 2006) algóritmi fyrir fosamprenavír/rítónavír, ANRS AC-11, skilgreinir ónæmi þannig að til staðar séu stökkbreytingarnar V32I+I47A/V, eða I50V eða a.m.k. fjórar stökkbreytingar á meðal: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V og L90M og tengist auknu svipgerðarónæmi gegn fosamprenavíri ásamt rítónavíri sem og minni líkum á veirufræðilegum áhrifum (ónæmi). Ályktanir varðandi þýðingu ákveðinna stökkbreytinga og stökkbreytímynsturs koma til með breytast með viðbótarupplýsingum og er mælt með því að nýjustu túlkunarkerfin séu ávallt notuð til greiningar á niðurstöðum úr ónæmisprófunum.

Svipgerðarónæmisprófanir

Nota má klínískt gilduð svipgerðartúlkunarkerfi, ásamt upplýsingum um arfgerð, til að áætla virkni amprenavírs/rítónavírs eða fosamprenavírs/rítónavírs hjá sjúklingum með veirustofna sem ónæmir eru fyrir próteasahemlum. Greiningarfyrirtæki sem gera ónæmispróf hafa þróað klínísk svipgerðarmörk fyrir fosamprenavír/rítónavír sem nota má til túlkunar á niðurstöðum úr ónæmisprófum.

Klínísk reynsla

Klínísk reynsla í notkun á fosamprenavíri örvuðu með rítónavíri er aðallega byggð á tveimur opnum (open label) rannsóknum, einni hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið retróveirulyfjameðferð áður (rannsókn ESS100732) og einni rannsókn hjá sjúklingum sem höfðu fengið retróveirulyfjameðferð áður (rannsókn APV30003). Í báðum þessum rannsóknum var fosamprenavír/rítónavír borið saman við lópínavír/rítónavír.

Fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður

Í slembaðri opinni rannsókn (ESS100732 - KLEAN), hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið retróveirulyfjameðferð áður, var fosamprenavír (700 mg) gefið tvisvar á dag ásamt lágum skammti af rítónavíri (100 mg) og að auki var abacavír/lamivúdín (600 mg/300 mg) gefið í samsettri töflu einu sinni á dag. Rannsóknin leiddi í ljós sambærilega verkun á 48 vikna tímabili og við gjöf lópínavírs/rítónavírs (400 mg/100 mg) tvisvar á dag í samsettri meðferð með abacavíri/lamivúdíni (600 mg/300 mg einu sinni á dag).

Sýnt var fram á að fosamprenavír ásamt rítónavíri gaf ekki lakari niðurstöður en lópínavír/rítónavír, metið út frá hlutfalli sjúklinga sem náði gildum fyrir HIV-1-RNA í blóðvökva < 400 eintök /ml eftir 48 vikur (meginendapunktur). Við greiningu á tímanum þar til meðferðin brást, hjá ITT(E)-hópnum, var hlutfall sjúklinga, sem náði gildum fyrir HIV-1-RNA í blóðvökva < 400 eintök/ml, 73% í hópnum sem fékk fosamprenavír ásamt rítónavíri borið saman við 71% (317/444) sjúklinga sem fengu lópínavír/rítónavír. 95% öryggismörk fyrir mismuninn voru [-4,84%; 7,05%].

Verkunarniðurstöður eftir undirhópum koma fram í töflunni hér á eftir.

Tafla 1 Verkunarniðurstöður í viku 48 í ESS100732 (sjúklingar sem ekki hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg tvisvar á dag (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg tvisvar á dag (n=444)
ITT-E-hópur Tími þar til meðferð brást	Hlutfall með HIV-1-RNA < 400 eintök/ml	
Allir þátttakendur	72,5%	71,4%
HIV-1-RNA < 100.000 eintök/ml í upphafi	69,5% (n=197)	69,4% (n=209)
HIV-1-RNA ≥ 100.000 eintök/ml í upphafi	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Hlutfall með HIV-1-RNA < 50 eintök/ml	
Allir þátttakendur	66%	65%
HIV-1-RNA < 100.000 eintök/ml í upphafi	67% (n=197)	64% (n=209)
HIV-1-RNA ≥ 100.000 eintök/ml í upphafi	65% (n=237)	66% (n=235)
	Miðgildi breytinga á CD4-frumum frá upphafsgildi (frumur/míkról)	
ITT-E, niðurstöður mælinga	176 (n=323)	191 (n=336)

Eftir að hafa lokið 48 vikna meðferðartímabili voru þátttakendur á rannsóknarsetrum í Evrópu og Kanada gjaldgengir til þátttöku í framhaldsrannsókn að viku 144, á sömu meðferðaráætlun og þeim var slembraðað á í upphafi. Aðeins 22% af upphaflegu þýði KLEAN-rannsóknarinnar var skráð til þátttöku í framhaldsrannsókninni.

Verkunarniðurstöður koma fram í töflunni hér á eftir.

Tafla 2 Verkunarniðurstöður í vikum 96 og 144 í ESS100732 framhaldsrannsókninni (sjúklingar sem ekki hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg tvisvar á dag (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg tvisvar á dag (n=91)
ITT(frh.)-hópur Tími þar til meðferð brást	Hlutfall með HIV-1-RNA < 400 eintök/ml	
Vika 96	93%	87%
Vika 144	83%	70%
	Hlutfall með HIV-1-RNA < 50 eintök/ml	
Vika 96	85%	75%
Vika 144	73%	60%
ITT(frh.), niðurstöður mælinga	Miðgildi breytinga í CD4-frumum frá upphafsgildi (frumur/míkról)	
Vika 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Vika 144	300 (n=87)	335 (n=66)

Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður

Í slembiraðaðri, opinni rannsókn (APV30003) hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með próteasahemlum (tveimur eða færri) sem brást (virological failure), var ekki sýnt fram á að samsett meðferð með fosamprenavíri og rítónavíri (700 / 100 mg tvisvar á dag eða 1400 / 200 mg einu sinni á dag) væri jafn góð eða betri (non-inferior) en meðferð með lópínavíri og rítónavíri m.t.t. veirubælingar, metið út frá meðalgildum á AUC að frádrægnum upphafsgildum (AAUCMB – average area under the curve minus baseline) fyrir HIV-1-RNA í blóðvökva á 48 vikna tímabili (meginendapunkturinn). Niðurstöður voru lópínavír/rítónavír í hag eins og nánar er greint frá hér á eftir.

Hjá öllum sjúklingum í rannsókninni hafði fyrri meðferð með próteasahemlum brugðist (skilgreint sem blóðþéttni HIV-1-RNA sem fór aldrei niður fyrir 1.000 eintök/ml eftir a.m.k. 12 vikur af samfelldri meðferð, eða bæling HIV-1-RNA í upphafi, sem síðan varð aftur \geq 1.000 eintök/ml). Hins vegar voru aðeins 65% sjúklinganna á meðferð sem byggðist á próteasahemlum, þegar þeir byrjuðu í rannsókninni.

Þeir sem tóku þátt í rannsókninni voru aðallega sjúklingar sem höfðu miðlungsmikla reynslu af meðferð með retróveirulyfjum. Miðgildi tímalengdar fyrri meðferðar með núkleósíða / núkleótíða-bakritahemlum var 257 vikur hjá sjúklingum sem fengu fosamprenavír ásamt rítónavíri tvisvar á dag

(79% höfðu ≥ 3 fyrri meðferðir með núkleósíða / núkleótíða-bakritahemlum) og 210 vikur hjá sjúklingum sem fengu lópínavír / rítónavír (64% höfðu ≥ 3 fyrri meðferðir með núkleósíða / núkleótíða-bakritahemlum). Miðgildi tímalengdar fyrri meðferða með próteasahemlum var 149 vikur hjá sjúklingum sem fengu fosamprenavír ásamt rítónavíri tvisvar á dag (49% fengu ≥ 2 fyrri meðferðir með próteasahemlum) og 130 vikur hjá sjúklingum sem fengu lópínavír / rítónavír (40% fengu ≥ 2 fyrri meðferðir með próteasahemlum).

Meðalgildi AAUCMB (\log_{10} c/ml) í ITT (E)-hópnum samkvæmt niðurstöðu mælinga (Observed analysis) eftir 48 vikur (meginendapunktur) og aðrar verkunarniðurstöður í undirhópum koma fram í töflunum hér á eftir:

Tafla 3 Verkunarniðurstöður í viku 48 hjá ITT(E)-hópi í APV30003 (sjúklingar sem hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður)

	FPV/RTV tvisvar á dag (N=107)	LPV/RTV tvisvar á dag (N=103)
Meðalgildi AUC að frádregnu upphafsgildi, niðurstöður mælinga	Meðaltal (n)	Meðaltal (n)
Allir sjúklingar	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000-10.000 eintök/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10.000-100.000 eintök/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100.000 eintök/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV tvisvar á dag miðað við LPV/RTV tvisvar á dag	Meðalgildi AUC að frádregnu upphafsgildi, meðalmunur (97,5% CI)	
Allir sjúklingar	0,244 (-0,047; 0,536)	
1.000-10.000 eintök/ml	-0,104 (-0,550; 0,342)	
>10.000-100.000 eintök/ml	0,216 (-0,213; 0,664)	
>100.000 eintök/ml	1,232 (0,512; 1,952)	

Meðalgildi AUC að frádregnu upphafsgildi, niðurstöður mælinga	Meðaltal (n)	Meðaltal (n)
Allir sjúklingar	-1,53 (105)	-1,76 (103)
CD4-talning <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)
Arfgerðarnæmisstig fyrir kjörmeðferð ¹		
0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Allir sjúklingar, RD=F-greining ²	n (%)	n (%)
Þátttakendur með HIV-1-RNA <50 eintök/ml í plasma	49 (46%)	52 (50%)
Þátttakendur með HIV-1-RNA <400 eintök/ml í plasma	62 (58%)	63 (61%)
Þátttakendur með breytingu frá upphafsgildi HIV-1-RNA í plasma >1 log ₁₀	62 (58%)	71 (69%)
Breyting frá upphafsgildi fyrir CD4-frumur (frumur/míkról)	Miðgildi (n)	Miðgildi (n)
Allir sjúklingar	81 (79)	91 (85)

Lykill: ¹Arfgerðarnæmisstig fyrir kjörmeðferð (genotypic sensitivity score to optimised background). Arfgerðarnæmisstig voru fengin með því að nota viðmiðunarreglur ANRS 2007.

²RD=F (Rebound or Discontinuation = Failure): Afturför eða meðferð hætt = meðferð bregst, sem er greining sem jafngildir tímanum þar til meðferð bregst. FPV/RTV - Fosamprenavír ásamt rítónavíri. LPV/RTV - Lópínavír/rítónavír.

Tafla 4. Meðalgildi AUC að frádregnu upphafsgildi í viku 48, miðað við arfgerðarnæmisstig fyrir kjörmeðferð og ónæmi í upphafi fyrir FPV/RTV

	Vika 48 - Meðalgildi AUC að frádregnu upphafsgildi (n)		
Arfgerðarnæmisstig fyrir kjörmeðferð	Allir þátttakendur	Næmir fyrir FPV/RTV < 4 stökkbreytingar frá kvarða	Ónæmir fyrir FPV/RTV ≥ 4 stökkbreytingar frá kvarða
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)
Allir sjúklingar	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Eins og sýnt er í töflunni hér að ofan, voru aðeins 16 sjúklingar með veiru í upphafi sem var ónæm fyrir FPV/RTV samkvæmt ANRS-kvarða. Gæta þarf varúðar við túlkun upplýsinga frá þessum fáu sem greindir voru nánar í undirhópa í samræmi við arfgerðarnæmisstig.

Fyrirliggjandi niðurstöður eru ófullnægjandi til þess að mæla með notkun fosamprenavírs ásamt rítónavíri hjá sjúklingum, sem hafa þegar fengið mikla meðferð.

Börn og unglingar eldri en sex ára

Lagt hefur verið mat á fosamprenavírtöflur og -mixtúru, ásamt rítónavíri, í samsettri meðferð með núkleósíða-/núkleótíðabakritahemlum, hjá börnum og unglingum, bæði hjá þeim sem hafa fengið meðferð með próteasahemlum áður og þeim sem ekki hafa fengið slíka meðferð. Ávinningurinn fyrir þennan aldursþóp hefur einkum verið fundinn út í rannsókn APV29005, opinni 48 vikna rannsókn þar sem metin eru lyfjahvörf, öryggi og veiruhamlandi áhrif fosamprenavírs ásamt rítónavíri, við gjöf tvisvar á dag hjá 2 til 18 ára sjúklingum, með eða án reynslu af meðferð með HIV-1 próteasahemlum. Niðurstöður eftir 48 vikna meðferð eru gefnar upp hér á eftir.

Í APV29005 voru skráðir 30 sjúklingar á aldrinum 6-11 ára (þar af fengu flestir fosamprenavír/rítónavír 18/3 mg/kg tvisvar á dag eða töflur samkvæmt meðferðaráætlun fyrir fullorðna) og 40 sjúklingar á aldrinum 12 til 18 ára (þar af fengu flestir töflur samkvæmt meðferðaráætlun fyrir fullorðna).

Tafla 5. Eiginleikar í upphafi og verkunarniðurstöður í viku 48 hjá ITT(E) hópi APV29005

	Sjúklingar 6 til 11 ára N=30	Sjúklingar 12 til 18 ára N=40
Eiginleikar í upphafi		
Fyrri notkun retróvirulyfja/próteasahemla, n (%)		

Engin fyrri meðferð með retróveirulyfjum	2 (7)	14 (35)
Fyrri meðferð með retróveirulyfjum, en ekki próteasahemlum	8 (27)	12 (30)
Fyrri meðferð með próteasahemlum	20 (67)	14 (35)
Miðgildi meðferðarlengdar með retróveirulyfjum, vikur		
Núkleósíða-/núkleótíðabakritahemlar	386	409
Próteasahemlar	253	209
Miðgildi HIV-1 RNA log ₁₀ eintök/ml í plasma	4,6 (n=29)	4,7
>100.000 eintök/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Miðgildi CD4 frumna/μl	470	250
CD4 fjöldi < 350 frumur/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Verkunarniðurstöður		
Sjúklingar með HIV-1 RNA <400 eintök/ml í plasma, yfirlitsgreining (snapshot analysis)	16 (53%)	25 (63%)
Miðgildi breytinga á fjölda CD4 frumna frá upphafi (frumur/μl), niðurstöður mælinga	210 (n=21)	140 (n=35)

Þessar niðurstöður voru studdar frekar af stuðningsrannsókn APV20003; hins vegar var skömmtunin ekki eins og í rannsókn APV29005.

5.2 Lyfjahlvörf

Eftir inntöku umbreytist fosamprenavír hratt og nánast alveg, með hýdrólýsu, yfir í amprenavír og ólífrænt fosfat áður en það fer út í blóðrásina. Umbreyting fosamprenavírs yfir í amprenavír virðist fyrst og fremst eiga sé stað í þekjuvef meltingarvegarins.

Lyfjahlvörf amprenavírs eftir samhliða gjöf Telzir ásamt rítónavíri hafa verið metin hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og HIV-smituðum sjúklingum. Enginn verulegur munur var á lyfjahlvörfum hjá þessum hópum.

Gjöf Telzir taflna og mixtúru, á fastandi maga, leiddi til samsvarandi AUC_∞-gilda fyrir amprenavír í blóði, en Telzir mixtúra gaf 14% hærra C_{max} en töflur.

Frásög

Eftir einn skammt af fosamprenavíri næst hámarksþéttni amprenavírs í blóði u.þ.b. 2 klukkustundum eftir inntöku. AUC-gildi fosamprenavírs eru yfirleitt innan við 1% af AUC-gildum amprenavírs. Raunaðgengi (absolute bioavailability) fosamprenavírs hjá mönnum hefur ekki verið staðfest.

Eftir endurtekna samsvarandi skammta af fosamprenavíri og amprenavíri til inntöku, voru AUC-gildi amprenavírs sambærileg. Hins vegar voru C_{max}-gildi fosamprenavírs u.þ.b. 30% lægri og C_{min}-gildi þess u.þ.b. 28% hærri.

Gjöf rítónavírs samhliða fosamprenavíri u.þ.b. tvöfaldar AUC í plasma og fjór- til sexfaldar C_{τ,ss} fyrir amprenavír samanborið við gildi sem fást þegar fosamprenavír er gefið eitt sér.

Eftir endurtekna skammta af 700 mg af fosamprenavíri til inntöku ásamt 100 mg af rítónavíri tvisvar á dag frásogaðist amprenavír hratt og var rúmfræðilegt meðaltal hámarksblóðþéttni amprenavírs (95% CI) við jafnvægi (C_{max}) 6,08 (5,38-6,86) μg/ml, sem náðist u.þ.b. 1,5 (0,75-5,0) klukkustundum eftir inntöku (t_{max}). Lágmarksblóðþéttni (C_{min}) amprenavírs við jafnvægi var að meðaltali 2,12 (1,77-2,54) μg/ml og AUC_{0-tau} var 39,6 (34,5-45,3) klst.μg/ml.

Inntaka fosamprenavírtaflna eftir máltíð (staðlaða fituríka máltíð: 967 kcal, 67 g fita, 33 g prótein, 58 g kolvetni) hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf amprenavírs í blóði (C_{max}, T_{max} og AUC_{0-∞}) í samanburði við inntöku á fastandi maga. Telzir töflur má taka án tillits til máltíða.

Inntaka amprenavírs samtímis greipaldinsafa hafði ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf amprenavírs í blóði.

Dreifing

Sýnilegt dreifingarrúmmál amprenavírs eftir inntöku Telzir er u.þ.b. 430 l (6 l/kg miðað við 70 kg líkamsþyngd), sem bendir til mikils dreifingarrúmmáls og þess að amprenavír dreifist greiðlega út í vefi úr blóðrásinni. Þetta gildi minnkar um u.þ.b. 40% þegar Telzir er gefið samhliða rítónavíri, að öllum líkindum vegna aukins aðgengis amprenavírs.

Í *in vitro* rannsóknum er próteinbinding amprenavírs u.þ.b. 90%. Það er bundið alfa-1-acid glýkópróteini (AAG) og albúmíni, en hefur meiri sækni í AAG. Sýnt hefur verið fram á að þéttni AAG lækkar meðan á retróveirulyfjameðferð stendur. Þessi breyting dregur úr heildarþéttni virks efnis í blóði. Hins vegar er magn óbundis amprenavírs, sem er virki hlutinn, líklega óbreytt.

Það magn amprenavírs sem fer yfir blóð-heilaþröskuld hjá mönnum er hverfandi. Amprenavír virðist fara yfir í sæði, en styrkur þess í sæði er minni en í blóði.

Umbrot

Fosamprenavír umbreytist hratt og nánast alveg, með hýdrólýsu, yfir í amprenavír og ólífrænt fosfat þegar það frásogast um þekju meltingarvegarins eftir inntöku. Amprenavír umbrotnar aðallega í lifur og innan við 1% útskiljast óbreytt í þvagi. Umbrot verða fyrst og fremst fyrir tilstilli cýtókróm P450 3A4-ensímsins. Rítónavír hamlar umbrotum amprenavírs, með hömlun á CYP3A4, en það leiðir til aukinnar blóðþéttni amprenavírs. Að auki er amprenavír einnig hemill á CYP3A4-ensímið, þó að minna leyti en rítónavír. Því skal nota lyf sem örva, hamla eða eru hvarfefni CYP3A4 með varúð þegar þau eru notuð samhliða Telzir ásamt rítónavíri (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Brotthvarf

Eftir inntöku Telzir er helmingunartími amprenavírs 7,7 klukkustundir. Þegar Telzir er gefið samhliða rítónavíri eykst helmingunartími amprenavírs í 15-23 klukkustundir.

Brotthvarf amprenavírs verður fyrst og fremst með umbrotum í lifur, innan við 1% útskilst óbreytt í þvagi, en amprenavír greinist ekki í saur. Um það bil 14% af þeim amprenavírskammti sem tekinn er inn útskilst sem umbrotsefni amprenavírs í þvagi og u.þ.b. 75% sem umbrotsefni í saur.

Ákveðnir hópar

Börn

Í klínískri rannsókn á lyfjahvörfum fosamprenavírs hjá börnum, fengu átta þátttakendur á aldrinum 12 til 18 ára hefðbundinn skammt af fosamprenavírtöflum fyrir fullorðna, 700 mg tvisvar á dag (ásamt rítónavíri 100 mg tvisvar á dag). Í samanburði við eldri niðurstöður fyrir fullorðna sem fengu fosamprenavír/rítónavír, 700/100 mg tvisvar á dag, voru 12 til 18 ára þátttakendur með 20% lægri gildi fyrir AUC(0-24) fyrir amprenavír í plasma, 23% lægri C_{max} og 20% lægri C_{min} . Börn á aldrinum 6 til 11 ára (n=9) sem fengu fosamprenavír/rítónavír, 18/3 mg/kg tvisvar á dag, voru með 26% hærri gildi fyrir AUC(0-24) og svipuð gildi fyrir C_{max} og C_{min} , í samanburði við eldri niðurstöður fyrir fullorðna sem fengu fosamprenavír/rítónavír, 700/100 mg tvisvar á dag.

APV20002 er 48 vikna, opin rannsókn í fasa II, hönnuð til að meta lyfjahvörf, öryggi, þol og veiruhamlandi áhrif fosamprenavírs, með eða án rítónavírs, hjá börnum á aldrinum 4 vikna til <2 ára. Í samanburði við eldri niðurstöður fyrir fullorðna, sem fengu fosamprenavír/rítónavír, 700/100 mg tvisvar á dag, sýndi undirhópur með 5 börnum á aldrinum 6 til <24 mánaða sem fengu fosamprenavír/rítónavír 45/7 mg tvisvar á dag, að þrátt fyrir u.þ.b. 5-falda hækkun á skömmtum fosamprenavírs og rítónavírs, miðað við mg/kg, var AUC(0-τ) fyrir amprenavír í plasma u.þ.b. 48%

lægra, C_{max} 26% lægra og C_t 29% lægra hjá börnunum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammtastærðir fyrir mjög ung börn (<2 ára) og Telzir ásamt rítónavíri er ekki ætlað þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Lyfjahlvörf fosamprenavírs samhliða rítónavíri hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir sérstaklega. Innan við 1% af meðferðarskammti amprenavírs útskilst óbreytt í þvagi. Nýrnaúthreinsun rítónavírs er einnig hverfandi og því ættu áhrif skertrar nýrnastarfsemi á útskilnað amprenavírs og rítónavírs að vera í lágmarki.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá mönnum umbreytist fosamprenavír yfir í amprenavír. Brotthvarf amprenavírs og rítónavírs verður fyrst og fremst með umbrotum í lifur.

Lyfjahlvörf amprenavírs í plasma voru metin í 14 daga rannsókn, með endurteknum skömmtum, hjá HIV-1-smituðum fullorðnum einstaklingum, með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi, sem fengu fosamprenavír ásamt rítónavíri, í samanburði við paraðan viðmiðunarhóp með eðlilega lifrarstarfsemi.

Hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi 5-6), leiddi skömmun á 700 mg af fosamprenavíri, tvisvar á dag, með lægri skammtatíðni fyrir rítónavír, 100 mg einu sinni á dag, til vægrar hækkunar á C_{max} fyrir amprenavír í plasma (17%), vægrar hækkunar á AUC(0-12) fyrir amprenavír í plasma (22%), sambærilegra gilda fyrir heildarmagn amprenavírs í plasma eftir 12 klukkustundir (C_{12}) og u.þ.b. 117% hærri C_{12} -gilda fyrir óbundið amprenavír, í samanburði við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi sem fengu venjulegan skammt af fosamprenavíri/rítónavíri, 700 mg/100 mg tvisvar á dag.

Hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi 7-9), er áætlað að minni skammtur af fosamprenavíri, 450 mg tvisvar á dag, með lægri skammtatíðni fyrir rítónavír, 100 mg einu sinni á dag, leiði til sambærilegs C_{max} og AUC(0-12) fyrir amprenavír í plasma en u.þ.b. 35% lægra heildarmagns fyrir amprenavír í plasma eftir 12 klukkustundir og u.þ.b. 88% hærri C_{12} -gilda fyrir óbundið amprenavír en fást hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi sem fá venjulegan skammt af fosamprenavíri/rítónavíri, 700 mg/100 mg tvisvar á dag. Áætluð útsetning er byggð á framreikningi á niðurstöðum, sem fengust við gjöf 300 mg af fosamprenavíri tvisvar á dag ásamt 100 mg af rítónavíri einu sinni á dag, hjá sjúklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi.

Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi 10-13), gaf minni skammtur af fosamprenavíri, 300 mg tvisvar á dag, ásamt minni skammtatíðni af rítónavíri, 100 mg einu sinni á dag, 19% lægra C_{max} fyrir amprenavír í plasma, 23% lægra AUC(0-12) og 38% lægra C_{12} en sambærileg C_{12} -gildi fyrir óbundið amprenavír í plasma, borið saman við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi sem fengu hefðbundinn skammt af fosamprenavíri ásamt rítónavíri, 700 mg/100 mg tvisvar á dag. Þrátt fyrir minni skammtatíðni af rítónavíri voru einstaklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi með 64% hærri C_{max} fyrir rítónavír, 40% hærri AUC(0-24) fyrir rítónavír og 38% hærri C_{12} fyrir rítónavír, borið saman við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi sem fengu hefðbundna meðferð með fosamprenavíri ásamt rítónavíri, 700 mg/100 mg tvisvar á dag.

Fosamprenavír ásamt rítónavíri þoldist almennt vel hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi og þessi skömmun leiddi til svipaðrar sögu hvað varðar aukaverkanir og rannsóknaniðurstöður og fyrri rannsóknir hjá HIV-1-smituðum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

Meðganga

Lyfjahlvörf amprenavírs (APV) voru rannsökuð hjá konum á meðgöngu sem fengu FPV/RTV 700/100 mg tvisvar á dag á öðrum þriðjungi (n=6) eða síðasta þriðjungi meðgöngu (n=9) og eftir fæðingu. Útsetning fyrir APV var 25-35% minni á meðgöngu. Margfeldismeðaltal APV (95% CI) og C_{tau} gildi voru 1,31 (0,97; 1,77) fyrir annan þriðjung, 1,34 (0,95; 1,89) fyrir síðasta þriðjung og 2,03 (1,46, 2,83) $\mu\text{g/ml}$ eftir fæðingu og innan sömu marka og hjá sjúklingum sem ekki voru þungaðir og voru á sömu meðferð sem inniheldur FPV/RTV.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir voru svipaðar eiturverkunum amprenavírs og komu fram við þéttni amprenavírs í líkamanum sem var lægri en þéttin er hjá mönnum eftir meðferð með fosamprenavíri ásamt rítónavíri við ráðlagða skammta.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum olli fosamprenavír meltingartruflunum (slefi, uppköstum og mjúku til fljótandi hægðum) og áhrifum á lifur (aukinni lifrarþyngd, hækkuðum gildum lifrarensíma í blóði og smásæjum breytingum, þ.á m. lifrarfrumudrepi). Eiturverkanir jukust ekki þegar ung dýr voru meðhöndluð, í samanburði við fullorðin dýr, en niðurstöðurnar gáfu til kynna öflugri skammtasvörun.

Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun hjá rottum hafði fosamprenavír ekki áhrif á frjósemi karldýra. Hjá kvendýrum minnkaði þyngd legs á meðgöngu (0 til 16%) við stóra skammta líklega vegna fækkunar gulbúa og hreiðrunar í legi. Hjá þunguðum rottum og kanínum urðu engin veruleg áhrif á þroska fósturvísis/fósturs. Hins vegar jókst fjöldi fósturláta. Hjá kanínum, var þéttni lyfsins í líkamanum eftir stóra skammta aðeins 0,3-föld sú þéttni sem menn eru útsettir fyrir eftir klíníská hámarksskammta og því hafa eiturverkanir á þroska fósturvísis/fósturs ekki verið fyllilega skilgreindar. Hjá rottuungum sem voru útsettir fyrir fosamprenavíri fyrir og eftir fæðingu kom fram skerðing á líkamlegum og starfrænum þroska, sem og vaxtarskerðing. Færri ungar komust á legg. Auk þess kom fram að þegar ungarnir fóru að maka sig eftir að þeir urðu fullþroskaðir voru bólfestustaðir í hverju goti færri og meðgöngutími var lengdur.

Fosamprenavír hafði hvorki stökkbreytingaráhrif né eiturverkanir á erfðaeftni í röð staðlaðra *in vitro* og *in vivo* rannsókna. Í langtímarannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum fosamprenavírs hjá músum og rottum sást hærri tíðni kirtilæxla í lifur og krabbameina í lifur hjá músum við þéttni sem samsvaraði 0,1- til 0,3-faldri þeirri þéttni sem fæst þegar mönnum eru gefin 700 mg af fosamprenavíri ásamt 100 mg af rítónavíri, tvisvar á dag og aukning í tíðni kirtilæxla í lifur (hepatocellular adenomas) og skjaldkirtli (thyroid follicular cell adenomas) hjá rottum við þéttni sem samsvaraði 0,3- til 0,6-faldri þeirri þéttni sem fæst þegar mönnum eru gefin 700 mg af fosamprenavíri ásamt 100 mg af rítónavíri, tvisvar á dag. Óvíst er hvaða þýðingu þessi uppgötvun á áhrifum á lifur hjá nagdýrum hefur fyrir menn, hins vegar eru engar vísbendingar úr klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins sem benda til að þessar niðurstöður hafi klíníská þýðingu. Við rannsóknir á endurteknum skömmtum af fosamprenavíri hjá rottum komu í ljós áhrif sem bentu til örvunar á lifrarensímum, en það veldur tilhneigingu til æxlismyndunar í skjaldkirtli hjá rottum. Þessi tilhneiging til æxlismyndunar í skjaldkirtli er talin vera tegundarbundin. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er óþekkt. Eingöngu hjá rottum varð aukning í óhóflegri vefjamyndun millifrumna hjá karldýrum, við sem samsvarar 0,5-faldri þéttni hjá mönnum og aukning í legslímukirtilkrabbameinum hjá kvenrottum við sem samsvarar 1,1-faldri þéttni hjá mönnum. Tíðni tilvika tengdum legslímu var aðeins meiri en hjá samanburðarhópi en var þó innan bakgrunnsmarka fyrir kvenrottur. Óljóst er hvaða þýðingu þessi legslímukirtilkrabbamein hafa fyrir konur, hins vegar eru engar vísbendingar úr klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins sem benda til að þessar niðurstöður hafi klíníská þýðingu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi
Natríumkroskarmellósi
Póvídón K30
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða

Filmuhúð töflu:

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Glýserólþríasetat
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

HPDE-glös, með pólýprópýlenloki með barnaöryggi, sem innihalda 60 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/04/282/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. júlí 2004
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. maí 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. HEITI LYFS

Telzir 50 mg/ml mixtúra, dreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 50 mg af fosamprenavíri, sem fosamprenavírkalsíum (samsvarandi um það bil 43 mg af amprenavíri).

Hjálparefni:

Metýlparahýdroxýbensóat (E218)	1,5 mg/ml
Própýlparahýdroxýbensóat (E216)	0,2 mg/ml

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, dreifa

Dreifan er hvít eða beinhvít að lit.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Telzir, ásamt litlum skömmtum af rítónavíri, er ætlað til meðferðar gegn sýkingu af Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) hjá fullorðnum, unglingum og börnum eldri en 6 ára, í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum.

Hjá fullorðnum með miðlungsmikla reynslu af retróveirulyfjum, hefur ekki verið sýnt fram á að Telzir ásamt litlum skömmtum af rítónavíri sé jafnvirkt og lópínavír/rítónavír. Engar samanburðarrannsóknir hafa verið gerðar hjá börnum og unglingum.

Fullnægjandi rannsóknir hafa ekki verið gerðar á notkun Telzir ásamt litlum skömmtum af rítónavíri hjá sjúklingum sem fengið hafa mikla retróveirulyfjameðferð áður.

Hjá sjúklingum sem hafa reynslu af meðferð með próteasahemlum ætti að byggja val á Telzir á einstaklingsbundnum prófunum á veiruónæmi og fyrri meðferð (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Telzir má aðeins gefa ásamt litlum skömmtum af rítónavíri til að auka virkni amprenavírs og í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum. Því er nauðsynlegt er að kynna sér samantekt á eiginleikum rítónavírs áður en meðferð með Telzir er hafin.
--

Meðferð skal hafin af lækni sem hefur reynslu af meðferð HIV-sýkinga.

Fosamprenavír er forlyf amprenavírs og það má ekki gefa samhliða öðrum lyfjum sem innihalda amprenavír.

Leggja skal áherslu á mikilvægi þess að ráðlagðri meðferðaráætlun sé fylgt, við alla sjúklinga.

Gæta skal varúðar ef gefnir eru hærri skammtar af fosamprenavíri með rítónavíri en ráðlagðir eru hér á eftir (sjá kafla 4.4).

Telzir mixtúra er til inntöku.

Hristið flöskuna kröftuglega í 20 sekúndur áður en fyrsti skammturinn er tekinn og í 5 sekúndur fyrir hvern skammt þar á eftir.

Telzir fæst einnig sem 700 mg filmuhúðaðar töflur.

Fullorðnir

Fullorðnir **eiga** að taka mixtúruna **án** matar og á fastandi maga.

Sjá skammtaleiðbeiningar fyrir fullorðna í töflunni hér á eftir.

Börn (frá 6 ára aldri)

Börn **eiga** að taka mixtúruna **með** mat til þess að bæta bragðið og auka meðferðarfylgni (sjá kafla 5.2).

Telzir mixtúra er ráðlagður valkostur fyrir nákvæma skömmtun hjá börnum, sem miðast við líkamsþyngd.

Sjá skammtaleiðbeiningar fyrir börn í töflunni hér á eftir.

Ekki er hægt að veita ráðleggingar varðandi skammtastærðir fyrir börn undir 25 kg að þyngd.

Börn yngri en 6 ára

Notkun Telzir ásamt rítónavíri er ekki ráðlögð hjá börnum yngri en 6 ára vegna ófullnægjandi upplýsinga um lyfjahvörf, öryggi og veiruhamlandi svörun (sjá kafla 5.2).

Skammtaleiðbeiningar fyrir Telzir ásamt rítónavíri

Aldur	Líkamsþyngd	Telzir skammtur (TVISVAR Á DAG)	Rítónavírskammtur (TVISVAR Á DAG)
Fullorðnir (≥18 ára)		Tafla eða mixtúra 700 mg (1 tafla eða 14 ml mixtúra) Mixtúruna á að taka án matar	Hylki eða lausn 100 mg
6-17 ára	≥39 kg	Tafla eða mixtúra 700 mg (1 tafla eða 14 ml mixtúra) Mixtúruna á að taka með mat	Hylki eða lausn 100 mg
	33-38 kg	Mixtúra 18 mg/kg (0,36 ml/kg); að hámarki 700 mg eða 14 ml Mixtúruna á að taka með mat	Hylki eða lausn 100 mg
	25-32 kg	Mixtúra 18 mg/kg (0,36 ml/kg) Mixtúruna á að taka með mat	Lausn 3 mg/kg
	<25 kg	Engar ráðleggingar um skammta	
<6 ára		Ekki ráðlagt	

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Lyfjahlöfing fösamprenavírs hafa ekki verið rannsökuð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.2). Því er ekki hægt að veita ráðleggingar varðandi þennan sjúklingahóp.

Skert nýrnastarfsemi

Aðlögun skammta er ekki talin nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrjarstarfsemi

Fyrir fullorðna með væga skerðingu á lifrjarstarfsemi (Child-Pugh-gildi: 5-6) er ráðlagður skammtur 700 mg af fösamprenavíri tvisvar á dag, ásamt 100 mg af rítónavíri **einu sinni** á dag. Þessi skammtaáðlögun hefur ekki verið metinn í klínískri rannsókn, en áætluð með framreikningi (sjá kafla 5.2).

Fyrir fullorðna með miðlungsmikla skerðingu á lifrjarstarfsemi (Child-Pugh-gildi: 7-9) er ráðlagður skammtur 450 mg af fösamprenavíri (þ.e. 9 ml af Telzir mixtúru) tvisvar á dag, ásamt 100 mg af rítónavíri **einu sinni** á dag.

Hjá fullorðnum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi: 10-15): Gæta skal varúðar við notkun fosamprenavírs og minni skammtar notaðir, 300 mg af fosamprenavíri tvisvar á dag ásamt 100 mg af rítónavíri **einu sinni** á dag.

Þrátt fyrir þessa aðlögun á skömmtum hjá fullorðnum með skerta lifrarstarfsemi gæti þéttni amprenavírs og/eða rítónavírs í plasma hjá sumum sjúklingum með, almennt verið hærra eða lægri en vænta mætti, borið saman við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, vegna meiri breytileika á milli sjúklinga (sjá kafla 5.2) og því er ráðlagt að náð eftirlit sé haft með öryggi og veirufraðilegri svörun.

Þessi sjúklingahópur **á** að taka mixtúruna **án** matar og á fastandi maga.

Ekki er hægt að gefa neinar ráðleggingar um skammta hjá börnum og unglingum með skerta lifrarstarfsemi þar sem engar rannsóknir hafa farið fram hjá þessum aldurshópi.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir fosamprenavíri, amprenavíri eða rítónavíri, eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Telzir má ekki gefa samliða lyfjum með þröngt lækningabil, sem eru hvarfefni fyrir cytókróm P450 3A4 (CYP3A4), s.s. alfúzósín, amíóðarón, astemízól, beprídíl, císapríð, díhýdróergotamín, ergotamín, pímozíð, quetíapín, kínidín, terfenadín, mídazólám til inntöku (um varúð við gjöf mídazóláms á formi stungulyfs, sjá kafla 4.5), tríazólám til inntöku, síldenafíl sem notað er til meðferðar við lungnaháþrýstingi (sjá kafla 4.4 og 4.5 varðandi notkun síldenafíls hjá sjúklingum með stinningarvandamál).

Ekki má gefa parítaprevír samhliða fosamprenavíri/rítónavíri (FPV/RTV) þar sem gert er ráð fyrir aukinni útsetningu fyrir parítaprevíri og þar sem klínískar upplýsingar um mat á umfangi þessarar aukningar liggja ekki fyrir (sjá kafla 4.5).

Telzir má ekki nota samhliða simvastatíni eða lóvastatíni, vegna aukinnar plasmabéttni lóvastatíns og simvastatíns, sem getur aukið hættuna á vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.5).

Telzir ásamt rítónavíri má ekki gefa samhliða lyfjum með þröngt lækningabil sem eru verulega háð umbroti fyrir tilstilli CYP2D6, s.s. flekaíníð og própafenón (sjá kafla 4.5).

Ekki má nota rífampicín samhliða Telzir ásamt litlum skammti af rítónavíri (sjá kafla 4.5).

Náttúrulyf sem innihalda Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) má ekki nota með Telzir vegna hættu á minnkaðri blóðþéttni og minnkuðum klínískum áhrifum amprenavírs (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að veiruhamlandi meðferð með retróveirulyfjum minnki verulega smithættu við kynlíf, er ekki hægt að útiloka að einhver áhætta sé til staðar. Gera skal varúðarráðstafanir til að hindra smit samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

Gera skal sjúklingum ljóst að meðferð með Telzir, eða hvaða önnur meðferð með retróveirulyfjum sem er, lækna ekki HIV-sýkingu og að þeir geta eftir sem áður fengið tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV-sýkingar.

Fosamprenavír inniheldur súlfónamíðhluta. Tilhneiging til krossofnæmis milli lyfja í súlfónamíðflokki og fosamprenavírs er óþekkt. Í grunnrannsóknum (pivotal) á Telzir, hjá sjúklingum sem fengu fosamprenavír ásamt rítónavíri, var ekkert sem benti til aukinnar hættu á útbrotum hjá sjúklingum sem höfðu fengið súlfónamíðofnæmi í samanburði við þá sem ekki höfðu þekkt súlfónamíðofnæmi.

Telzir mixtúra inniheldur própýl- og metýlparahýdroxybensóat. Þessi innihaldsefni geta valdið ofnæmisviðbrögðum hjá sumum einstaklingum. Þessi viðbrögð geta verið seinkuð.

Gjöf 700 mg af Telzir tvisvar á dag samhliða rítónavírskömmtum sem eru stærri en 100 mg tvisvar á dag hefur ekki verið metin klínískt. Notkun stærri skammta af rítónavíri gæti haft áhrif á öryggi notkunar þessarar samsetningar og er því ekki ráðlögð.

Liffrarsjúkdómar

Telzir, ásamt rítónavíri, skal nota með varúð og í minni skömmtum hjá fullorðnum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C, sem eru á samsettri retróveirulyfjameðferð, eru í aukinni hættu á alvarlegum og hugsanlega lífshættulegum aukaverkunum á lifur. Vinsamlegast hafið einnig viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs til hliðsjónar þegar um samhliða retróveirulyfjameðferð gegn lifrabólgu B eða C er að ræða.

Hjá sjúklingum sem hafa skerta lifrarstarfsemi fyrir, þ.á m. langvinna virka lifrabólgu, er aukin tíðni truflana á lifrarstarfsemi meðan á samsettri retróveirulyfjameðferð stendur. Þess vegna ætti að hafa hefðbundið eftirlit með þeim. Ef liffrarsjúkdómur versnar hjá þessum sjúklingum verður að íhuga hlé á meðferð eða hætta meðferð.

Lyf – milliverkanir

Notkun Telzir samhliða halófantríni eða lídókaíni (óstaðbundnu) er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

PDE5-hemlar notaðir til meðferðar við stinningarvandamálum: Notkun Telzir samhliða PDE5-hemlum (t.d. síldenafíli, tadalafíli, vardenafíli) er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Talið er að notkun Telzir ásamt rítónavíri í lágum skömmtum, samhliða þessum lyfjum, muni auka verulega þéttni þeirra og geti valdið aukaverkunum tengdum PDE5-hemlum, svo sem lágþrýstingi, sjóntruflunum og sístöðu (sjá kafla 4.5). Athugið að ekki má gefa Telzir ásamt lágum skömmtum af rítónavíri, samhliða síldenafíli sem notað er til meðferðar við lungnaháþrýstingi (sjá kafla 4.3).

Minnkun rífabútínskammta um a.m.k. 75% er ráðlögð þegar það er gefið samhliða Telzir ásamt rítónavíri. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta enn frekar (sjá kafla 4.5).

Þar sem aukin hættu getur verið á hækkanum á lifrartransamínasa, auk þess sem hormónagildi gætu breyst, við samhliða gjöf fosamprenavírs, rítónavírs og getnaðarvarnarlyfja til inntöku, er mælt með því að konur á barneignaraldri noti annars konar getnaðarvarnir, án hormóna (sjá kafla 4.5). Engar upplýsingar liggja fyrir um samhliða gjöf fosamprenavírs og rítónavírs með estrógenum og/eða prógestógenum þegar um uppbótarmeðferðir með hormónum er að ræða. Verkun og öryggi þessara meðferða, með fosamprenavíri og rítónavíri, hefur ekki verið staðfest.

Krampastillandi lyf (karbamazepín, fenóbarbital) ætti að nota með varúð. Telzir getur haft minni verkun, vegna lækkaðrar blóðþéttni amprenavírs, hjá sjúklingum sem taka það samhliða þessum lyfjum (sjá kafla 4.5).

Mælt er með eftirliti með lækningalegri þéttni ónæmisbælandi lyfja (cýklósporíns, takrólímus og rapamýcíns) þegar þau eru gefin samhliða Telzir (sjá kafla 4.5).

Mælt er með eftirliti með lækningalegri þéttni þríhringlaga geðdeyfðarlyfja (t.d. desipramíns og nortriptylíns) þegar þau eru gefin samhliða Telzir (sjá kafla 4.5).

Þegar warfarín eða önnur segavarnarlyf til inntöku eru gefin samhliða Telzir er mælt með auknu eftirliti með INR (International Normalized Ratio) (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun Telzir með rítónavíri og flútkasóns eða annarra sykurstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur af meðferð vegi þyngra en hættan á almennum barksteraáhrifum, að meðtöldu Cushings-heilkenni og nýrnahettubælingu (sjá kafla 4.5).

Lifrabólgu C (HCV) veirulyf með beina verkun á veirur: Þegar lifrabólgu C veirulyf með beina verkun á veirur umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 eða sem eru CYP3A4 virkjar/hemlar eru gefin samhliða fosamprenavíri/rítónavíri er gert ráð fyrir breyttri pasmaþéttni lyfjanna vegna hömlunar eða virkjunar CYP3A4 ensímvirkni (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Útbrot/viðbrögð í húð

Flestir sjúklingar sem fá væg eða miðlungsmikil útbrot geta haldið áfram að taka Telzir. Viðeigandi andhistamín (t.d. cetirízín/díhýdróklóríð) geta dregið úr kláða og flýtt fyrir því að útbrotin hverfi. Alvarleg og lífshættuleg viðbrögð í húð, þ.á m. Stevens-Johnson-heilkenni, voru skráð hjá innan við 1% sjúklinga sem tóku þátt í klínískri þróun lyfsins. Meðferð með Telzir skal hætt til frambúðar ef um alvarleg útbrot eða miðlungsmikil útbrot ásamt almennum einkennum eða einkennum frá slímhúð er að ræða (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með dreyrasyki

Auknar blæðingar, þ.á m. sjálfkrafa blæðingar í húð (haematoma) og blæðingar í liði hafa verið skráðar hjá sjúklingum með dreyrasyki A og B sem fengið hafa meðferð með próteasahemlum. Hjá sumum sjúklingum var gjöf storkubáttar VIII nauðsynleg. Í meira en helmingi skráðra tilfella var meðferð með próteasahemlum haldið áfram eða hún hafin að nýju hafi henni verið hætt. Grunur leikur á því að um orsakatengsl sé að ræða, þrátt fyrir að verkunarhátturinn hafi ekki verið skýrður. Því skal upplýsa sjúklinga með dreyrasyki um möguleika á auknum blæðingum.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykkrá leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome):

Hjá HIV-smituðum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu sjúkdómsástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett retróveirulyfjameðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cýtómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *pneumocystis carinii*. Meta skal öll einkenni um bólgu og hefja meðferð þegar þess þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta retróveirulyfjameðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þegar fosamprenavír og rítónavír eru gefin samtímis geta milliverkanir af völdum rítónavírs verið yfirgnæfandi þar sem rítónavír er öflugri CYP3A4-hemill. Því er vísað til nánari upplýsinga um ávísun rítónavírs áður en meðferð með Telzir ásamt rítónavíri er hafin. Rítónavír hamlar einnig CYP2D6 en ekki eins mikið og CYP3A4. Rítónavír örvar CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 og glúkúrónósýl-transferasa.

Að auki eru bæði amprenavír, hið virka umbrotsefni fosamprenavírs, og rítónavír fyrst og fremst umbrotin í lifur fyrir tilstilli CYP3A4. Því geta öll lyf sem annað hvort umbrotna eftir þessu ferli eða hafa áhrif á virkni CYP3A4 haft áhrif á lyfjahvörf amprenavírs og rítónavírs. Á sama hátt getur gjöf fosamprenavírs ásamt rítónavíri haft áhrif á lyfjahvörf annarra lyfja sem umbrotna eftir þessu ferli.

Rannsóknir á milliverkunum hafa aðeins verið gerðar hjá fullorðnum.

Nema að annað sé tekið fram hafa rannsóknir sem tilgreindar eru hér á eftir verið framkvæmdar með ráðlögðum skömmtum af fosamprenavíri/rítónavíri (þ.e. 700/100 mg tvisvar á dag) og milliverkanir voru metnar við jafnvægi þar sem lyfin voru gefin í 10 til 21 dag.

Lyf eftir lyfjaflokkum	Milliverkun Margfeldismeðaltal breytingar (%) (Hugsanlegur verkunarháttur)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
RETRÓVEIRULYF		
<i>Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð:</i>		
Efavírenz 600 mg einu sinni á dag	Engin klínískt mikilvæg milliverkun hefur sést.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Nevírapín 200 mg tvisvar á dag	Engin klínískt mikilvæg milliverkun hefur sést.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Etravírín (Rannsókn með 8 sjúklingum)	Amprenavír AUC ↑ 69% Amprenavír C _{min} ↑ 77% Amprenavír C _{max} ↑ 62% Etravírín AUC ↔ ^a Etravírín C _{min} ↔ ^a Etravírín C _{max} ↔ ^a ^a Byggt á samanburði við eldri niðurstöður.	Þörf getur verið á minnkun skammta fyrir Telzir (með því að nota mixtúru).
<i>Núkleósíða- /núkleótíðabakritahemlar:</i>		
Abacavír Lamivúdín Zídóvúdín Rannsókn framkvæmd með amprenavíri.	Ekki er gert ráð fyrir neinum klínískt mikilvægum milliverkunum.	Engin þörf á skammtaaðlögun.

Engar milliverkanarannsóknir með fosamprenavíri/rítónavíri.		
Dídanósín-tuggutafla Engar milliverkanarannsóknir.	Ekki er gert ráð fyrir neinum klínískt mikilvægum milliverkunum.	Engin þörf á aðskilnaði skammta eða skammtaaðlögun (sjá sýrubindandi lyf).
Dídanósín, sýrubólíð hylki Engar milliverkanarannsóknir.	Ekki er gert ráð fyrir neinum klínískt mikilvægum milliverkunum.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
Tenófóvír 300 mg einu sinni á dag	Engin klínískt mikilvæg milliverkun hefur sést.	Engin þörf á skammtaaðlögun.
<i>Próteasahemlar:</i> Samkvæmt núgildandi meðferðarleiðbeiningum er almennt ekki mælt með tvíhliða meðferð með próteasahemlum.		
Lópínavír/rítónavír 400 mg/100 mg tvisvar á dag	Lópínavír: C_{max} ↑ 30% Lópínavír: AUC ↑ 37% Lópínavír: C_{min} ↑ 52% Amprenavír: C_{max} ↓ 58% Amprenavír: AUC ↓ 63% Amprenavír: C_{min} ↓ 65% Lópínavír: C_{max} ↔* Lópínavír: AUC ↔* Lópínavír: C_{min} ↔* * samanborið við lópínavír/rítónavír 400 mg/100 mg tvisvar á dag	Samhliða notkun er ekki ráðlögð.
Lópínavír/rítónavír 533 mg/133 mg tvisvar á dag (Telzir 1400 mg tvisvar á dag)	Amprenavír: C_{max} ↓ 13%* Amprenavír: AUC ↓ 26%* Amprenavír: C_{min} ↓ 42%* * samanborið við fosamprenavír/rítónavír 700 mg/100 mg tvisvar á dag (Blönduð CYP3A4- örvun/hömlun, Pgp-örvun)	
Indínavír Saquínavír Nelfínavír Engar milliverkanarannsóknir.		Ekki er hægt að gefa neinar skammtaleiðbeiningar.
Atazanavír 300 mg einu sinni á dag	Atazanavír: C_{max} ↓ 24%* Atazanavír: AUC ↓ 22%* Atazanavír: C_{min} ↔* *samanborið við atazanavír/rítónavír 300 mg/100 mg einu sinni á dag Amprenavír: C_{max} ↔	Engin þörf á skammtaaðlögun.

	Amprenavír: AUC ↔ Amprenavír: C _{min} ↔	
--	---	--

<i>Samrunahemlar:</i>		
<p>Raltegravír</p> <p>400 mg tvisvar á dag</p>	<p><u>Fastandi ástand</u></p> <p>Amprenavír: C_{max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{min} ↓ 19% (-42%; +13%)</p> <p>Raltegravír: C_{max} ↓ 51% (-75%; -3%) AUC ↓ 55% (-76%; -16%) C_{min} ↓ 36 % (-57%; -3%)</p> <p><u>Með mat</u></p> <p>Amprenavír: C_{max} ↓ 25% (-41%; -4%) AUC ↓ 25% (-42%; -3%) C_{min} ↓ 33% (-50%; -10%)</p> <p>Raltegravír: C_{max} ↓ 56% (-70%; -34%) AUC ↓ 54% (-66%; -37%) C_{min} ↓ 54 % (-74%; -18%)</p>	<p>Ekki er mælt með samhliða notkun. Útsetning og C_{min} hafa reynst marktækt minni fyrir bæði amprenavír og raltegravír (sérstaklega með mat), sem getur leitt til þess að meðferðin bregst veirufræðilega hjá sjúklingum.</p>
<p>Dolutegravír</p> <p>50 mg einu sinni á dag</p>	<p><u>Dolutegravír</u></p> <p>C_{max} ↓ 24% AUC ↓ 35% C_τ ↓ 49%</p> <p>Amprenavír: C_{max} ↔ Amprenavír: AUC ↔ Amprenavír: C_{min} ↔</p>	<p>Á grundvelli upplýsinga úr klínískum gögnum varðandi tengsl milli útsetningar og svörunar er ekki mælt með skammtaöðlögum fyrir fosamprenavír eða dolutegravír. Nauðsynlegt er að gæta varúðar og er nákvæmt eftirlit ráðlagt þegar þessi samsetning er notuð hjá sjúklingum sem eru ónæmir fyrir integrasahemlum.</p>
<i>CCR5-viðtakahemlar</i>		
<p>Maravíroc</p> <p>300 mg tvisvar á dag</p>	<p>Maravíroc: AUC₁₂ ↑ 2,49 Maravíroc: C_{max} ↑ 1,52 Maravíroc: C₁₂ ↑ 4,74</p> <p>Amprenavír: AUC₁₂ ↓ 0,65 Amprenavír: C_{max} ↓ 0,66 Amprenavír: C₁₂ ↓ 0,64</p> <p>Rítónavír AUC₁₂ ↓ 0,66 Rítónavír C_{max} ↓ 0,61 Rítónavír C₁₂ ↔ 0,86</p>	<p>Samhliða notkun er ekki ráðlögð. Veruleg lækkun á C_{min} fyrir amprenavír sem kom fram getur leitt til þess að meðferðin bregst veirufræðilega hjá sjúklingum.</p>
<i>Lyf gegn lifrabólguveiru C</i>		
<p>Telaprevír</p>	<p>Amprenavír ↓ AUC 0,53 (0,49-0,58)</p>	<p>Ekki ráðlögð</p>

<p>(lyfjahvarfaupplýsingar fyrir telaprevír úr samantekt á eiginleikum lyfs)</p>	<p>Cmax 0,65 (0,59-0,70) Cmin 0,44 (0,40-0,50)</p> <p>Telaprevír ↓ AUC 0,68 (0,63-0,72) Cmax 0,67 (0,63-0,71) Cmin 0,70 (0,64-0,77)</p> <p>Verkunarmáti óþekktur</p>	
<p>Boceprevír</p>	<p>Ekki rannsakað. Niðurstöður rannsókna á öðrum HIV-próteasahemlum og boceprevíri benda til að samhliða notkun fosamprenavírs/rítónavírs og boceprevírs geti leitt til þess að þéttni fosamprenavírs og boceprevírs verði undir lækningagildum.</p>	<p>Ekki ráðlögð</p>
<p>Simeprevír Daclatasvír</p>	<p>Ekki rannsakað. Niðurstöður rannsókna á öðrum HIV-próteasahemlum og simeprevíri eða daclatasvíri benda til að samhliða notkun fosamprenavírs/rítónavírs geti aukið útsetningu fyrir simeprevíri eða daclatasvíri í plasma vegna CYP3A4 ensímhömlunar.</p>	<p>Ekki ráðlögð</p>
<p>Paritaprevír (í samsetningu með rítónavíri og ombitasvíri og gefið samhliða dasabuvíri)</p>	<p>Ekki rannsakað. Niðurstöður rannsókna á öðrum HIV-próteasahemlum og paritaprevíri/rítónavíri/ombitasvíri +/- dasabuvírs benda til að samhliða notkun fosamprenavírs/rítónavírs og paritaprevírs/rítónavírs/ombitasvírs +/- dasabuvírs geti aukið útsetningu fyrir paritaprevíri í plasma vegna CYP3A4 ensímhömlunar og stærri skammts rítónavírs.</p>	<p>Frábending (sjá kafla 4.3).</p>

LYF VIÐ HJART-SLÁTTARTRUFLUNUM		
Amíóðarón Bepriðil Quíníðín Flekaínið Própafenón	Amíóðarón: ↑ líklegt Bepriðil: ↑ líklegt Quíníðín: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs) Flekaínið: ↑ líklegt Própafenón: ↑ líklegt (CYP2D6-hömlun vegna rítónavírs)	Frábending (sjá kafla 4.3). Hætta á alvarlegum og/eða lífshættulegum viðbrögðum eins og hjartsláttartruflunum.
ERGOTAFLEIÐUR		
Dihýðróergotamín Ergotamín Ergonóvín Metýlrgonóvín	Dihýðróergotamín: ↑ líklegt Ergonóvín: ↑ líklegt Ergotamín: ↑ líklegt Metýlrgonóvín: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Frábending (sjá kafla 4.3). Hætta á alvarlegum og/eða lífshættulegum viðbrögðum eins og bráðri ergoteitrun, sem einkennist af útæðakrampa og súrefnisþurrð í útlimum og öðrum vefjum.
LYF SEM HRAÐA MAGATÆMINGU		
Císaprið	Císaprið: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Frábending (sjá kafla 4.3). Hætta á alvarlegum og/eða alvarlegum viðbrögðum eins og hjartsláttartruflunum.
ANDHISTAMÍN (HISTAMÍN-H1-VIÐTAKABLOKKAR)		
Astemízól Terfenadín	Astemízól: ↑ líklegt Terfenadín: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Frábending (sjá kafla 4.3). Hætta á alvarlegum og/eða lífshættulegum viðbrögðum eins og hjartsláttartruflunum.
GEDROFSLYF		
Pímózíð	Pímózíð: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Frábending (sjá kafla 4.3). Hætta á alvarlegum og/eða lífshættulegum viðbrögðum eins og hjartsláttartruflunum.
GEDROFSLYF (ANTIPSYCHOTICS)		
Quetíapín	Þar sem Telzir er CYP3A hemill er búist við að þéttni quetíapíns hækki.	Ekki má nota Telzir samhliða quetíapíni þar sem eiturverkanir tengdar quetíapíni geta aukist. Hækkuð þéttni quetíapíns í plasma getur valdið dáí.

SÝKING		
<i>Sýklalyf:</i>		
Klaritrómýcín Rannsókn framkvæmd með amprenavíri. Engar milliverkanarannsóknir með fosamprenavíri/rítónavíri.	Klaritrómýcín: Miðlungs ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun)	Notist með varúð.
Erýtrómýcín Engar milliverkanarannsóknir.	Erýtrómýcín: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Notist með varúð.
<i>Lyf gegn mycobacteriaceae-tegundum:</i>		
Rífabútín 150 mg annan hvern dag	Rífabútín: C_{max} ↓ 14%* Rífabútín: AUC(0-48) ↔* 25-O-desasetýlrífabútín: C_{max} ↑ 6-falt* 25-O-desasetýlrífabútín: AUC(0-48) ↑ 11-falt* *samanborið við rífabútín 300 mg einu sinni á dag Útsetning fyrir amprenavíri helst óbreytt samanborið við eldri niðurstöður. (Blönduð CYP3A4-örvun/hömlun)	Hækkun á 25-O-desasetýlrífabútíni (virku umbrotsefni) getur hugsanlega leitt til aukinna rífabútíntengdra aukaverkana, helst æðahjúpsbólgu. Ráðlagt er að minnka hefðbundinn rífabútínskammt um 75 % (þ.e. í 150 mg annan hvern dag). Frekari minnkun skammta getur reynst nauðsynleg (sjá kafla 4.4).
Rífampicín 600 mg einu sinni á dag (Amprenavír án rítónavírs) Engar milliverkanarannsóknir með fosamprenavíri/rítónavíri	Amprenavír: AUC ↓ 82% Marktækt ↓ amprenavír líklegt (CYP3A4-örvun vegna rífampicíns)	Frábending (sjá kafla 4.3.). Minnkun á AUC fyrir amprenavír getur leitt til þess að meðferðin bregst veirufræðilega og ónæmi myndast. Við tilraunir til að vinna upp á móti minnkaðri útsetningu, með því að stækka skammta annarra próteasahemla með rítónavíri, kom í ljós há tíðni viðbragða í lifur.
<i>Sveppalyf:</i>		
Ketókónazól 200 mg einu sinni á dag í fjóra daga	Ketókónazól: C_{max} ↑ 25% Ketókónazól: AUC ↑ 2,69-falt Amprenavír: C_{max} ↔	Stórir skammtar (> 200 mg/dag) af ketókónazóli eða ítrakónazóli eru ekki ráðlagðir.

Ítrakónazól Engar milliverkanarannsóknir.	Amprenavír: AUC ↔ Amprenavír: C _{min} ↔ Ítrakónazól: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	
---	--	--

SÝRUBINDANDI LYF, HISTAMÍN-H₂- VIÐTAKABLOKKAR OG PRÓTÓNUPUMPUHEMLAR		
<p>Stakur 30 ml skammtur af sýrubindandi mixtúru (samsvarandi 3,6 grömmum af álhýdroxíði og 1,8 grammi af magnesíumhýdroxíði)</p> <p>(Telzir 1400 mg stakur skammtur)</p> <p>Ranitidín 300 mg stakur skammtur</p> <p>(Telzir 1400 mg stakur skammtur)</p> <p>Esómeprazol 20 mg einu sinni á dag</p>	<p>Amprenavír: C_{max} ↓ 35%</p> <p>Amprenavír: AUC ↓ 18%</p> <p>Amprenavír: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavír: C_{max} ↓ 51%</p> <p>Amprenavír: AUC ↓ 30%</p> <p>Amprenavír: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavír C_{max} ↔</p> <p>Amprenavír AUC ↔</p> <p>Amprenavír C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>(Hækkun á sýrustigi (pH) í maga)</p>	<p>Engin þörf á skammtaaðlögun með sýrubindandi lyfjum, prótónupumpuhemlum eða histamín-H₂-viðtakablokkum.</p>
KRAMPASTILLANDI LYF		
<p>Fenýtóín 300 mg einu sinni á dag</p>	<p>Fenýtóín: C_{max} ↓ 20%</p> <p>Fenýtóín: AUC ↓ 22%</p> <p>Fenýtóín: C_{min} ↓ 29%</p> <p>(Væg örvun á CYP3A4 vegna fosamprenavírs/rítónavírs)</p> <p>Amprenavír: C_{max} ↔</p> <p>Amprenavír: AUC ↑ 20%</p> <p>Amprenavír: C_{min} ↑ 19%</p>	<p>Ráðlagt er að fylgst sé með plasmabéttni fenýtóíns og fenýtóínskammturinn aukinn eftir því sem þörf krefur.</p>
<p>Fenóbarbital Karbamazepín</p> <p>Engar milliverkanarannsóknir.</p>	<p>Amprenavír: ↓ líklegt</p> <p>(Væg CYP3A4-örvun)</p>	<p>Notist með varúð (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Lídokaín (almenn útsetning)</p> <p>Engar milliverkanarannsóknir.</p>	<p>Lídokaín: ↑ líklegt</p> <p>(CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)</p>	<p>Samhliða notkun er ekki ráðlögð. Slíkt gæti valdið alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Halófantrín</p> <p>Engar milliverkanarannsóknir.</p>	<p>Halófantrín: ↑ líklegt</p> <p>(CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)</p>	<p>Samhliða notkun er ekki ráðlögð. Slíkt gæti valdið alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4.4).</p>

PDE5-HEMLAR		
Sildenafil Vardenafil Tadalafil Engar milliverkanarannsóknir.	PDE5-hemlar: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Samhliða notkun er ekki ráðlögð. Slíkt gæti valdið auknum aukaverkunum tengdum PDE5-hemlum, m.a. of lágum blóðþrýstingi, sjóntruflunum og sístöðu (sjá lyfjaupplýsingar um PDE5-hemla). Sjúklingar skulu varaðir við þessum hugsanlegu aukaverkunum þegar þeir nota PDE5-hemla samhliða Telzir/rítónavíri (sjá kafla 4.4). Athugið að ekki má gefa Telzir ásamt lágum skömmtum af rítónavíri, samhliða síldenafíli sem notað er til meðferðar við lungnaháþrýstingi (sjá kafla 4.3).
STERAR TIL INNÖNDUNAR/Í NEF		
Flútíkasónprópiónat 50 µg í nef 4 sinnum á dag) í 7 daga (Rítónavír 100 mg hylki tvisvar á dag í 7 daga)	Flútíkasónprópiónat: ↑ Innræn kortisólgildi: ↓ 86%. Áhrif mikillar almennrar útsetningar fyrir flútíkasóni á plasmagildi rítónavírs eru óþekkt. Gera má ráð fyrir meiri áhrifum þegar flútíkasónprópiónat er notað til innöndunar. (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Samhliða notkun er ekki ráðlögð nema að væntanlegur ávinningur af meðferðinni vegi þyngra en hættan á almennum barksteraáhrifum (sjá kafla 4.4). Íhuga skal minnkun á skammti sykurstersans og fylgjast grannt með staðbundnum og almennum áhrifum, eða að skipta yfir í sykurstera sem er ekki hvarfefni fyrir CYP3A4 (t.d. beklómetasón). Ef notkun sykurstera er hætt getur þurft að minnka skammtinn smám saman yfir langt tímabil (sjá kafla 4.4).
ALFA-1-ADRENVIRKIR VIÐTAKABLOKKAR		
Alfúzósín	Möguleiki á aukinni þéttni alfúzósíns, sem getur leitt til lágþrýstings. Milliverkunin verður með CYP3A4-hömlun af völdum fosamprenavírs/rítónavírs.	Ekki má gefa Telzir/rítónavír samhliða alfúzósíni (sjá kafla 4.3).

NÁTTÚRULYF		
Jóhannesarjurt (<i>hypericum perforatum</i>)	Amprenavír ↓ líklegt (CYP3A4-örvun vegna Jóhannesarjurtar)	Náttúruvörur sem innihalda Jóhannesarjurt má ekki nota samhliða Telzir (sjá kafla 4.3) Ef sjúklingur tekur nú þegar Jóhannesarjurt skal athuga amprenavír, rítónavír og HIV-RNA og hætta notkun Jóhannesarjurtar. Blóðþéttni amprenavírs og rítónavírs getur hækkað þegar notkun Jóhannesarjurtar er hætt. Örvunaráhrifin geta varað í a.m.k. 2 vikur eftir að meðferð með Jóhannesarjurt er hætt.
HMG-COA-REDÚKTASAHEMLAR		
Lóvastatín Simvastatín Engar milliverkanarannsóknir.	Lóvastatín: ↑ líklegt Simvastatín: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Frábending (sjá kafla 4.3). Aukin þéttni HMG-CoA-redúktasahemla getur hugsanlega valdið vöðvakvilla, m.a. rákvöðvalýsu. Mælt er með notkun pravastatíns eða flúvastatíns þar sem umbrot þeirra er ekki háð CYP3A4 og ekki er gert ráð fyrir milliverkunum við próteasahemla.
Atorvastatín 10 mg einu sinni á dag í 4 daga	Atorvastatín: C _{max} ↑ 184% Atorvastatín: AUC ↑ 153% Atorvastatín: C _{min} ↑ 73% Amprenavír: C _{max} ↔ Amprenavír: AUC ↔ Amprenavír: C _{min} ↔ (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Ekki skal gefa hærri skammta af atorvastatíni en 20 mg/dag, með nánu eftirliti með tilliti til atorvastatíneitrunar.
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Ciklóspórín Rapamýcín Takrólímus Engar milliverkanarannsóknir.	Ciklóspórín: ↑ líklegt Rapamýcín: ↑ líklegt Takrólímus: ↑ líklegt (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Örar mælingar, til að tryggja lækningalega þéttni ónæmisbælandi lyfja, eru ráðlagðar þar til jafnvægi er náð (sjá kafla 4.4).

BENZÓDÍAZEPÍN		
Mídazólami Engar milliverkanarannsóknir.	Mídazólami: ↑ líklegt (3-4-falt fyrir mídazólami á formi stungulyfs) Byggt á niðurstöðum fyrir aðra próteasahemla er líklegt að plasmabéttni mídazólams sé talsvert hærri þegar mídazólami er gefið til inntöku. (CYP3A4-hömlun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Telzir/rítónavír skal ekki gefið samhliða mídazólami til inntöku (sjá kafla 4.3) og gæta skal varúðar þegar Telzir/rítónavír er gefið samhliða mídazólami á formi stungulyfs. Ef Telzir/rítónavír er gefið samhliða mídazólami á formi stungulyfs skal það gert á gjörgæsludeild eða við sambærilegar aðstæður þar sem nákvæmt klínískt eftirlit og viðeigandi læknishjálpar eru tryggð ef fram koma öndunarbæling og/eða viðvarandi slævandi áhrif. Íhuga skal aðlögun á skömmtum mídazólams, sérstaklega ef meira en einn skammtur af mídazólami er gefinn.
ÞRÍHRINGLAGA GEÐDEYFÐARLYF		
Desipramín Nortriptylín Engar milliverkanarannsóknir.	Þríhringlaga geðdeyfðarlyf: ↑ líklegt (Væg CYP2D6-hömlun vegna rítónavírs)	Nákvæmt eftirlit með lækningalegri verku og aukaverkunum þríhringlaga geðdeyfðarlyfja er ráðlagt (sjá kafla 4.4).
ÓPÍÓÍÐ		
Metadón ≤ 200 mg einu sinni á dag	(R-) metadón: C _{max} ↓ 21% (R-) metadón: AUC ↓ 18% (CYP-örvun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)	Ekki er gert ráð fyrir klínískt mikilvægri lækkun á þéttni (R-) metadóns (virkrar handhverfu). Til öryggis skal fylgst með sjúklingum með tilliti til fráhrarfsheilkennis.
SEGAVARNARLYF TIL INNTÖKU		
Warfarín Önnur segavarnarlyf til inntöku Engar milliverkanarannsóknir.	Hugsanlega ↓ eða ↑ á segavarnandi áhrifum. (Örvun og/eða hömlun á CYP2C9 vegna rítónavírs)	Mælt er með auknu eftirliti með INR (International Normalized Ratio) (sjá kafla 4.4).

GETNAÐARVARNARLYF TIL INNTÖKU		
Etínýlestradíól 0,035 mg/ noretísterón 0,5 mg einu sinni á dag	<p>Etínýlestradíól: C_{\max} ↓28% Etínýlestradíól: AUC ↓37%</p> <p>Noretísterón: C_{\max} ↓38% Noretísterón: AUC ↓34% Noretísterón: C_{\min} ↓ 26</p> <p>(CYP3A4-örvun vegna fosamprenavírs/rítónavírs)</p> <p>Amprenavír: C_{\max} ↔* Amprenavír: AUC ↔* Amprenavír: C_{\min} ↔* * samanborið við eldri niðurstöður</p> <p>Rítónavír: C_{\max} ↑63%* Rítónavír: AUC ↑45%* * samanborið við eldri niðurstöður</p> <p>Hjá sumum einstaklingum varð klínískt mikilvæg hækkun á lifrar transamínösum.</p>	Mælt er með því að konur á barneignaraldri noti annars konar getnaðarvarnir, án hormóna (sjá kafla 4.4).
SÉRHÆFÐIR SERÓTÓNÍN- ENDURUPPTÖKUHEMLAR (SSRI)		
Paroxetín 20 mg einu sinni á dag	<p>Paroxetín: C_{\max} ↓ 51% Paroxetín: AUC ↓55%</p> <p>Amprenavír: C_{\max} ↔* Amprenavír: AUC ↔* Amprenavír: C_{\min} ↔* * samanborið við eldri niðurstöður</p> <p>Verkunarháttur óþekktur.</p>	Ráðlagt er að aðlaga paroxetínskammtinn í samræmi við klínískt mat og svörun við þunglyndislyfinu. Hjá sjúklingum sem taka paroxetínskammt sem gefur fullnægjandi verkun og hefja meðferð með Telzir og rítónavíri, skal fylgjast með svörun við þunglyndislyfinu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Almennt gildir þegar ákveðið er að nota retróveirulyf við meðferð á HIV sýkingu á meðgöngu og til þess að draga úr hættu á að HIV-smit berist til barnsins að taka eigi tillit til upplýsinga úr dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3) sem og klínískrar reynslu á meðgöngu.

Takmörkuð klínísk reynsla (innan við 300 þunganir) liggur fyrir um notkun fosamprenavírs á meðgöngu. Amprenavír fer yfir fylgju hjá mönnum.

Í dýrarannsóknnum þar sem blóðþéttni (AUC) amprenavírs var lægri en við meðferðarskammta hjá sjúklingum á meðferð með Telzir, komu fram eiturveirarnir á þroska fósturvísis/fósturs (sjá kafla 5.3).

Þar sem blóðþéttni var lág í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun, liggja ekki fyrir fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um mögulegar eiturverkanir á þroska fósturvísis/fósturs.

Telzir skal aðeins nota á meðgöngu ef væntanlegur ávinningur réttlætir mögulega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Efni skyld amprenavíri fundust í mjólk hjá rottum, en ekki er vitað hvort amprenavír skilst út í brjóstamjólk. Rottuungar sem voru útsettir fyrir amprenavíri og fosamprenavíri fyrir og eftir fæðingu urðu fyrir eituráhrifum á þroska (5.3).

Til þess að forðast HIV-smit er ráðlagt að HIV-smitaðar mæður hafi börn sín ekki undir neinum kringumstæðum á brjósti.

Frjósemi

Upplýsingar um áhrif fosamprenavírs á frjósemi hjá mönnum liggja ekki fyrir. Fosamprenavír hefur engin stórvægileg áhrif á frjósemi og æxlun hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif Telzir ásamt rítónavíri á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hafa skal aukaverkanir Telzir í huga þegar hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla er metin (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Það skal tekið fram að klínískt mat á Telzir mixtúru, dreifu hjá fullorðnum liggur ekki fyrir og eru upplýsingar um aukaverkanir í þessum kafla byggðar á reynslu af notkun Telzir filmuhúðaðra taflna hjá fullorðnum.

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Aukaverkanir voru svipaðar í öllum rannsóknunum hjá fullorðnum: sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð með retróveirulyfjum áður (APV30002, ESS100732) og þeim sem höfðu fengið próteasahemla áður (tvisvar sinnum á dag, APV30003). Þetta er byggt á niðurstöðum frá alls 864 sjúklingum sem fengu fosamprenavír/rítónavír í þessum þremur rannsóknum.

Algengustu (> 5% fullorðinna í meðferð) aukaverkanirnar, sem tilgreindar voru vegna samsettrar meðferðar með fosamprenavíri/rítónavíri, voru meltingarfærtruflanir (ógleði, niðurgangur, kviðverkir og uppköst) og höfuðverkur. Flestar aukaverkanirnar sem tengdust samsettri meðferð með fosamprenavíri/rítónavíri voru vægar til miðlungsslæmar, komu fljótt fram og takmörkuðu sjaldnast meðferð. Einnig hefur verið greint frá alvarlegri aukaverkunum eins og alvarlegum húðútbrotum og hækkunum á lifrartransamínösum (sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“).

Samantektartafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA-líffæraflokkunarkerfi og heildartíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt.

Tíðniflokkunin á aukaverkunum hér á eftir byggist á klínískum rannsóknum og upplýsingum frá því að lyfið var markaðsett.

Flestar aukaverkanirnar hér á eftir voru skráðar í þremur stórum, klínískum rannsóknum meðal fullorðinna, þar sem aukaverkanirnar voru a.m.k. miðlungsmiklar að styrkleika (gráðu 2 eða meira), komu fyrir hjá að minnsta kosti 1% sjúklinga og orsökuðust, samkvæmt rannsóknaraðilum, af lyfjunum sem notuð voru í rannsóknunum.

Líffærakerfi	Aukaverkanir	Tíðni
<i>Taugakerfi</i>	Höfuðverkur, sundl, náladofi í munn	Algengar
<i>Meltingarfæri</i>	Niðurgangur Lausar hægðir, ógleði, uppköst, kviðverkir	Mjög algengar Algengar
<i>Húð og undirhúð</i>	Stevens Johnson-heilkenni Ofsabjúgur Útbrot (sjá texta undir „útbrot/viðbrögð í húð“)	Mjög sjaldgæfar Sjaldgæfar Algengar
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Þreyta	Algengar
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	Hækkun á kólesteróli í blóði Hækkun á þríglýseríðum í blóði Hækkun á alanínamínótransferasa Hækkun á aspartatamínótransferasa Hækkun á lípasa	Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Útbrot / viðbrögð í húð: Rauð eða upphleypt útbrot, með eða án kláða, geta komið fram meðan á meðferð stendur. Útbrotin hverfa yfirleitt af sjálfu sér án þess að nauðsynlegt sé að hætta meðferð með fosamprenavíri ásamt rítónavíri.

Alvarleg og lífshættuleg tilvik af viðbrögðum í húð, þ.á m. Stevens Johnson-heilkenni, eru mjög sjaldgæf. Meðferð með fosamprenavíri ásamt rítónavíri skal tvímælalaust stöðva ef um er að ræða alvarleg útbrot eða miðlungsmikil útbrot ásamt almennum einkennum eða einkennum frá slímhúð (sjá kafla 4.4).

Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna: Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna (gráðu 3 eða 4), hugsanlega í tengslum við meðferð með fosamprenavíri ásamt rítónavíri, voru skráðar hjá 1% eða fleiri fullorðnum sjúklingum:

Hækkun á ALAT (*algeng*), ASAT (*algeng*), sermislípasa (*algeng*) og þríglýseríðum (*algeng*).

Efnaskiptabreytur: Líkamspýngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Rákvöðvalýsa: Aukning á CPK, vöðvaverkir, vöðvabólga og í mjög sjaldgæfum tilvikum rákvöðvalýsa, hafa verið skráð í tengslum við próteasahemla, nánar tiltekið í tengslum við nukleósíðahliðstæður.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome): Hjá HIV-smituðum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy) getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun; tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Beindrep: Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar retróveirulyfjameðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Börn / aðrir hópar

Börn og unglingar: Upplýsingar um aukaverkanir hjá börnum og unglíngum eru byggðar á samanteknum upplýsingum um öryggi úr tveimur rannsóknum (APV29005 upplýsingar í viku 24 og APV20003 upplýsingar í viku 168 [lokaupplýsingar]) en í þeim fengu 126 HIV-1-smitaðir einstaklingar, 2 til 18 ára, fosamprenavír ásamt rítónavíri með grunnmeðferð með nukleósíðabakritahemlum (sjá kafla 5.1 varðandi upplýsingar um meðferðaráætlanir sem notaðar voru hjá hverjum aldurshópi). 79% þátttakenda fengu meðferð í meira en 48 vikur. Í heildina voru aukaverkanir hjá þessum 158 börnum og unglíngum svipaðar þeim sem koma fyrir hjá fullorðnum. Uppköst voru algengari hjá börnum. Lyfjatengdar aukaverkanir voru algengari í APV20003 (57%) þar sem þátttakendur fengu fosamprenavír/rítónavír einu sinni á dag, borið saman við APV29005 (33%) þar sem þátttakendur fengu fosamprenavír/rítónavír tvisvar á dag. Engir nýir áhættuþættir komu fram við greiningu upplýsinga í viku 48 úr rannsóknum APV29005 eða APV20002, þar sem 54 börn á aldrinum 4 vikna til <2 ára fengu fosamprenavír/rítónavír tvisvar á dag ásamt grunnmeðferð með nukleósíðabakritahemlum og 5 einstaklingar fengu aðeins staka skammta af fosamprenavíri með eða án rítónavírs.

Sjúklingar með dreypasýki: Auknar sjálfkrafa blæðingar hafa verið skráðar hjá sjúklingum með dreypasýki, sem fá retróveirulyfjameðferð með próteasahemlum (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Mótefni gegn Telzir er ekki þekkt. Ekki er vitað hvort amprenavír skilst út með kviðskilun eða blóðskilun. Ef ofskömmun á sér stað skal hafa náð eftirlit með sjúklingnum m.t.t. eiturverkana (sjá kafla 4.8) og veita hefðbundna stuðningsmeðferð eftir því sem nauðsynlegt er.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), próteasahemill, ATC-flokkur: J05AE07

Verkunarháttur

Þau veiruhamlandi áhrif sem sjást með fosamprenavíri *in vitro* stafa af því örlitla magni af amprenavíri sem er til staðar. Amprenavír er samkeppnishemill á HIV-1-próteasa. Amprenavír binst virka setinu á HIV-1-próteasa og hindrar þannig framleiðslu á gag- og gag-pol-fjölpróteinförstigsefnum veirunnar. Þetta leiðir til myndunar á óþroskuðum veiruhlutum sem ekki valda sýkingu.

Gjöf 700 mg af fosamprenavíri tvisvar á dag ásamt 100 mg af rítónavíri tvisvar á dag leiðir til blóðþéttni amprenavírs (niðurstöður úr rannsókn APV30003 hjá sjúklingum sem hafa áður fengið retróveirulyfjameðferð) sem gefur miðgildið 21,7 (á bilinu 1,19-240) fyrir hlutfallið C_{\min}/IC_{50} og 3,21 (á bilinu 0,26-30,0) fyrir C_{\min}/IC_{95} , að teknu tilliti til próteina.

Veiruhamlandi áhrif *in vitro*

Virgni amprenavírs gegn veirum *in vitro* var metin með bráðum og langvinnum HIV-1 IIIB-sýkingum í móðureitilfrumulínunum (lymphoblast) (MT-4, CEM-CCRF, H9) og í eitilfrumum úr blóði. Fyrir amprenavír var 50% heftistyrkur (IC_{50}) á bilinu 0,012 til 0,08 μ M í frumum með bráða sýkingu og 0,41 μ M hjá frumum með langvinna sýkingu (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Sambandið á milli *in vitro* virkni amprenavírs gegn HIV-1 og hömlun HIV-1-eftirmyndunar hjá mönnum, hefur ekki verið skilgreint.

Ónæmi

In vivo

a) Sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð með retróveirulyfjum eða próteasahemlum áður

Í þróunarferlum fyrir amprenavír/fosamprenavír hefur verið lagt mat á mismunandi meðferðaráætlanir, með eða án samhliða notkunar rítónavírs. Í þessum meðferðaráætlunum almennt, sýndi greining á sýnum þar sem meðferð hafði brugðist, aðallega fjórar ónæmismyndunarleiðir: V32I+I47V, I50V, I54L/M og I84V. Aðrar stökkbreytingar sem sáust og gætu hugsanlega átt þátt í ónæmismyndun voru: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V og I93L.

Þegar fullorðnir sjúklingar, sem ekki höfðu fengið meðferð með retróveirulyfjum áður, voru meðhöndlaðir með ráðlögðum skömmtum af fosamprenavíri/rítónavíri, sem og við aðra meðferð með próteasahemlum sem efla er með rítónavíri, varð sjaldan vart við þær stökkbreytingar sem lýst er. Í ESS100732 hafði meðferðin brugðist í viku 48 hjá sextán af 434 sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð með retróveirulyfjum áður og fengu fosamprenavír 700 mg/rítónavír 100 mg tvisvar á dag og höfðu 14 einangraðir veiruhópar verið arfgerðargreindir. Þrjú af 14 einangruðum veiruhópum voru með stökkbreytingar sem tengdust próteasaónæmi. Ein ónæmisstökkbreyting sjást í hverjum veiruhópnum þriggja: K20K/R, I54I/L eða I93I/L.

Af 81 barni sem ekki hafði fengið meðferð með próteasahemlum áður, sem var meðhöndlað með fosamprenavíri/rítónavíri, hafði meðferðin brugðist skv. skilgreiningu rannsóknaráætlunar hjá 15 börnum eftir 48 vikur í APV29005 og allt að 108 vikur í APV20003. Helstu stökkbreytingar tengdar meðferð eða APV komu fram í veiru sem var einangruð frá 2 sjúklingum. Ónæmismynstur var sambærilegt og hjá fullorðnum.

b) Sjúklingar sem áður hafa fengið meðferð með próteasahemlum

Amprenavír

Í rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með próteasahemlum, PRO30017 (amprenavír 600 mg/rítónavír 100 mg tvisvar á dag í undirrannsóknum A, með 80 sjúklinga og B með 37 sjúklinga), komu eftirfarandi stökkbreytingar fram hjá sjúklingum þar sem meðferðin hafði brugðist: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M og I93L/M.

Fosamprenavír

Í rannsóknnum hjá fullorðnum sjúklingum sem áður hafa fengið meðferð með próteasahemlum, APV30003 og framhaldsrannsókninni APV30005 (fosamprenavír 700 mg/rítónavír 100 mg tvisvar á dag: n=107), komu eftirfarandi stökkbreytingar í ljós hjá sjúklingum þar sem meðferðin hafði brugðist: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V og L90M.

Í barnarannsóknunum APV20003 og APV29005 fengu 77 sjúklingar, sem fengið höfðu meðferð með próteasahemlum áður, meðferð sem byggðist á fosamprenavíri/rítónavíri og hafði meðferðin brugðist skv. skilgreiningu rannsóknaráætlunar hjá 43 börnum eftir 48 vikur í APV29005 og allt að 108 vikur í APV20003. Helstu stökkbreytingar tengdar meðferð eða APV komu fram í veiru sem var einangruð frá 1 sjúklingi í APV29005 og 6 sjúklingum í APV20003. Stökkbreytingarnar voru svipaðar þeim sem sést hafa hjá fullorðnum, sem áður hafa fengið meðferð með próteasahemlum og voru meðhöndlaðir með fosamprenavíri/rítónavíri.

Veiruhemjandi áhrif samkvæmt arfgerðar-/svipgerðarónæmi

Arfgerðarónæmisprófanir

Nota má arfgerðartúlkunarkerfi til að áætla virkni amprenavírs/rítónavírs eða fosamprenavírs/rítónavírs hjá sjúklingum með veirustofna sem ónæmir eru fyrir próteasahemlum. Núgildandi (júlí 2006) algóritmi fyrir fosamprenavír/rítónavír, ANRS AC-11, skilgreinir ónæmi þannig að til staðar séu stökkbreytingarnar V32I+I47A/V, eða I50V eða a.m.k. fjórar stökkbreytingar á meðal: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V og L90M og tengist auknu svipgerðarónæmi gegn fosamprenavíri ásamt rítónavíri sem og minni líkum á veirufraðilegum áhrifum (ónæmi). Ályktanir varðandi þýðingu ákveðinna stökkbreytinga og stökkbreytimynsturs koma til með breytast með viðbótarupplýsingum og er mælt með því að nýjustu túlkunarkerfin séu ávallt notuð til greiningar á niðurstöðum úr ónæmisprófunum.

Svipgerðarónæmisprófanir

Nota má klínískt gilduð svipgerðartúlkunarkerfi, ásamt upplýsingum um arfgerð, til að áætla virkni amprenavírs/rítónavírs eða fosamprenavírs/rítónavírs hjá sjúklingum með veirustofna sem ónæmir eru fyrir próteasahemlum. Greiningarfyrirtæki sem gera ónæmispróf hafa þróað klínísk svipgerðarmörk fyrir fosamprenavír/rítónavír sem nota má til túlkunar á niðurstöðum úr ónæmisprófum.

Klínísk reynsla

Klínísk reynsla í notkun á fosamprenavíri örvuðu með rítónavíri er aðallega byggð á tveimur opnum (open label) rannsóknum, einni hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið retróveirulyfjameðferð áður (rannsókn ESS100732) og einni rannsókn hjá sjúklingum sem höfðu fengið retróveirulyfjameðferð áður (rannsókn APV30003). Í báðum þessum rannsóknum var fosamprenavír/rítónavír borið saman við lópínavír/rítónavír.

Fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður

Í slembaðri opinni rannsókn (ESS100732 - KLEAN), hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið retróveirulyfjameðferð áður, var fosamprenavír (700 mg) gefið tvisvar á dag ásamt lágum skammti af rítónavíri (100 mg) og að auki var abacavír/lamivúdín (600 mg/300 mg) gefið í samsettri töflu einu sinni á dag. Rannsóknin leiddi í ljós sambærilega verkun á 48 vikna tímabili og við gjöf lópínavírs/rítónavírs (400 mg/100 mg) tvisvar á dag í samsettri meðferð með abacavíri/lamivúdíni (600 mg/300 mg einu sinni á dag).

Sýnt var fram á að fosamprenavír ásamt rítónavíri gaf ekki lakari niðurstöður en lópínavír/rítónavír, metið út frá hlutfalli sjúklinga sem náði gildum fyrir HIV-1-RNA í blóðvökva < 400 eintök /ml eftir 48 vikur (meginendapunktur). Við greiningu á tímanum þar til meðferðin brást, hjá ITT(E)-hópnum, var hlutfall sjúklinga, sem náði gildum fyrir HIV-1-RNA í blóðvökva < 400 eintök/ml, 73% í hópnum

sem fékk fosamprenavír ásamt rítónavíri borið saman við 71% (317/444) sjúklinga sem fengu lópinavír/rítónavír. 95% öryggismörk fyrir mismuninn voru [-4,84%; 7,05%].

Verkunarniðurstöður eftir undirhópum koma fram í töflunni hér á eftir.

Tafla 1 Verkunarniðurstöður í viku 48 í ESS100732 (sjúklingar sem ekki hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg tvisvar á dag (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg tvisvar á dag (n=444)
ITT-E-hópur Tími þar til meðferð brást	Hlutfall með HIV-1-RNA < 400 eintök/ml	
Allir þátttakendur	72,5%	71,4%
HIV-1-RNA < 100.000 eintök/ml í upphafi	69,5% (n=197)	69,4% (n=209)
HIV-1-RNA ≥ 100.000 eintök/ml í upphafi	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Hlutfall með HIV-1-RNA < 50 eintök/ml	
Allir þátttakendur	66%	65%
HIV-1-RNA < 100.000 eintök/ml í upphafi	67% (n=197)	64% (n=209)
HIV-1-RNA ≥ 100.000 eintök/ml í upphafi	65% (n=237)	66% (n=235)
	Miðgildi breytinga á CD4-frumum frá upphafsgildi (frumur/míkról)	
ITT-E, niðurstöður mælinga	176 (n=323)	191 (n=336)

Eftir að hafa lokið 48 vikna meðferðartímabili voru þátttakendur á rannsóknarsetrum í Evrópu og Kanada gjaldgengir til þátttöku í framhaldsrannsókn að viku 144, á sömu meðferðaráætlun og þeim var slembiraðað á í upphafi. Aðeins 22% af upphaflegu þýði KLEAN-rannsóknarinnar var skráð til þátttöku í framhaldsrannsókninni.

Verkunarniðurstöður koma fram í töflunni hér á eftir.

Tafla 2 Verkunarniðurstöður í vikum 96 og 144 í ESS100732 framhaldsrannsókninni (sjúklingar sem ekki hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg tvisvar á dag (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg tvisvar á dag (n=91)
ITT(frh.)-hópur Tími þar til meðferð brást	Hlutfall með HIV-1-RNA < 400 eintök/ml	
Vika 96	93%	87%
Vika 144	83%	70%
	Hlutfall með HIV-1-RNA < 50 eintök/ml	
Vika 96	85%	75%
Vika 144	73%	60%
ITT(frh.), niðurstöður mælinga	Miðgildi breytinga í CD4-frumum frá upphafsgildi (frumur/míkról)	
Vika 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Vika 144	300 (n=87)	335 (n=66)

Fullorðnir sjúklingar sem hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður

Í slembiraðaðri, opinni rannsókn (APV30003) hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með próteasahemlum (tveimur eða færri) sem brást (virological failure), var ekki sýnt fram á að samsett meðferð með fosamprenavíri og rítónavíri (700 / 100 mg tvisvar á dag eða 1400 / 200 mg einu sinni á dag) væri jafn góð eða betri (non-inferior) en meðferð með lópínavíri og rítónavíri m.t.t. veirubælingar, metið út frá meðalgildum AUC að frádregnum upphafsgildum (AAUCMB – average area under the curve minus baseline) fyrir HIV-1 RNA í blóðvökva á 48 vikna tímabili (meginendapunkturinn). Niðurstöður voru lópínavír/rítónavír í hag eins og nánar er greint frá hér á eftir.

Hjá öllum sjúklingum í rannsókninni hafði fyrri meðferð með próteasahemlum brugðist (skilgreint sem blóðþéttni HIV-1 RNA sem fór aldrei niður fyrir 1.000 eintök/ml eftir a.m.k. 12 vikur af samfelldri meðferð, eða bæling HIV-1 RNA í upphafi, sem síðan varð aftur \geq 1.000 eintök/ml). Hins vegar voru aðeins 65% sjúklinganna á meðferð sem byggðist á próteasahemlum, þegar þeir byrjuðu í rannsókninni.

Þeir sem tóku þátt í rannsókninni voru aðallega sjúklingar sem höfðu miðlungsmikla reynslu af meðferð með retróveirulyfjum. Miðgildi tímalengdar fyrri meðferðar með núkleósíða / núkleótíða-bakritahemlum var 257 vikur hjá sjúklingum sem fengu fosamprenavír ásamt rítónavíri tvisvar á dag

(79% höfðu ≥ 3 fyrri meðferðir með nukleósíða / nukleótíða-bakritahemlum) og 210 vikur hjá sjúklingum sem fengu lópínavír / rítónavír (64% höfðu ≥ 3 fyrri meðferðir með nukleósíða / nukleótíða-bakritahemlum). Miðgildi tímalengdar fyrri meðferða með próteasahemlum var 149 vikur hjá sjúklingum sem fengu fosamprenavír ásamt rítónavíri tvisvar á dag (49% fengu ≥ 2 fyrri meðferðir með próteasahemlum) og 130 vikur hjá sjúklingum sem fengu lópínavír / rítónavír (40% fengu ≥ 2 fyrri meðferðir með próteasahemlum).

Meðalgildi AAUCMB (\log_{10} c/ml) í ITT (E)-hópnum samkvæmt niðurstöðu mælinga (Observed analysis) eftir 48 vikur (meginendapunktur) og aðrar verkunarniðurstöður í undirhópum koma fram í töflunum hér á eftir:

Tafla 3 Verkunarniðurstöður í viku 48 hjá ITT(E)-hópi í APV30003 (sjúklingar sem hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður)

	FPV/RTV tvisvar á dag (N=107)	LPV/RTV tvisvar á dag (N=103)
Meðalgildi AUC að frádregnu upphafsgildi, niðurstöður mælinga	Meðaltal (n)	Meðaltal (n)
Allir sjúklingar	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000-10.000 eintök/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10.000-100.000 eintök/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100.000 eintök/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV tvisvar á dag miðað við LPV/RTV tvisvar á dag	Meðalgildi AUC að frádregnu upphafsgildi, meðalmunur (97,5% CI)	
Allir sjúklingar	0,244 (-0,047; 0,536)	
1.000-10.000 eintök /ml	-0,104 (-0,550; 0,342)	
>10.000-100.000 eintök/ml	0,216 (-0,213; 0,664)	
>100.000 eintök/ml	1,232 (0,512; 1,952)	

Meðalgildi AUC að frádregnu upphafsgildi, niðurstöður mælinga	Meðaltal (n)	Meðaltal (n)
Allir sjúklingar	-1,53 (105)	-1,76 (103)
CD4-talning <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)
Arfgerðarnæmisstig fyrir kjörmeðferð ¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Allir sjúklingar, RD=F-greining ²	n (%)	n (%)
Þátttakendur með HIV-1-RNA <50 eintök/ml í plasma	49 (46%)	52 (50%)
Þátttakendur með HIV-1-RNA <400 eintök/ml í plasma	62 (58%)	63 (61%)
Þátttakendur með breytingu frá upphafsgildi HIV-1-RNA í plasma > 1 log ₁₀	62 (58%)	71 (69%)
Breyting frá upphafsgildi fyrir CD4-frumur (frumur/míkról)	Miðgildi (n)	Miðgildi (n)
Allir sjúklingar	81 (79)	91 (85)

Lykill: ¹Arfgerðarnæmisstig fyrir kjörmeðferð (genotypic sensitivity score optimised background). Arfgerðarnæmisstig voru fengin með því að nota viðmiðunarreglur ANRS 2007.

²RD=F (Rebound or Discontinuation = Failure): Afturför eða meðferð hætt = meðferð bregst, sem er

greining sem jafngildir tímanum þar til meðferð bregst. FPV/RTV - Fosamprenavír ásamt rítónavíri. LPV/RTV - Lópínavír/rítónavír.

Tafla 4. Meðalgildi AUC að frádregnu upphafsgildi í viku 48, miðað við arfgerðarnæmisstig fyrir kjörmeðferð og ónæmi í upphafi fyrir FPV/RTV

	Vika 48 - Meðalgildi AUC að frádregnu upphafsgildi (n)		
Arfgerðarnæmisstig fyrir kjörmeðferð	Allir þátttakendur	Næmir fyrir FPV/RTV < 4 stökkbreytingar frá kvarða	Ónæmir fyrir FPV/RTV ≥ 4 stökkbreytingar frá kvarða
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)
Allir sjúklingar	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Eins og sýnt er í töflunni hér að ofan, voru aðeins 16 sjúklingar með veiru í upphafi sem var ónæm fyrir FPV/RTV samkvæmt ANRS-kvarða. Gæta þarf varúðar við túlkun upplýsinga frá þessum fáu sem greindir voru nánar í undirhópa í samræmi við arfgerðarnæmisstig.

Fyrirliggjandi niðurstöður eru ófullnægjandi til þess að mæla með notkun fosamprenavírs ásamt rítónavíri hjá sjúklingum, sem hafa þegar fengið mikla meðferð.

Börn og unglingar eldri en sex ára

Lagt hefur verið mat á fosamprenavírtöflur og -mixtúru, ásamt rítónavíri, í samsettri meðferð með núkleósíða-/núkleótíða-bakritahemlum, hjá börnum og unglingum, bæði hjá þeim sem hafa fengið meðferð með próteasahemlum áður og þeim sem ekki hafa fengið slíka meðferð. Ávinningurinn fyrir þennan aldursþóp hefur einkum verið fundinn út í rannsókn APV29005, opinni 48 vikna rannsókn þar sem metin eru lyfjahvörf, öryggi og veiruhamlandi áhrif fosamprenavírs ásamt rítónavíri, við gjöf tvisvar á dag hjá 2 til 18 ára sjúklingum, með eða án reynslu af meðferð með HIV-1 próteasahemlum. Niðurstöður eftir 48 vikna meðferð eru gefnar upp hér á eftir.

Í APV29005 voru skráðir 30 sjúklingar á aldrinum 6-11 ára (þar af fengu flestir fosamprenavír/rítónavír 18/3 mg/kg tvisvar á dag eða töflur samkvæmt meðferðaráætlun fyrir fullorðna) og 40 sjúklingar á aldrinum 12 til 18 ára (þar af fengu flestir töflur samkvæmt meðferðaráætlun fyrir fullorðna).

Tafla 5. Eiginleikar í upphafi og verkunarniðurstöður í viku 48 hjá ITT(E) hópi APV29005

	Sjúklingar 6 til 11 ára N=30	Sjúklingar 12 til 18 ára N=40
Eiginleikar í upphafi		

Fyrri notkun retróveirulyfja/próteasahemla, n (%)		
Engin fyrri meðferð með retróveirulyfjum	2 (7)	14 (35)
Fyrri meðferð með retróveirulyfjum, en ekki próteasahemlum	8 (27)	12 (30)
Fyrri meðferð með próteasahemlum	20 (67)	14 (35)
Miðgildi meðferðarlengdar með retróveirulyfjum, vikur		
Núkleósíða-/núkleótíðabakritahemlar	386	409
Próteasahemlar	253	209
Miðgildi HIV-1 RNA log ₁₀ eintök/ml í plasma	4,6 (n=29)	4,7
>100.000 eintök/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Miðgildi CD4 frumna/μl	470	250
CD4 fjöldi < 350 frumur/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Verkunarniðurstöður		
Sjúklingar með HIV-1 RNA <400 eintök/ml í plasma, yfirlitsgreining (snapshot analysis)	16 (53%)	25 (63%)
Miðgildi breytinga á fjölda CD4 frumna frá upphafi (frumur/μl), niðurstöður mælinga	210 (n=21)	140 (n=35)

Þessar niðurstöður voru studdar frekar af stuðningsrannsókn APV20003; hins vegar var skömmtunin ekki eins og í rannsókn APV29005.

5.2 Lyfjahlvörf

Eftir inntöku umbreytist fosamprenavír hratt og nánast alveg, með hýdrólýsu, yfir í amprenavír og ólífrænt fosfat áður en það fer út í blóðrásina. Umbreyting fosamprenavírs yfir í amprenavír virðist fyrst og fremst eiga sé stað í þekjuvef meltingarvegarins.

Lyfjahlvörf amprenavírs eftir samhliða gjöf Telzir ásamt rítónavíri hafa verið metin hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og HIV-smituðum sjúklingum. Enginn verulegur munur var á lyfjahlvörfum hjá þessum hópum.

Gjöf Telzir taflna og mixtúru, á fastandi maga, leiddi til samsvarandi AUC_∞-gilda fyrir amprenavír í blóði, en Telzir mixtúra gaf 14% hærra C_{max} en töflur. Hins vegar var ekki hægt að sýna fram á sama aðgengi þegar mixtúran var tekin inn með mat. Því eiga fullorðnir sjúklingar að taka Telzir mixtúru inn **án** matar og á fastandi maga (sjá kafla 4.2).

Frásög

Eftir einn skammt af fosamprenavíri næst hámarkspéttni amprenavírs í blóði u.þ.b. 2 klukkustundum eftir inntöku. AUC-gildi fosamprenavírs eru yfirleitt innan við 1% af AUC-gildum amprenavírs. Raunaðgengi (absolute bioavailability) fosamprenavírs hjá mönnum hefur ekki verið staðfest.

Eftir endurtekna samsvarandi skammta af fosamprenavíri og amprenavíri til inntöku, voru AUC-gildi amprenavírs sambærileg. Hins vegar voru C_{max}-gildi fosamprenavírs u.þ.b. 30% lægri og C_{min}-gildi þess u.þ.b. 28% hærri.

Gjöf rítónavírs samhliða fosamprenavíri u.þ.b. tvöfaldar AUC í plasma og fjór- til sexfaldar C_{τ,ss} fyrir amprenavír samanborið við gildi sem fást þegar fosamprenavír er gefið eitt sér.

Eftir endurtekna skammta af 700 mg af fosamprenavíri til inntöku ásamt 100 mg af rítónavíri tvisvar á dag frásogaðist amprenavír hratt og var rúmfræðilegt meðaltal hámarksblóðpéttni amprenavírs (95% CI) við jafnvægi (C_{max}) 6,08 (5,38-6,86) μg/ml, sem náðist u.þ.b. 1,5 (0,75-5,0) klukkustundum eftir inntöku (t_{max}). Lágmarksblóðpéttni (C_{min}) amprenavírs við jafnvægi var að meðaltali 2,12 (1,77-2,54) μg/ml og AUC_{0-tau} var 39,6 (34,5-45,3) klst.μg/ml.

Þegar fosamprenavírmixtúra var tekin inn með fituríkri máltíð (967 kcal, 67 g fita, 33 g prótein, 58 g kolvetni) minnkaði AUC(0-∞) fyrir amprenavír í plasma um 28% og C_{max} um 46% og T_{max} seinkaði um 0,72 klst. Fullorðnir sjúklingar eiga að taka fosamprenavírmixtúru **án** fæðu og á fastandi maga. Börn og unglingar eiga að taka fosamprenavírmixtúru **með fæðu**. Ráðleggingar varðandi skammtastærðir hjá þessum hópi eru að teknu tilliti til þeirra fæðuáhrifa sem komið hafa í ljós.

Inntaka amprenavírs samtímis greipaldinsafa hafði ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf amprenavírs í blóði.

Dreifing

Sýnilegt dreifingarrúmmál amprenavírs eftir inntöku Telzir er u.þ.b. 430 l (6 l/kg miðað við 70 kg líkamsþyngd), sem bendir til mikils dreifingarrúmmáls og þess að amprenavír dreifist greiðlega út í vefi úr blóðrásinni. Þetta gildi minnkar um u.þ.b. 40% þegar Telzir er gefið samhliða rítónavíri, að öllum líkindum vegna aukins aðgengis amprenavírs.

Í *in vitro* rannsóknum er próteinbinding amprenavírs u.þ.b. 90%. Það er bundið alfa-1-acid glýkópróteini (AAG) og albúmíni, en hefur meiri sækni í AAG. Sýnt hefur verið fram á að þéttni AAG lækkar meðan á retróveirulyfjameðferð stendur. Þessi breyting dregur úr heildarþéttni virks efnis í blóði. Hins vegar er magn óbundis amprenavírs, sem er virki hlutinn, líklega óbreytt.

Það magn amprenavírs sem fer yfir blóð-heilaþröskuld hjá mönnum er hverfandi. Amprenavír virðist fara yfir í sæði, en styrkur þess í sæði er minni en í blóði.

Umbrot

Fosamprenavír umbreytist hratt og nánast alveg, með hýdrólýsu, yfir í amprenavír og ólífrænt fosfat þegar það frásogast um þekju meltingarvegarins eftir inntöku. Amprenavír umbrotnar aðallega í lifur og innan við 1% útskiljast óbreytt í þvagi. Umbrot verða fyrst og fremst fyrir tilstilli cýtókróm P450 3A4-ensímans. Rítónavír hamlar umbrotum amprenavírs, með hömlun á CYP3A4, en það leiðir til aukinnar blóðþéttni amprenavírs. Að auki er amprenavír einnig hemill á CYP3A4-ensímið, þó að minna leyti en rítónavír. Því skal nota lyf sem örva, hamla eða eru hvarfefni CYP3A4 með varúð þegar þau eru notuð samhliða Telzir ásamt rítónavíri (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Brotthvarf

Eftir inntöku Telzir er helmingunartími amprenavírs 7,7 klukkustundir. Þegar Telzir er gefið samhliða rítónavíri eykst helmingunartími amprenavírs í 15-23 klukkustundir.

Brotthvarf amprenavírs verður fyrst og fremst með umbrotum í lifur, innan við 1% útskilst óbreytt í þvagi en amprenavír greinist ekki í saur. Um það bil 14% af þeim amprenavírskammti sem tekinn er inn útskilst sem umbrotsefni amprenavírs í þvagi og u.þ.b. 75% sem umbrotsefni í saur.

Ákveðnir hópar

Börn

Í klínískri rannsókn á lyfjahvörfum fosamprenavírs hjá sjúklingum (börnum), fengu átta þátttakendur á aldrinum 12 til 18 ára hefðbundinn skammt af fosamprenavírtöflum fyrir fullorðna, 700 mg tvisvar á dag (ásamt rítónavíri 100 mg tvisvar á dag). Í samanburði við eldri niðurstöður fyrir fullorðna sem fengu fosamprenavír/rítónavír, 700/100 mg tvisvar á dag, voru 12 til 18 ára þátttakendur með 20% lægri gildi fyrir AUC(0-24) fyrir amprenavír í plasma, 23% lægri C_{max} og 20% lægri C_{min}. Börn á aldrinum 6 til 11 ára (n=9) sem fengu fosamprenavír/rítónavír, 18/3 mg/kg tvisvar á dag, voru með 26% hærri gildi fyrir AUC(0-24) og svipuð gildi fyrir C_{max} og C_{min}, í samanburði við eldri niðurstöður fyrir fullorðna sem fengu fosamprenavír/rítónavír, 700/100 mg tvisvar á dag.

APV20002 er 48 vikna, opin rannsókn í fasa II, hönnuð til að meta lyfjahlvörf, öryggi, þol og veiruhamlandi áhrif fosamprenavírs, með eða án rítónavírs, hjá börnum á aldrinum 4 vikna til <2 ára. Í samanburði við eldri niðurstöður fyrir fullorðna, sem fengu fosamprenavír/rítónavír, 700/100 mg tvisvar á dag, sýndi undirhópur með 5 börnum á aldrinum 6 til <24 mánaða sem fengu fosamprenavír/rítónavír 45/7 mg tvisvar á dag, að þrátt fyrir u.þ.b. 5-falda hækkun á skömmtum fosamprenavírs og rítónavírs, miðað við mg/kg, var AUC(0-τ) fyrir amprenavír í plasma u.þ.b. 48% lægra, C_{max} 26% lægra og C_τ 29% lægra hjá börnunum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammtastærðir fyrir mjög ung börn (<2 ára) og Telzir ásamt rítónavíri er ekki ætlað þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Lyfjahlvörf fosamprenavírs samhliða rítónavíri hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsakaðir sérstaklega. Innan við 1% af meðferðarskammti amprenavírs útskilst óbreytt í þvagi. Nýrnaúthreinsun rítónavírs er einnig hverfandi og því ættu áhrif skertrar nýrnastarfsemi á útskilnað amprenavírs og rítónavírs að vera í lágmarki.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá mönnum umbreytist fosamprenavír yfir í amprenavír. Brotthvarf amprenavírs og rítónavírs verður fyrst og fremst með umbrotum í lifur.

Lyfjahlvörf amprenavírs í plasma voru metin í 14 daga rannsókn, með endurteknum skömmtum, hjá HIV-1-smituðum fullorðnum einstaklingum, með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi, sem fengu fosamprenavír ásamt rítónavíri, í samanburði við paraðan viðmiðunarhóp með eðlilega lifrarstarfsemi.

Hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi 5-6), leiddi skömmtun á 700 mg af fosamprenavíri, tvisvar á dag, með lægri skammtatíðni fyrir rítónavír, 100 mg einu sinni á dag, til vægrar hækkunar á C_{max} fyrir amprenavír í plasma (17%), vægrar hækkunar á AUC(0-12) fyrir amprenavír í plasma (22%), sambærilegra gilda fyrir heildarmagn amprenavírs í plasma eftir 12 klukkustundir (C₁₂) og u.þ.b. 117% hærri C₁₂-gilda fyrir óbundið amprenavír, í samanburði við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi sem fengu venjulegan skammt af fosamprenavíri/rítónavíri, 700 mg/100 mg tvisvar á dag.

Hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi 7-9), er áætlað að minni skammtur af fosamprenavíri, 450 mg tvisvar á dag, með lægri skammtatíðni fyrir rítónavír, 100 mg einu sinni á dag, leiði til sambærilegs C_{max} og AUC(0-12) fyrir amprenavír í plasma en u.þ.b. 35% lægra heildarmagns fyrir amprenavír í plasma eftir 12 klukkustundir og u.þ.b. 88% hærri C₁₂-gilda fyrir óbundið amprenavír en fást hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi sem fá venjulegan skammt af fosamprenavíri/rítónavíri, 700 mg/100 mg tvisvar á dag. Áætluð útsetning er byggð á framreikningi á niðurstöðum, sem fengust við gjöf 300 mg af fosamprenavíri tvisvar á dag ásamt 100 mg af rítónavíri einu sinni á dag, hjá sjúklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi.

Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi 10-13), gaf minni skammtur af fosamprenavíri, 300 mg tvisvar á dag, ásamt minni skammtatíðni af rítónavíri, 100 mg einu sinni á dag, 19% lægra C_{max} fyrir amprenavír í plasma, 23% lægra AUC(0-12) og 38% lægra C₁₂ en sambærileg C₁₂-gildi fyrir óbundið amprenavír í plasma, borið saman við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi sem fengu hefðbundinn skammt af fosamprenavíri ásamt rítónavíri, 700 mg/100 mg tvisvar á dag. Þrátt fyrir minni skammtatíðni af rítónavíri voru einstaklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi með 64% herra C_{max} fyrir rítónavír, 40% herra AUC(0-24) fyrir rítónavír og 38% herra C₁₂ fyrir rítónavír, borið saman við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi sem fengu hefðbundna meðferð með fosamprenavíri ásamt rítónavíri, 700 mg/100 mg tvisvar á dag.

Fosamprenavír ásamt rítónavíri þeldist almennt vel hjá einstaklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi og þessi skömmtun leiddi til svipaðrar sögu hvað varðar aukaverkanir og rannsóknaniðurstöður og fyrri rannsóknir hjá HIV-1-smituðum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

Meðganga

Lyfjahlvörf amprenavírs (APV) voru rannsökuð hjá konum á meðgöngu sem fengu FPV/RTV 700/100 mg tvisvar á dag á öðrum þriðjungi ($n=6$) eða síðasta þriðjungi meðgöngu ($n=9$) og eftir fæðingu. Útsetning fyrir APV var 25-35% minni á meðgöngu. Margfeldismeðaltal APV (95% CI) og C_{1au} gildi voru 1,31 (0,97; 1,77) fyrir annan þriðjung, 1,34 (0,95; 1,89) fyrir síðasta þriðjung og 2,03 (1,46, 2,83) $\mu\text{g/ml}$ eftir fæðingu og innan sömu marka og hjá sjúklingum sem ekki voru þungaðir og voru á sömu meðferð sem inniheldur FPV/RTV.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir voru svipaðar eiturverkunum amprenavírs og komu fram við þéttni amprenavírs í líkamanum sem var lægri en þéttin er hjá mönnum eftir meðferð með fosamprenavíri ásamt rítónavíri við ráðlagða skammta.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum olli fosamprenavír meltingartruflunum (slefi, uppköstum og mjúku til fljótandi hægðum) og áhrifum á lifur (aukinni lifrarþyngd, hækkuðum gildum lifrarendísma í blóði og smásæjum breytingum, þ.á m. lifrarfrumudrepi). Eiturverkanir jukust ekki þegar ung dýr voru meðhöndluð, í samanburði við fullorðin dýr, en niðurstöðurnar gáfu til kynna öflugri skammtasvörun.

Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun hjá rottum hafði fosamprenavír ekki áhrif á frjósemi karldýra. Hjá kvendýrum minnkaði þyngd legs á meðgöngu (0 til 16%) við stóra skammta líklega vegna fækkunar gulbúa og hreiðrunar í legi. Hjá þunguðum rottum og kanínum urðu engin veruleg áhrif á þroska fósturvísis/fósturs. Hins vegar jókst fjöldi fósturláta. Hjá kanínum, var þéttni lyfsins í líkamanum eftir stóra skammta aðeins 0,3-föld sú þéttni sem menn eru útsettir fyrir eftir klíníská hámarksskammta og því hafa eiturverkanir á þroska fósturvísis/fósturs ekki verið fyllilega skilgreindar. Hjá rottuungum sem voru útsettir fyrir fosamprenavíri fyrir og eftir fæðingu kom fram skerðing á líkamlegum og starfrænum þroska, sem og vaxtarskerðing. Færri ungar komust á legg. Auk þess kom fram að þegar ungarnir fóru að maka sig eftir að þeir urðu fullþroskaðir voru bólfestustaðir í hverju goti færri og meðgönguútimi var lengdur.

Fosamprenavír hafði hvorki stökkbreytingaráhrif né eiturverkanir á erfðaeftni í röð staðlaðra *in vitro* og *in vivo* rannsókna. Í langtímarannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum fosamprenavírs hjá músum og rottum sást hærri tíðni kirtilæxla í lifur og krabbameina í lifur hjá músum við þéttni sem samsvaraði 0,1- til 0,3-faldri þeirri þéttni sem fæst þegar mönnum eru gefin 700 mg af fosamprenavíri ásamt 100 mg af rítónavíri, tvisvar á dag og aukning í tíðni kirtilæxla í lifur (hepatocellular adenomas) og skjaldkirtli (thyroid follicular cell adenomas) hjá rottum við þéttni sem samsvaraði 0,3- til 0,6-faldri þeirri þéttni sem fæst þegar mönnum eru gefin 700 mg af fosamprenavíri ásamt 100 mg af rítónavíri, tvisvar á dag. Óvíst er hvaða þýðingu þessi uppgötvun á áhrifum á lifur hjá nagdýrum hefur fyrir menn, hins vegar eru engar vísbendingar úr klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins sem benda til að þessar niðurstöður hafi klíníská þýðingu. Við rannsóknir á endurteknum skömmtum af fosamprenavíri hjá rottum komu í ljós áhrif sem bentu til örvar á lifrarendísimum, en það veldur tilhneigingu til æxlismyndunar í skjaldkirtli hjá rottum. Þessi tilhneiging til æxlismyndunar í skjaldkirtli er talin vera tegundarbundin. Klínísk þýðing þessara niðurstæðna er óþekkt. Eingöngu hjá rottum varð aukning í óhóflegri vefjamyndun millifrumna hjá karldýrum, við sem samsvarar 0,5-faldri þéttni hjá mönnum og aukning í legslímukirtilkrabbameinum hjá kvenrottum við sem samsvarar 1,1-faldri þéttni hjá mönnum. Tíðni tilvika tengdum legslímu var aðeins meiri en hjá samanburðarhópi en var þó innan bakgrunnsmarka fyrir kvenrottur. Óljóst er hvaða þýðingu þessi legslímukirtilkrabbamein

hafa fyrir konur, hins vegar eru engar vísbendingar úr klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins sem benda til að þessar niðurstöður hafi klíníska þýðingu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hýprómellósi
Súkralósi
Própýlenglýkól
Metýlparahýdroxýbensóat (E218)
Própýlparahýdroxýbensóat (E216)
Pólýsorbat 80
Kalsíumklóríðdíhýdrat
Tilbúið greipaldin-tyggigúmmíbragðefni
Náttúrulegt piparmyntubragðefni
Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

2 ár.
Fargið 28 dögum eftir að flaskan var fyrst opnuð.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

HPDE-flaska, með pólýprópýlen-loki með barnaöryggi, sem inniheldur 225 ml af mixtúru, dreifu. Pakkningin inniheldur einnig pólýetýlenmillistykki og 10 ml skammtasprautu, sem samanstendur af pólýprópýlenhólki (með ml-kvarða) og pólýetýlenstimpli.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/282/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. júlí 2004

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. maí 2009

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisföng framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Filmuhúðaðar töflur

Glaxo Wellcome Operations, Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 ODJ, Bretland

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

Mixtúra, dreifa

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

eða

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

eða

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun sem lýst er í kafla 1.8.2. í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR, ASKJA FYRIR TÖFLUR

1. HEITI LYFS

Telzir 700 mg filmuhúðaðar töflur
Fosamprenavír

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 700 mg af fosamprenavíri sem fosamprenavír kalsíum (samsvarandi u.þ.b. 600 mg af amprenavíri)

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/282/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

telzir 700 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á TÖFLUGLÖS

1. HEITI LYFS

Telzir 700 mg filmuhúðaðar töflur
Fosamprenavír

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 700 mg af fosamprenavíri sem fosamprenavír kalsíum (samsvarandi u.þ.b. 600 mg af amprenavíri)

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/282/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Á aðeins við um ytri umbúðir

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR, ASKJA FYRIR MIXTÚRU, DREIFU

1. HEITI LYFS

Telzir 50 mg/ml mixtúra, dreifa
Fosamprenavír

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru inniheldur 50 mg af fosamprenavíri sem fosamprenavír kalsíum (samsvarandi u.þ.b. 43 mg af amprenavíri)

3. HJÁLPAREFNI

Lyfið inniheldur einnig rotvarnarefni:
Metýl parahýdroxýbensóat (E218) og própýl parahýdroxýbensóat (E216), sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Flaska með 225 ml af mixtúru, dreifu

Kvörðuð 10 ml sprauta til skömmtunar og millistykki fylgja einnig með í pakkningunni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Hristið flöskuna vandlega fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Fargið 28 dögum eftir að flaskan var fyrst opnuð.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/282/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

telzir 50 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á FLÖSKU FYRIR MIXTÚRU, DREIFU

1. HEITI LYFS

Telzir 50 mg/ml mixtúra, dreifa
Fosamprenavír

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru inniheldur 50 mg af fosamprenavíri sem fosamprenavír kalsíum (samsvarandi u.þ.b. 43 mg af amprenavíri)

3. HJÁLPAREFNI

Lyfið inniheldur einnig rotvarnarefni:
Metýl parahýdroxýbensóat (E218) og própýl parahýdroxýbensóat (E216), sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

225 ml af mixtúru, dreifu

Kvörðuð 10 ml sprautu til skömmtunar og millistykki fylgja einnig með í pakkningunni.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Hristið flöskuna vandlega fyrir notkun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Fargið 28 dögum eftir að flaskan var fyrst opnuð.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/04/282/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Á aðeins við um ytri umbúðir

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Telzir 700 mg filmuhúðaðar töflur Fosamprenavír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- **Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.**

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. **Upplýsingar um Telzir og við hverju það er notað**
2. **Áður en byrjað er að nota Telzir**
3. **Hvernig nota á Telzir**
4. **Hugsanlegar aukaverkanir**
5. **Hvernig geyma á Telzir**
6. **Pakkningar og aðrar upplýsingar**

1. **Upplýsingar um Telzir og við hverju það er notað**

Telzir er notað til meðferðar á HIV-sýkingu (human immunodeficiency virus).

Telzir er af tegund lyfja sem kallast retróveirulyf. Það er tekið með litlum skömmtum af öðru lyfi, rítónavíri, sem eykur styrk Telzir í blóðinu. Telzir tilheyrir flokki retróveirulyfja sem kallast *próteasahemlar*. Próteasi er ensím sem HIV-veiran framleiðir og gerir henni kleift að fjölga sér í hvítu blóðkornunum (*CD4-frumur*) í blóðinu. Með því að hindra virkni próteasa kemur Telzir í veg fyrir að HIV-veiran nái að fjölga sér og sýkja fleiri CD4-frumur.

Telzir, ásamt litlum skömmtum af rítónavíri, er notað í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum hjá HIV-smituðum fullorðnum einstaklingum, unglingum og börnum eldri en 6 ára.

HIV-veiran getur orðið ónæm fyrir HIV-lyfjum. Til að forðast að þetta gerist og til að hindra að sjúkdómur þinn versni er mjög mikilvægt að þú haldir áfram að taka öll lyfin nákvæmlega eins og mælt er fyrir um.

Telzir kemur ekki í veg fyrir að þú smitir aðra af HIV. HIV smitast við kynferðislegt samneyti við smitaðan einstakling eða þegar sýkt blóð berst á milli (t.d. með því að deila nálum með öðrum).

2. **Áður en byrjað er að nota Telzir**

Telzir á að taka ásamt litlum skömmtum af rítónavíri og öðrum retróveirulyfjum. Það er því mikilvægt að þú lesir vandlega fylgiseðlana sem fylgja lyfjunum. Ef þörf er á nánari upplýsingum um rítónavír eða einhver af hinum lyfjunum sem ávísað er, vinsamlegast hafðu samband við lækninn eða lyfjafræðing.

Ekki má nota Telzir:

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir fosamprenavíri, amprenavíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða fyrir rítónavíri.
- **Ef þú notar einhver af eftirfarandi lyfjum:**
 - Alfúzósin (notað við **vandamálum í blöðruhálskirtli**)
 - Astemízól eða terfenadín (oft notuð við **ofnæmiseinkennum** – þessi lyf geta verið fánleg án lyfseðils)
 - Pímózíð (notað til meðferðar á **geðklofa**)
 - Quetíapín (notað til meðferðar á **geðklofa, geðhvarfasýki og alvarlegu þunglyndi**)
 - Cisapríð (notað við **meltingartruflunum**)
 - Ergotafleiður (notaðar við **höfuðverk**)
 - Rífampicín (notað gegn **berklum**)
 - Amíódarón, kíníðín, flekaíníð og própafenón (**hjartalyf**)
 - Beprídíl (notað við **háum blóðþrýstingi**)
 - Mídazólám til inntöku eða tríazólám til inntöku (notuð við **kvíða**)
 - Vörur sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)
 - Lóvastatín, simvastatín (notuð til að lækka **kólesteról**)
 - Síldenafíl, ef það er notað við **lungnaháþrýstingi** (ástand sem hefur áhrif á æðar til lungna)
 - Parítaprevír (notað við lifrabólgu C)

→**Láttu lækninn vita ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.**

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Telzir

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafraeðingi áður en Telzir er notað:

- **ef um er að ræða þekkt ofnæmi fyrir lyfjum sem innihalda súlfónamíð.** Þú gætir líka verið með ofnæmi fyrir Telzir.
- **ef um er að ræða lifrarsjúkdóm.** Læknirinn gæti minnkað skammtinn sem þú tekur af Telzir og rítónavíri, eftir því hversu miklar lifrarskemmdirnar eru. Þú verður undir eftirliti á meðan þú tekur Telzir. Ef lifrarsjúkdómurinn versnar gætirðu þurft að hætta að taka Telzir um tíma eða varanlega. Einstaklingar með lifrabólgu B eða C, sem fá samsetta meðferð, eru í aukinni hættu á alvarlegum lifravandamálum.
- **ef um er að ræða dreyrasýki.** Blæðingar geta aukist meðan á töku próteasahemla (svo sem Telzir) stendur. Orsakir þessa eru óþekktar. Þú gætir þurft að fá viðbót af storkupætti VIII til þess að koma í veg fyrir blæðingar.
- **ef um er að ræða sykursýki.** Hjá sumum sjúklingum sem taka retróveirulyf, þ. á m. próteasahemla, hefur verið greint frá hækkuðum blóðsykri og versnandi sykursýki. Einnig hafa sumir fengið sykursýki meðan á töku lyfjanna hefur staðið.
- Ef þú tekur einhver önnur lyf. Sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Telzir“.

→**Láttu lækninn vita ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.** Þú munt þurfa aukið eftirlit, m.a. blóðpróf, meðan á lyfjameðferðinni stendur.

Læknirinn mun athuga glúkósagildi í blóði áður en meðferð með Telzir er hafin og meðan á meðferð stendur.

Vertu á varðbergi gagnvart mikilvægum einkennum

Hjá sumum sem taka lyf gegn HIV-sýkingu koma upp önnur vandamál sem geta verið alvarleg. Þetta eru m.a.:

- Gamlar sýkingar blossa upp
- Breytingar á vaxtarlagi
- Vandamál í beinum.

Þú þarft að vita um mikilvæg einkenni sem fylgjast þarf með á meðan þú tekur Telzir.

Vinsamlegast lestu upplýsingarnar um „Aðrar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli. Ef þú hefur einhverjar spurningar um þessar upplýsingar eða þær ráðleggingar sem gefnar eru:

→**Hafðu samband við lækinn.**

Hugsanlega færðu húðútbrot. Þú getur samt haldið áfram að taka Telzir. Útbrotin er hægt að meðhöndla með andhistamínunum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta útbrotin orðið svæsin og alvarleg (*Stevens Johnson-heilkenni*). Ef þetta gerist áttu tafarlaust að hætta töku Telzir og þú mátt aldrei taka það aftur.

Verndið aðra

HIV-sýking dreifist við kynlíf með einstaklingi sem er sýktur eða berst með sýktu blóði (til dæmis með því að deila sprautunálum með öðrum). Þú getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri retróveirulyfjameðferð. Ræddu við lækinn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

Notkun annarra lyfja samhliða Telzir

Láttu lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð - þetta á einnig við um náttúruleg og önnur lyf sem fengin eru án lyfseðils. Læknirinn sker úr um hvort þessi lyf henta með Telzir og rítónavíri. Þetta er **mjög mikilvægt** þar sem Telzir eða rítónavír geta aukið eða minnkað áhrif annarra lyfja. Þetta getur stundum leitt til alvarlegs sjúkdómsástands.

Sum lyf má ekki taka með Telzir. Farðu yfir lyfjalistann sem er undir „Ekki má nota Telzir“ í byrjun kafla 2 í þessum fylgiseðli.

Ekki er mælt með að eftirfarandi lyf séu tekin með Telzir/rítónavíri:

- Skammtar af ketókónazóli og ítrakónazóli sem eru yfir 200 mg á dag (við **sveppasýkingum**)
- Skammtar af rífabútíni sem eru yfir 150 mg annan hvern dag (**sýklalyf**)
- Lídókaín gefið sem stungulyf
- Halófantrín (notað gegn **malaríu**)
- Síldenafíl, vardenafíl eða tadalafíl (notuð við **stinningarvandamálum**)
- Skammtar af atorvastatíni sem eru stærri en 20 mg á dag (notað til að lækka **kólesteról**)
- Flúttikasónprópíónat og sambærileg lyf til meðferðar á **astma**, nema þau séu talin nauðsynleg. Í þeim tilvikum skal viðhafa nákvæmt eftirlit
- Lópínavír/rítónavír-samsetning (notuð við **HIV-sýkingu**)
- Raltegravír (notað við **HIV-sýkingu**)
- Telaprevír, boceprevír, simeprevír, daclatasvír (notað við **lifrabólgu C**)
- Maravíroc (notað við **HIV-sýkingu**)

Nákvæmt eftirlit verður haft með þér ef þú tekur eftirfarandi lyf með Telzir/rítónavíri:

- Atorvastatín, allt að 20 mg á dag (notað til að lækka **kólesteról**)
- Karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín (notuð við **flogaveiki**)
- Cíklóspórín, rapamýsín, takrólímus (notuð til að bæla **ónæmiskerfið**)
- Dolutegravír (notað við **HIV-sýkingu**)
- Desipramín, nortriptylín, paroxetín og sambærileg lyf (notuð við **þunglyndi**)
- Warfarín og önnur lyf sem koma í veg fyrir **segamyndun**
- Mídazolám til inndælingar (notað við **kvíða**)
- Klaritrómýcín, erýtrómýcín (**sýklalyf**)
- Metadón (**heróínstaðgengill**)

Breyta getur þurft skammtinum af Telzir ef þú tekur

- Etravírín (notað við HIV-sýkingu)

Hormónagetnaðarvarnir

Ef Telzir og rítónavír eru tekin samhliða getnaðarvarnarpillunni getur það skaðað lifrina eða komið í veg fyrir að getnaðarvörnin virki eins og til er ætlast.

→**Notaðu aðra örugga getnaðarvörn sem ekki inniheldur hormón, svo sem smökk.**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun Telzir/rítónavírs samhliða öðrum hormónameðferðum, s.s. hormónauppbótarmeðferð.

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð:

→ **Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður** en lyfið er notað.

Brjóstgjöf

Konur sem eru HIV-jákvæðar eiga ekki að hafa barn á brjósti þar sem HIV-smit getur borist í barnið með brjóstamjólkinni. Ekki er vitað hvort innihaldsefni Telzir geti einnig borist í brjóstamjólkina. Ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hugsa um brjóstgjöf:

→**Hafðu strax samband við lækinn.**

Akstur og notkun véla

Telzir getur orsakað sundl/svima og valdið öðrum aukaverkunum sem geta verið sljóvgandi.

→ **Ekki aka eða stjórna vélum** nema að þér líði vel.

Vertu í reglulegu sambandi við lækinn

Telzir hjálpar til við að hafa stjórn á sjúkdómi þínum en það læknar ekki HIV-sýkinguna. Þú þarft að taka lyfið á hverjum degi til að koma í veg fyrir að sjúkdómurinn versni. Þú getur eftir sem áður fengið aðrar sýkingar og sjúkdóma sem tengjast HIV-sýkingunni.

→ **Vertu í reglulegu sambandi við lækinn** og **hættu ekki að taka Telzir** án þess að fá ráðleggingar hjá læknum.

3. Hvernig nota á Telzir

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Það er mjög mikilvægt að þú takir **allan** dagskammtinn af Telzir og rítónavíri eins og læknirinn hefur sagt til um. **Ekki taka meira** en ráðlagðan skammt. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Gleyptu töflurnar heilar með vatni eða öðrum drykk. Telzir töflur má taka með eða án matar. Telzir er einnig fánlegt sem mixtúra fyrir þá sem geta ekki gleypt töflur. (Lestu fylgiseðilinn með Telzir mixtúru varðandi leiðbeiningar um hvort taka á lyfið með eða án matar.)

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur er **ein 700 mg Telzir tafla tvisvar á dag** með 100 mg af rítónavíri tvisvar á dag.

Börn frá 6 ára aldri og a.m.k. 39 kg að þyngd

Börn geta tekið fullorðinsskammtinn, eina 700 mg Telzir töflu tvisvar á dag, ásamt 100 mg af rítónavíri tvisvar á dag, ef þau geta gleypt töflurnar heilar.

Börn frá 6 ára aldri og undir 39 kg að þyngd

Notið Telzir mixtúru.

Fullorðnir með lifrarsjúkdóm

Ef þú ert með vægan lifrarsjúkdóm er skammturinn **ein Telzir tafla (700 mg) tvisvar á dag** með 100 mg af rítónavíri **aðeins einu sinni á dag**. Ef þú ert með miðlungsalvarlegan eða alvarlegan lifrarsjúkdóm verður að minnka skammtinn af Telzir. Þessa skammtaaðlögun er ekki hægt að gera með Telzir töflum. Þú verður að fá Telzir mixtúru.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn

Ef þú tekur stærri skammt en mælt er fyrir um af Telzir:

→**Hafðu tafarlaust samband við lækinn eða lyfjafræðing og fáðu ráðleggingar.**

Ef gleymist að taka Telzir

Ef þú gleymir að taka skammt af Telzir, taktu hann um leið og þú manst og haltu svo meðferðinni áfram eins og áður. **Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp fyrir skammt sem gleymst hefur að taka.**

Ekki hætta að nota Telzir án ráðlegginga

Taktu Telzir eins lengi og lækinn ráðleggur. Ekki hætta nema lækinn ráðleggi það.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Lækinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þegar veitt er meðferð gegn HIV-sýkingu getur verið erfitt að greina hvort aukaverkanir eru til komnar vegna Telzir, annarra lyfja sem tekin eru samtímis, eða vegna HIV-sjúkdómsins sjálfs. Af þessari ástæðu er mjög mikilvægt að þú **ræðir við lækinn um allar breytingar á heilsu þinni.**

Mjög algengar aukaverkanir

Þær geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af 10 einstaklingum:**

- Niðurgangur
- Hækkun á *kólesteróli* (tegund blóðfitu).

Algengar aukaverkanir

Þær geta komið fyrir hjá **allt að 1 af 10 einstaklingum:**

- Hækkun á *þríglyseríðum* (tegund blóðfitu).
- Ógleði eða *uppköst*, magaverkur, linar hægðir
- Útbrot í húð (rauð, upphleypt eða með kláða) – ef útbrotin verða svæsin gætirðu þurft að hætta töku þessa lyfs
- Höfuðverkur, sundl/svimi
- Preyta
- Hækkun ensíma sem framleidd eru í lifur og kallast *transamínasar*, hækkun ensíms sem framleitt er í brisi og kallast *lípasi*
- Náladofi í kringum varir og munn.

Sjaldgæfar aukaverkanir

Þær geta komið fyrir hjá **allt að 1 af 100 einstaklingum:**

- Þroti í andliti, vörum og tungu (*ofsabjúgur*).

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Þær geta komið fyrir hjá **allt að 1 af 1000 einstaklingum:**

- Alvarleg eða lífshættuleg viðbrögð í húð (*Stevens Johnson-heilkenni*).

Þú gætir fundið fyrir vandamálum í vöðvum

Greint hefur verið frá verkjum, eymslum og máttleysi í vöðvum, sérstaklega í tengslum við retróveirulyfjameðferð sem inniheldur próteasahemla og núkleósíðahliðstæður. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa þessir vöðvakvillar verið alvarlegir (*rákvöðvasundrun*). Ef vart verður við einhver vandamál í vöðvum:

→**Láttu lækinn vita.**

Hjá dreyrasjúklingum getur blætt meira

Hjá sjúklingum með **dreyrasýki af tegundum A og B**, hefur verið greint frá auknum blæðingum meðan á töku próteasahemla stendur.

Ef þetta gerist hjá þér:

→**Hafðu tafarlaust samband við lækinn.**

Ef þú færð aukaverkanir

→**Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.**

Aðrar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV

Gamlar sýkingar geta blossað upp

Einstaklingar með langt genginn HIV-sjúkdóm (alnæmi) eru með veikt ónæmiskerfi og eru líklegri til að fá alvarlegar sýkingar (tækifærissýkingar). Þegar þessir einstaklingar hefja meðferð geta þeir orðið fyrir því að gamlar sýkingar í dvala, blossa upp og valda einkennum um bólgu. Þessi einkenni eru líklega tilkomin vegna þess að ónæmiskerfi líkamans er að verða sterkara og líkaminn fer að berjast gegn þessum sýkingum.

Auk tækifærissýkinga geta einnig komið fyrir sjálfsöfnæmissjúkdómur (ástand sem kemur fyrir þegar ónæmiskerfið ræðst gegn heilbrigðum líkamsvef) eftir að þú byrjar að taka lyf til meðferðar við HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómur geta komið fyrir mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin. Ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og máttleysi í vöðvum, máttleysi sem kemur fyrst fram í höndum og fótum og berst síðan í átt að búknun, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu strax leita til læknisins til að fá nauðsynlega meðferð.

Ef þú færð einhver einkenni um sýkingu eða merki um sýkingu á meðan þú tekur Telzir:

→**Láttu lækinn tafarlaust vita. Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án þess að fá ráðleggingar hjá læknum.**

Þú gætir fundið fyrir vandamálum í beinum

Hjá sumum sem fá samsetta meðferð við HIV kemur fram kvilli sem kallast „*beindrep*“. Við þennan kvilla deyr hluti beinvefsins vegna minnkaðs blóðflæðis til beinanna.

Fólk er líklegra til að fá þennan kvilla:

- ef það hefur fengið samsetta meðferð í langan tíma
- ef það tekur einnig bólgueyðandi lyf sem kallast barksterar
- ef það neytir áfengis
- ef ónæmiskerfið er mjög veikt
- ef það er of þungt.

Einkenni sem þarf að vera á varðbergi gagnvart eru m.a.:

- **stífleiki í liðum**
- **verkir og sársauki** (sérstaklega í mjöðm, hné og öxl)
- **erfiðleikar við hreyfingu.**

Ef þú finnur fyrir þessum einkennum:

→**Láttu lækinn vita.**

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Telzir

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður Telzir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Telzir inniheldur

- **Virka efnið er fosamprenavír.** Hver tafla inniheldur 700 mg af fosamprenavíri sem fosamprenavírkalsíum (samsvarandi u.þ.b. 600 mg af amprenavíri).
- Önnur innihaldsefni eru: örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi, póvídón K30, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), glýserólþríasetat, rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Telzir og pakkningastærðir

Telzir er í plastglösum sem innihalda 60 filmuhúðaðar töflur. Töflurnar eru ílangar, tvíkúptar, bleikar að lit og merktar með „GXLL7“ á annarri hliðinni.

Telzir er einnig til sem mixtúra, fyrir þá sjúklinga sem ekki geta gleyppt töflurnar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Framleiðandi

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Bretland

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

Markaðsleyfishafi

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien ViiV Healthcare sprl/byba Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00	Lietuva GlaxoSmithKline Lietuva UAB Tel: + 370 5 264 90 00 info.lt@gsk.com
--	--

България ГлаксоСмитКлайн ЕООД Тел.: + 359 2 953 10 34	Luxembourg/Luxemburg ViiV Healthcare sprl/bvba Belgique/Belgien Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00
Česká republika GlaxoSmithKline s.r.o. Tel: + 420 222 001 111 cz.info@gsk.com	Magyarország GlaxoSmithKline Kft. Tel.: + 36 1 225 5300
Danmark GlaxoSmithKline Pharma A/S Tlf: + 45 36 35 91 00 dk-info@gsk.com	Malta GlaxoSmithKline (Malta) Limited Tel: + 356 21 238131
Deutschland ViiV Healthcare GmbH Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10 viiv.med.info@viihealthcare.com	Nederland ViiV Healthcare BV Tel: + 31 (0)30 6986060 contact-nl@viihealthcare.com
Eesti GlaxoSmithKline Eesti OÜ Tel: + 372 6676 900 estonia@gsk.com	Norge GlaxoSmithKline AS Tlf: + 47 22 70 20 00
Ελλάδα GlaxoSmithKline A.E.B.E. Τηλ: + 30 210 68 82 100	Österreich GlaxoSmithKline Pharma GmbH Tel: + 43 (0)1 97075 0 at.info@gsk.com
España Laboratorios ViiV Healthcare, S.L. Tel: + 34 902 051 260 es-ci@viihealthcare.com	Polska GSK Services Sp. z o.o. Tel.: + 48 (0)22 576 9000
France ViiV Healthcare SAS Tél: + 33 (0)1 39 17 6969 Infomed@viihealthcare.com	Portugal ViiVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA. Tel: + 351 21 094 08 01 viiv.fi.pt@viihealthcare.com
Hrvatska GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 385 1 6051 999	România GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L. Tel: + 4021 3028 208
Ireland GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Tel: + 353 (0)1 4955000	Slovenija GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 386 (0)1 280 25 00 medical.x.si@gsk.com
Ísland Vistor hf. Sími: + 354 535 7000	Slovenská republika GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o. Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11 repcia.sk@gsk.com

<p>Italia ViiV Healthcare S.r.l. Tel: + 39 (0)45 9212611</p>	<p>Suomi/Finland GlaxoSmithKline Oy Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30 Finland.tuoteinfo@gsk.com</p>
<p>Κύπρος GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd Τηλ: + 357 22 39 70 00 gskcyprus@gsk.com</p>	<p>Sverige GlaxoSmithKline AB Tel: + 46 (0)8 638 93 00 info.produkt@gsk.com</p>
<p>Latvija GlaxoSmithKline Latvia SIA Tel: + 371 67312687 lv-epasts@gsk.com</p>	<p>United Kingdom ViiV Healthcare UK Ltd Tel: + 44 (0)800 221441 customercontactuk@gsk.com</p>

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Telzir 50 mg/ml mixtúra, dreifa Fosamprenavír

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- **Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.**

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. **Upplýsingar um Telzir og við hverju það er notað**
2. **Áður en byrjað er að nota Telzir**
3. **Hvernig nota á Telzir**
4. **Hugsanlegar aukaverkanir**
5. **Hvernig geyma á Telzir**
6. **Pakkningar og aðrar upplýsingar**

1. Upplýsingar um Telzir og við hverju það er notað

Telzir er notað til meðferðar á HIV-sýkingu (human immunodeficiency virus).

Telzir er af tegund lyfja sem kallast retróveirulyf. Það er tekið með litlum skömmtum af öðru lyfi, rítónavíri, sem eykur styrk Telzir í blóðinu. Telzir tilheyrir flokki retróveirulyfja sem kallast *próteasahemlar*. Próteasi er ensím sem HIV-veiran framleiðir og gerir henni kleift að fjölga sér í hvítu blóðkornunum (*CD4-frumum*) í blóðinu. Með því að hindra virkni próteasa kemur Telzir í veg fyrir að HIV-veiran nái að fjölga sér og sýkja fleiri CD4-frumur.

Telzir, ásamt litlum skömmtum af rítónavíri, er notað í samsettri meðferð með öðrum retróveirulyfjum hjá HIV-smituðum fullorðnum einstaklingum, unglíngum og börnum eldri en 6 ára.

HIV-veiran getur orðið ónæg fyrir HIV-lyfjum. Til að forðast það að þetta gerist og til að hindra að sjúkdómur þinn versni er mjög mikilvægt að þú haldir áfram að taka öll lyfin nákvæmlega eins og mælt er fyrir um.

Telzir kemur ekki í veg fyrir að þú smitir aðra af HIV. HIV smitast við kynferðislegt samneyti við smitaðan einstakling eða þegar sýkt blóð berst á milli (t.d. með því að deila nálum með öðrum).

2. Áður en byrjað er að nota Telzir

Telzir á að taka ásamt litlum skömmtum af rítónavíri og öðrum retróveirulyfjum. Það er því mikilvægt að þú lesir vandlega fylgiseðlana sem fylgja lyfjunum. Ef þörf er á nánari upplýsingum um rítónavír eða einhver af hinum lyfjunum sem ávísað er, vinsamlegast hafðu samband við lækninn eða lyfjafræðing.

Ekki má nota Telzir:

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir fosamprenavíri, amprenavíri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða fyrir rítónavíri.
- **Ef þú notar einhver af eftirfarandi lyfjum:**
 - Alfúzósín (notað við **vandamálum í blöðruhálskirtli**)
 - Astemízól eða terfenadín (oft notuð við **ofnæmiseinkennum** – þessi lyf geta verið fánleg án lyfseðils)
 - Pímózíð (notað til meðferðar á **geðklofa**)
 - Quetápín (notað til meðferðar á **geðklofa, geðhvarfasýki og alvarlegu þunglyndi**)
 - Cisapríð (notað við **meltingartruflunum**)
 - Ergotafleiður (notaðar við **höfuðverk**)
 - Rífampicín (notað gegn **berklum**)
 - Amíóðarón, kínidín, flekaíníð og própafenón (**hjartalýf**)
 - Beprídíl (notað við **háum blóðþrýstingi**)
 - Mídazólám til inntöku eða tríazólám til inntöku (notuð við **kvíða**)
 - Vörur sem innihalda Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)
 - Lóvastatín, simvastatín (notuð til að lækka **kólesteról**)
 - Síldenafíl, ef það er notað við **lungnaháþrýstingi** (ástand sem hefur áhrif á æðar til lungna)
 - Paritaprevír (notað við lifrabólgu C)

→**Láttu lækninn vita ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.**

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Telzir

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafraeðingi áður en Telzir er notað:

- **ef um er að ræða þekkt ofnæmi fyrir lyfjum sem innihalda súlfónamíð.** Þú gætir líka verið með ofnæmi fyrir Telzir.
- **ef um er að ræða lifrarsjúkdóm.** Læknirinn gæti minnkað skammtinn sem þú tekur af Telzir og rítónavíri, eftir því hversu miklar lifrarskemmdirnar eru. Þú verður undir eftirliti á meðan þú tekur Telzir. Ef lifrarsjúkdómurinn versnar gætirðu þurft að hætta að taka Telzir um tíma eða varanlega. Einstaklingar með lifrarábólgu B eða C, sem fá samsetta meðferð, eru í aukinni hættu á alvarlegum lifrarávandamálum.
- **ef um er að ræða dreyrasýki.** Blæðingar geta aukist meðan á töku próteasahemla (svo sem Telzir) stendur. Orsakir þessa eru óþekktar. Þú gætir þurft að fá viðbót af storkupætti VIII til þess að koma í veg fyrir blæðingar.
- **ef um er að ræða sykursýki.** Hjá sumum sjúklingum sem taka retróveirulyf, þ. á m. próteasahemla, hefur verið greint frá hækkuðum blóðsykri og versnandi sykursýki. Einnig hafa sumir fengið sykursýki meðan á töku lyfjanna hefur staðið.
- Ef þú tekur einhver önnur lyf. Sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða Telzir“.

→**Láttu lækninn vita ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.** Þú munt þurfa aukið eftirlit, m.a. blóðpróf, meðan á lyfjameðferðinni stendur.

Læknirinn mun athuga glúkósagildi í blóði áður en meðferð með Telzir er hafin og meðan á meðferð stendur.

Vertu á varðbergi gagnvart mikilvægum einkennum

Hjá sumum sem taka lyf gegn HIV-sýkingu koma upp önnur vandamál sem geta verið alvarleg. Þetta eru m.a.:

- Gamlar sýkingar blossa upp
- Breytingar á vaxtarlagi
- Vandamál í beinum.

Þú þarft að vita um mikilvæg einkenni sem fylgjast þarf með á meðan þú tekur Telzir.

Vinsamlegast lestu upplýsingarnar um „Aðrar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli. Ef þú hefur einhverjar spurningar um þessar upplýsingar eða þær ráðleggingar sem gefnar eru:

→**Hafðu samband við lækinn.**

Hugsanlega færðu húðútbrot. Þú getur samt haldið áfram að taka Telzir. Útbrotin er hægt að meðhöndla með andhistamínunum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta útbrotin orðið svæsin og alvarleg (*Stevens Johnson-heilkenni*). Ef þetta gerist áttu tafarlaust að hætta töku Telzir og þú mátt aldrei taka það aftur.

Verndið aðra

HIV-sýking dreifist við kynlíf með einstaklingi sem er sýktur eða berst með sýktu blóði (til dæmis með því að deila sprautunálum með öðrum). Þú getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri retróveirulyfjameðferð. Ræddu við lækinn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

Notkun annarra lyfja samhliða Telzir

Láttu lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð - þetta á einnig við um náttúruleg og önnur lyf sem fengin eru án lyfseðils. Læknirinn sker úr um hvort þessi lyf henta með Telzir og rítónavíri. Þetta er **mjög mikilvægt** þar sem Telzir eða rítónavír geta aukið eða minnkað áhrif annarra lyfja. Þetta getur stundum leitt til alvarlegs sjúkdómsástands.

Sum lyf má ekki taka með Telzir. Farðu yfir lyfjalistann sem er undir „Ekki má nota Telzir“ í byrjun kafla 2 í þessum fylgiseðli.

Ekki er mælt með að eftirfarandi lyf séu tekin með Telzir/rítónavíri:

- Skammtar af ketókonazóli og ítrakónazóli sem eru yfir 200 mg á dag (við **sveppasýkingum**)
- Skammtar af rífabútíni sem eru yfir 150 mg annan hvern dag (**sýklalyf**)
- Lídókaín gefið sem stungulyf
- Halófantrín (notað gegn **malaríu**)
- Síldenafíl, vardenafíl eða tadalafíl (notuð við **stinningarvandamálum**)
- Skammtar af atorvastatíni sem eru stærri en 20 mg á dag (notað til að lækka **kólesteról**)
- Flúttikasónprópíónat og sambærileg lyf til meðferðar á **astma**, nema þau séu talin nauðsynleg. Í þeim tilvikum skal viðhafa nákvæmt eftirlit
- Lópínavír/rítónavír-samsetning (notuð við **HIV-sýkingu**).
- Raltegravír (notað við **HIV-sýkingu**)
- Telaprevír, boceprevír, simeprevír, daclatasvír (notað við **lifrabólgu C**)
- Maravíroc (notað við **HIV-sýkingu**)

Nákvæmt eftirlit verður haft með þér ef þú tekur eftirfarandi lyf með Telzir/rítónavíri:

- Atorvastatín, allt að 20 mg á dag (notað til að lækka **kólesteról**)
- Karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín (notuð við **flogaveiki**)
- Cíklóspórín, rapamýsín, takrólímus (notuð til að bæla **ónæmiskerfið**)
- Dolutegravír (notað við **HIV-sýkingu**)
- Desipramín, nortriptylín, paroxetín og sambærileg lyf (notuð við **þunglyndi**)
- Warfarín og önnur lyf sem koma í veg fyrir **segamyndun**
- Mídazólám til inndælingar (notað við **kvíða**)
- Klaritrómýcín, erýtrómýcín (**sýklalyf**)
- Metadón (**heróínstaðgengill**)

Breyta getur þurft skammtinum af Telzir ef þú tekur

- Etravírín (notað við HIV-sýkingu)

Hormónagetnaðarvarnir

Ef Telzir og rítónavír eru tekin samhliða getnaðarvarnarpillunni getur það skaðað lifrina eða komið í veg fyrir að getnaðarvörnin virki eins og til er ætlast.

→**Notaðu aðra örugga getnaðarvörn sem ekki inniheldur hormón, svo sem smökk.**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun Telzir/rítónavírs samhliða öðrum hormónameðferðum, s.s. hormónauppbótarmeðferð.

Taka Telzir og matur

Fullorðnir eiga að taka Telzir mixtúru **án matar** og á tóman maga.

Börn og unglingar eiga að taka Telzir mixtúru **með mat**.

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð:

→ **Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafraeðingi áður** en lyfið er notað.

Brjóstgjöf

Konur sem eru HIV-jákvæðar eiga ekki að hafa barn á brjósti þar sem HIV-smit getur borist í barnið með brjóstamjólkinni. Ekki er vitað hvort innihaldsefni Telzir geti einnig borist í brjóstamjólkina. Ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hugsa um brjóstgjöf:

→**Hafðu strax samband við lækinn.**

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Telzir mixtúru

Telzir mixtúra inniheldur **própýlparahýdróxybensóat** og **metýlparahýdróxybensóat**. Þessi innihaldsefni geta valdið ofnæmisviðbrögðum (stundum síðkomnum).

Akstur og notkun véla

Telzir getur orsakað sundl/svima og valdið öðrum aukaverkunum sem geta verið sljóvgandi.

→ **Ekki aka eða stjórna vélum** nema að þér líði vel.

Vertu í reglulegu sambandi við lækinn

Telzir hjálpar til við að hafa stjórn á sjúkdómi þínum en það læknar ekki HIV-sýkinguna. Þú þarft að taka lyfið á hverjum degi til að koma í veg fyrir að sjúkdómurinn versni. Þú getur eftir sem áður fengið aðrar sýkingar og sjúkdóma sem tengjast HIV-sýkingunni.

→ **Vertu í reglulegu sambandi við lækinn** og **hættu ekki að taka Telzir** án þess að fá ráðleggingar hjá læknum.

3. Hvernig nota á Telzir

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafraeðingur hefur sagt til um. Það er mjög mikilvægt að þú takir **allan** dagskammtinn af Telzir og rítónavíri eins og læknirinn hefur sagt til um. **Ekki taka meira** en ráðlagðan skammt. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafraeðingi.

Hristu flöskuna í 20 sekúndur fyrir fyrstu notkun. Hristu flöskuna í 5 sekúndur fyrir hverja notkun þar á eftir.

Skammtasprauta með 10 ml kvarða fylgir með pakkningunni, svo hægt sé að mæla skammtinn nákvæmlega.

Fullorðnir

Fullorðnir eiga að taka Telzir mixtúru **án** matar og á tóman maga

Ráðlagður skammtur er **14 ml af Telzir mixtúru (700 mg af fosamprenavíri) tvisvar á dag** með 100 mg af rítónavíri (hylki eða mixtúru) tvisvar á dag.

Börn frá 6 ára aldri og a.m.k. 25 kg að þyngd

Börn eiga að taka Telzir mixtúru **með mat**.

Læknirinn finnur út réttan skammt miðað við þyngd.

Ráðlagður skammtur er **0,36 ml/kg** af Telzir mixtúru (18 mg af fosamprenavíri á hvert kg), **tvísvar á dag**, ásamt 3 mg/kg af rítónavírmixtúru, tvísvar á dag.

Ekki er hægt að veita neinar ráðleggingar varðandi skammta fyrir börn undir 25 kg að þyngd.

Börn geta tekið fullorðinsskammtinn af rítónavírhylkjum (100 mg tvísvar á dag, ef þau veiga a.m.k. 33 kg og geta gleypst hylkin heil.

Annar valmöguleiki við Telzir mixtúru:

Börn geta tekið fullorðinsskammtinn, **eina 700 mg Telzir töflu tvísvar á dag**, (ásamt rítónavíri 100 mg tvísvar á dag) ef þau veiga a.m.k. 39 kg og geta gleypst töflurnar heilar.

Börn yngri en 6 ára

Telzir er ekki ráðlagt fyrir börn yngri en 6 ára.

Fullorðnir með lifrarsjúkdóm

Ef þú ert með vægan lifrarsjúkdóm er skammturinn **14 ml af Telzir mixtúru** (700 mg af fosamprenavíri) **tvísvar á dag**, með 100 mg af rítónavíri aðeins einu sinni á dag. Ef þú ert með miðlungsalvarlegan lifrarsjúkdóm er skammturinn **9 ml af Telzir mixtúru** (450 mg af fosamprenavíri) **tvísvar á dag**, með 100 mg af rítónavíri **aðeins einu sinni á dag**. Ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm er skammturinn 6 ml af Telzir mixtúru (300 mg af fosamprenavíri) tvísvar á dag, með 100 mg af rítónavíri **aðeins einu sinni á dag**.

Leiðbeiningar, skref fyrir skref

Ekki blanda Telzir saman við nein önnur lyf í flöskunni eða sprautunni.

1. **Hristu flöskuna** kröftuglega fyrir notkun.
2. **Taktu tappann af flöskunni** og geymdu á öruggum stað.
3. **Þrýstu plastmillistykkinu ofan í flöskuhálsinn**, á meðan flöskunni er haldið þétt.
4. **Settu sprautuna** þétt í millistykkið.
5. **Snúðu flöskunni** á hvolf.
6. **Dragðu sprautustimpilinn út** þar til fyrsta hlutanum af fullum skammti er náð.
7. **Réttu flöskuna við** og taktu sprautuna úr millistykkinu.
8. **Settu sprautuna í munninn**, og beindu sprautustútnum að innanverðri kinn. **Ýttu stimplinum rólega inn**, þannig að tími gefist til að kyngja. **Ekki** ýta of fast þannig að vökvinn sprautist ofan í kok og þér svelgist á.
9. **Endurtaktu skref 4 til 8** á sama hátt **þar til þú hefur tekið allan skammtinn**.
10. **Ekki skilja sprautuna eftir í flöskunni**. Taktu sprautuna og millistykkið út og hreinsaðu vandlega með hreinu vatni. Láttu þau þorna alveg áður en þú notar þau aftur.
11. **Lokaðu flöskunni** þétt með tappanum.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn

Ef þú tekur stærri skammt en mælt er fyrir um af Telzir:

→**Hafðu tafarlaust samband við lækinn eða lyfjafræðing og fáðu ráðleggingar.**

Ef gleymist að taka Telzir

Ef þú gleymir að taka skammt af Telzir, taktu hann um leið og þú manst og haltu svo meðferðinni áfram eins og áður. **Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp fyrir skammt sem gleymst hefur að taka.**

Ekki hætta að nota Telzir án ráðlegginga

Taktu Telzir eins lengi og læknirinn ráðleggur. Ekki hætta nema læknirinn ráðleggi það.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þegar veitt er meðferð gegn HIV-sýkingu getur verið erfitt að greina hvort aukaverkanir eru til komnar vegna Telzir, annarra lyfja sem tekin eru samtímis, eða vegna HIV-sjúkdómsins sjálfs. Af þessari ástæðu er mjög mikilvægt að þú **ræðir við lækninn um allar breytingar á heilsu þinni.**

Mjög algengar aukaverkanir

Þær geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af 10 einstaklingum:**

- Niðurgangur
- Hækkun á *kólesteróli* (tegund blóðfitu).

Algengar aukaverkanir

Þær geta komið fyrir hjá **allt að 1 af 10 einstaklingum:**

- Hækkun á *þríglyseríðum* (tegund blóðfitu).
- Ógleði eða *uppköst*, magaverkur, linar hægðir
- *Útbrot í húð* (rauð, upphleypt eða með kláða) – ef útbrotin verða svæsin gætirðu þurft að hætta töku þessa lyfs
- Höfuðverkur, sundl/svimi
- Þreyta
- Hækkun ensíma sem framleidd eru í lifur og kallast *transamínasar*, hækkun ensíms sem framleitt er í brisi og kallast *lípasi*
- Náladofi í kringum varir og munn.

Sjaldgæfar aukaverkanir

Þær geta komið fyrir hjá **allt að 1 af 100 einstaklingum:**

- Þroti í andliti, vörum og tungu (*ofsabjúgur*).

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Þær geta komið fyrir hjá **allt að 1 af 1000 einstaklingum:**

- Alvarleg eða lífshættuleg viðbrögð í húð (*Stevens Johnson-heilkenni*).

Þú gætir fundið fyrir vandamálum í vöðvum

Greint hefur verið frá verkjum, eymslum og máttleysi í vöðvum, sérstaklega í tengslum við retróveirulyfjameðferð sem inniheldur próteasahemla og núkleósíðahliðstæður. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa þessir vöðvakvillar verið alvarlegir (*rákvöðvasundrun*). Ef vart verður við einhver vandamál í vöðvum:

→**Láttu lækninn vita.**

Hjá dreyrasjúklingum getur blætt meira

Hjá sjúklingum með **dreyrasýki af tegundum A og B**, hefur verið greint frá auknum blæðingum meðan á töku próteasahemla stendur.

Ef þetta gerist hjá þér:

→**Hafðu tafarlaust samband við lækninn.**

Ef þú færð aukaverkanir

→**Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.**

Aðrar aukaverkanir vegna samsettrar meðferðar við HIV

Gamlar sýkingar geta blossað upp

Einstaklingar með langt genginn HIV-sjúkdóm (alnæmi) eru með veikt ónæmiskerfi og eru líklegri til að fá alvarlegar sýkingar (tækifærissýkingar). Þegar þessir einstaklingar hefja meðferð geta þeir orðið fyrir því að gamlar sýkingar í dvala, blossa upp og valda einkennum um bólgu. Þessi einkenni eru líklega tilkomin vegna þess að ónæmiskerfi líkamans er að verða sterkara og líkaminn fer að berjast gegn þessum sýkingum.

Auk tækifærissýkinga geta einnig komið fram sjálfsöfnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst gegn heilbrigðum líkamsvef) eftir að þú byrjar að taka lyf til meðferðar við HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin. Ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og máttleysi í vöðvum, máttleysi sem kemur fyrst fram í höndum og fótum og berst síðan í átt að búknum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu strax leita til læknisins til að fá nauðsynlega meðferð.

Ef þú færð einhver einkenni um sýkingu eða merki um sýkingu á meðan þú tekur Telzir:

→**Láttu lækninn tafarlaust vita. Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án þess að fá ráðleggingar hjá læknum.**

Þú gætir fundið fyrir vandamálum í beinum

Hjá sumum sem fá samsetta meðferð við HIV kemur fram kvilla sem kallast „beindrep“. Við þennan kvilla deyr hluti beinvefsins vegna minnkaðs blóðflæðis til beinanna.

Fólk er líklegra til að fá þennan kvilla:

- ef það hefur fengið samsetta meðferð í langan tíma
- ef það tekur einnig bólgueyðandi lyf sem kallast barksterar
- ef það neytir áfengis
- ef ónæmiskerfið er mjög veikt
- ef það er of þungt.

Einkenni sem þarf að vera á varðbergi gagnvart eru m.a.:

- **stífleiki í liðum**
- **verkir og sársauki** (sérstaklega í mjöðm, hné og öxl)
- **erfiðleikar við hreyfingu.**

Ef þú finnur fyrir þessum einkennum:

→**Láttu lækninn vita.**

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Telzir

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Má ekki frjósa. Engin önnur sérstök fyrirsmáli eru um geymsluáðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu.

Fleygðu flöskunni 28 dögum eftir fyrstu opnun en ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Telzir inniheldur

- **Virka efnið er fosamprenavír.** Hver ml af mixtúru inniheldur 50 mg af fosamprenavíri sem fosamprenavírkalsíumsalt (samsvarandi u.þ.b. 43 mg af amprenavíri).
- Önnur innihaldsefni eru: hýprómellósi, súkralósi, pólýsorbat 80, kalsíumklóríðtvíhýdrat, tilbúið greipaldintyggiúmmíbragðefni, náttúrulegt piparmyntubragðefni, hreinsað vatn, própýlenglýkól, metýlparahýdroxýbensóat (E218), própýlparahýdroxýbensóat (E216).

Lýsing á útliti Telzir og pakkningastærðir

Telzir er í plastflöskum sem innihalda 225 ml af mixtúru. 10 ml kvörðuð sprauta til skömmtunar, ásamt millistykki, fylgir með pakkningunni. Mixtúran er hvít til beinhvít.

Telzir er einnig til sem 700 mg filmuhúðaðar töflur.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Framleiðandi

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

Markaðsleyfishafi

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Holland

eða

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

eða

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien ViiV Healthcare sprl/bvba Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00	Lietuva GlaxoSmithKline Lietuva UAB Tel: + 370 5 264 90 00 info.lt@gsk.com
България ГлаксоСмитКлайн ЕООД Тел.: + 359 2 953 10 34	Luxembourg/Luxemburg ViiV Healthcare sprl/bvba Belgique/Belgien Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00
Česká republika GlaxoSmithKline s.r.o. Tel: + 420 222 001 111 cz.info@gsk.com	Magyarország GlaxoSmithKline Kft. Tel.: + 36 1 225 5300
Danmark GlaxoSmithKline Pharma A/S Tlf: + 45 36 35 91 00 dk-info@gsk.com	Malta GlaxoSmithKline (Malta) Limited Tel: + 356 21 238131
Deutschland ViiV Healthcare GmbH Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10 viiv.med.info@viihealthcare.com	Nederland ViiV Healthcare BV Tel: + 31 (0)30 6986060 contact-nl@viihealthcare.com
Eesti GlaxoSmithKline Eesti OÜ Tel: + 372 6676 900 estonia@gsk.com	Norge GlaxoSmithKline AS Tlf: + 47 22 70 20 00
Ελλάδα GlaxoSmithKline A.E.B.E. Τηλ: + 30 210 68 82 100	Österreich GlaxoSmithKline Pharma GmbH Tel: + 43 (0)1 97075 0 at.info@gsk.com
España Laboratorios ViiV Healthcare, S.L. Tel: + 34 902 051 260 es-ci@viihealthcare.com	Polska GSK Services Sp. z o.o. Tel.: + 48 (0)22 576 9000
France ViiV Healthcare SAS Tél: + 33 (0)1 39 17 6969 Infomed@viihealthcare.com	Portugal VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA. Tel: + 351 21 094 08 01 viiv.fi.pt@viihealthcare.com
Hrvatska GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 385 1 6051 999	România GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L. Tel: + 4021 3028 208
Ireland GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Tel: + 353 (0)1 4955000	Slovenija GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 386 (0)1 280 25 00 medical.x.si@gsk.com

Ísland Vistor hf. Sími: + 354 535 7000	Slovenská republika GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o. Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11 repcia.sk@gsk.com
Italia ViiV Healthcare S.r.l. Tel: + 39 (0)45 9212611	Suomi/Finland GlaxoSmithKline Oy Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30 Finland.tuoteinfo@gsk.com
Κύπρος GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd Τηλ: + 357 22 39 70 00 gskcyprus@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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.