

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Telzir 700 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 700 mg fosamprenavir als calciumfosamprenavir (overeenkomend met ongeveer 600 mg amprenavir).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Roze, filmomhulde, capsulevormige, biconvexe tabletten, aan één zijde gemarkeerd met "GXLL7".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Telzir in combinatie met een lage dosering ritonavir is geïndiceerd voor de behandeling van met Humane Immunodeficiëntie Virus Type 1 (hiv-1) geïnfecteerde volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen.

Bij volwassenen die in combinatie met meerdere antiretrovirale combinatietherapieën zijn behandeld, is niet aangetoond dat Telzir met een lage dosering ritonavir even effectief is als lopinavir/ritonavir. Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gedaan bij kinderen en adolescenten.

Bij patiënten die veel antiretrovirale combinatietherapieën hebben gehad, is Telzir in combinatie met een lage dosering ritonavir niet voldoende onderzocht.

Bij patiënten die eerder een proteaseremmer (PI) hebben gebruikt, moet de keuze voor Telzir gebaseerd zijn op individuele virusresistentietesten en de voorgeschiedenis van de behandeling (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Telzir mag uitsluitend worden gegeven met een lage dosis ritonavir als farmacokinetische versterker van amprenavir en in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. De Samenvatting van de Productkenmerken van ritonavir moet daarom worden geraadpleegd voorafgaand aan behandeling met Telzir.

De behandeling moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van hiv-infecties.

Fosamprenavir is een prodrug van amprenavir en mag niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen die amprenavir bevatten worden toegediend.

Het belang van het opvolgen van het volledige aanbevolen doseringsschema dient te worden benadrukt bij alle patiënten.

Voorzichtigheid is geboden wanneer de hierboven beschreven aanbevolen doseringen van Telzir met ritonavir worden overschreden (zie rubriek 4.4).

Telzir tabletten worden oraal toegediend. Telzir tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Telzir is ook verkrijgbaar als Telzir orale suspensie voor gebruik bij patiënten die geen tabletten kunnen doorslikken en bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 39 kg (raadpleeg hiervoor de Samenvatting van de Productkenmerken van Telzir suspensie voor oraal gebruik).

Dosering bij volwassenen

De aanbevolen dosering bij volwassenen is 700 mg fosamprenavir tweemaal daags met 100 mg ritonavir tweemaal daags.

Dosering bij kinderen vanaf 6 jaar en ouder

Bij kinderen met een lichaamsgewicht van ten minste 39 kg en die de tabletten heel kunnen doorslikken is de aanbevolen dosering van de Telzir tabletten hetzelfde als bij volwassenen: Telzir 700 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags.

Bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 39 kg wordt de Telzir suspensie voor oraal gebruik aangeraden voor de meest nauwkeurige dosering bij kinderen op basis van het lichaamsgewicht (raadpleeg hiervoor de Samenvatting van de Productkenmerken van Telzir suspensie voor oraal gebruik).

Dosering bij kinderen jonger dan 6 jaar

Bij kinderen jonger dan 6 jaar wordt Telzir met ritonavir niet aanbevolen, omdat er onvoldoende gegevens zijn over de farmacokinetiek, veiligheid, en antivirale respons (zie rubriek 5.2).

Dosering bij ouderen (ouder dan 65 jaar)

De farmacokinetiek van fosamprenavir is bij deze groep patiënten niet bestudeerd (zie rubriek 5.2). Daarom kunnen geen adviezen worden gegeven voor deze groep patiënten.

Dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosering wordt niet noodzakelijk geacht bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Dosering bij patiënten met een verminderde leverfunctie

Voor volwassenen met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh score: 5-6) is de aanbevolen dosering 700 mg fosamprenavir tweemaal daags met 100 mg ritonavir **eenmaal** daags.

Voor volwassenen met een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score: 7-9) is de aanbevolen dosering 450 mg fosamprenavir tweemaal daags met 100 mg ritonavir **eenmaal** daags. Deze aangepaste dosering is niet beoordeeld in een klinisch onderzoek en is afkomstig uit extrapolatie (zie rubriek 5.2). Aangezien het niet mogelijk is om deze dosering fosamprenavir door middel van een tablet in te nemen, dienen deze patiënten behandeld te worden met fosamprenavir orale suspensie.

Voor volwassenen met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score: 10-15) dient fosamprenavir met voorzichtigheid te worden gebruikt en de dosering verlaagd te worden naar 300 mg fosamprenavir tweemaal daags met 100 mg ritonavir **eenmaal** daags. Aangezien het niet mogelijk is

om deze dosering fosamprenavir door middel van een tablet in te nemen, dienen patiënten behandeld te worden met fosamprenavir orale suspensie.

Alles bij elkaar genomen kunnen, ondanks deze aanpassingen van de dosering voor volwassenen met een verminderde leverfunctie, sommige patiënten in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie hogere of lagere plasmaconcentraties amprenavir en/of ritonavir hebben dan verwacht, vanwege toegenomen variabiliteit tussen patiënten (zie rubriek 5.2). Daarom is extra controleren op veiligheid en virologische respons noodzakelijk.

Er kunnen geen doseringsaanbevelingen worden gedaan voor kinderen en adolescenten met een verminderde leverfunctie, aangezien hier geen onderzoek naar gedaan is in deze leeftijdscategorieën.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor fosamprenavir, amprenavir, ritonavir of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Telzir mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster die substraat zijn voor cytochroom P450 3A4 (CYP3A4), zoals alfuzosine, amiodaron, astemizol, bepridil, cisapride, dihydro-ergotamine, ergotamine, pimozide, quetiapine, kinidine, terfenadine, oraal midazolam (voor waarschuwingen bij parenteraal midazolam gebruik zie rubriek 4.5), oraal triazolam, sildenafil gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (voor het gebruik van sildenafil bij patiënten met erectiele disfunctie, zie de rubrieken 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening van paritaprevir en fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) is gecontra-indiceerd vanwege de verwachte toename van de blootstelling aan paritaprevir en het gebrek aan klinische gegevens om de omvang van deze toename te kunnen vaststellen (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van Telzir samen met simvastatine of lovastatine is gecontra-indiceerd vanwege toegenomen plasmaconcentraties van lovastatine en simvastatine waardoor het risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse, kan toenemen (zie rubriek 4.5).

Telzir met ritonavir mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster die sterk afhankelijk zijn van het CYP2D6-metabolisme, bijvoorbeeld flecaïnide en propafenon (zie rubriek 4.5).

De combinatie van rifampicine en Telzir samen met een lage dosis ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, mogen niet gebruikt worden tijdens het innemen van Telzir vanwege het risico op verlaagde plasmaconcentraties en verminderde klinische effecten van amprenavir (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen, dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Patiënten moeten erop gewezen worden dat behandeling met Telzir, of een andere gangbare antiretrovirale therapie, hiv niet geneest en dat zij nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties van de hiv-infectie kunnen krijgen.

Fosamprenavir bevat een sulfonamidegroep. De mogelijkheid van kruisovergevoeligheid tussen geneesmiddelen in de sulfonamideklasse en fosamprenavir is onbekend. Bij de pivotal studies van

Telzir bij patiënten die fosamprenavir met ritonavir kregen zag men geen toename van het risico op huiduitslag bij patiënten met een voorgeschiedenis van sulfonamide-allergie vergeleken met patiënten die geen sulfonamide-allergie hadden. Toch moet men voorzichtig zijn bij gebruik van Telzir bij patiënten met een bekende sulfonamide-allergie.

Gelijktijdige toediening van 700 mg Telzir tweemaal daags met ritonavir in doseringen hoger dan 100 mg tweemaal daags, werd klinisch niet onderzocht. Het gebruik van hogere doseringen ritonavir kan mogelijk het veiligheidsprofiel van de combinatie wijzigen en wordt daarom niet aanbevolen.

Leveraandoening

Telzir met ritonavir moet met voorzichtigheid en in verlaagde dosering gebruikt worden bij volwassenen met een licht, matig of ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Patiënten met chronische hepatitis B of C die behandeld zijn met antiretrovirale combinatietherapie lopen een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen die de lever betreffen. Zie, bij gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C, ook de desbetreffende ‘Samenvatting van de Productkenmerken’ voor deze geneesmiddelen.

Bij patiënten met een reeds bestaande leverdisfunctie, waaronder chronisch actieve hepatitis, is sprake van een hogere frequentie van afwijkingen van de leverfunctie tijdens antiretrovirale combinatietherapie; zij moeten goed gevolgd worden in overeenstemming met de standaardpraktijk. Als bij dergelijke patiënten de leveraandoening verergert, moet onderbreken of stoppen van de behandeling worden overwogen.

Geneesmiddeleninteracties

Het gelijktijdig gebruik van Telzir met halofantrine of lidocaïne (systemisch) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

PDE5-remmers gebruikt voor de behandeling van erectiele disfunctie: het gelijktijdig gebruik van Telzir met PDE5-remmers (bijv. sildenafil, tadalafil en vardenafil) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Er wordt verwacht dat gelijktijdige toediening van Telzir met een lage dosering ritonavir en met deze geneesmiddelen de concentraties van deze laatste geneesmiddelen aanzienlijk verhoogt en kan resulteren in met PDE5-remmers geassocieerde bijwerkingen zoals hypotensie, veranderingen in het gezichtsvermogen en priapisme (zie rubriek 4.5). Hierbij moet opgemerkt worden dat gelijktijdige toediening van Telzir met een lage dosering ritonavir met sildenafil, gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie, gecontra-indiceerd is (zie rubriek 4.3).

Wanneer rifabutine wordt toegediend met Telzir en ritonavir, wordt een vermindering van de dosering van rifabutine met ten minste 75% aangeraden. Een verdere reductie van de dosering kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

Omdat er een mogelijk verhoogd risico kan zijn op levertransaminaseverhogingen en gewijzigde hormonale spiegels bij gelijktijdige toediening van fosamprenavir, ritonavir en orale anticonceptiva, worden alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethoden aanbevolen voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie rubriek 4.5). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de gelijktijdige toediening van fosamprenavir en ritonavir met oestrogenen en/of progestagenen bij gebruik als hormonale substitutietherapie. De werkzaamheid en veiligheid van deze behandelingen samen met fosamprenavir en ritonavir zijn niet vastgesteld.

Anticonvulsiva (carbamazepine, fenobarbital) moeten met voorzichtigheid gebruikt worden. Telzir kan minder werkzaam zijn als gevolg van een daling van de concentraties amprenavir in het plasma bij patiënten die deze geneesmiddelen gelijktijdig gebruiken (zie rubriek 4.5).

Controle van de therapeutische concentratie wordt aanbevolen voor immunosuppressiva (cyclosporine, tacrolimus, rapamycine) indien gelijktijdig toegediend met Telzir (zie rubriek 4.5).

Controle van de therapeutische concentratie wordt aanbevolen voor tricyclische antidepressiva (bijv. desipramine en nortriptyline) indien gelijktijdig toegediend met Telzir (zie rubriek 4.5).

Indien warfarine of andere orale anticoagulantia gelijktijdig worden toegediend met Telzir wordt intensivering van de controle van de INR (International Normalised Ratio) aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van Telzir met ritonavir en fluticason of andere glucocorticoiden die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, wordt niet aangeraden tenzij het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïdeffecten waaronder het Cushing-syndroom en suppressie van de bijnier (zie rubriek 4.5).

Direct werkende antivirale middelen tegen het hepatitis C-virus (HCV): wanneer direct werkende antivirale middelen (DAAs) tegen het hepatitis C-virus, die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 of die inductoren/inhibitoren van CYP3A4 zijn, gelijktijdig worden toegediend met fosamprenavir/ritonavir, is de verwachting dat de plasmaconcentraties van geneesmiddelen veranderen vanwege inhibitie of inductie door enzymactiviteit van het CYP3A4 (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Huiduitslag/huidreacties

De meeste patiënten met lichte of matige huiduitslag kunnen doorgaan met het gebruik van Telzir. Geschikte antihistaminica (bijv. cetirizinedihydrochloride) kunnen de jeuk verminderen en het verdwijnen van de huiduitslag versnellen. Ernstige en levensbedreigende huidreacties, zoals Syndroom van Stevens-Johnson, werden gemeld bij minder dan 1% van de in het klinisch ontwikkelingsprogramma geïnccludeerde patiënten. Met het gebruik van Telzir moet definitief gestopt worden in het geval van ernstige uitslag of in het geval van huiduitslag van een matige intensiteit met systemische symptomen of met reacties van de mucosa (zie rubriek 4.8).

Hemofiliepatiënten

Er zijn meldingen van toename van de bloedingen waaronder spontane hematomen van de huid en hematrosen bij hemofilie type-A- en -B-patiënten die werden behandeld met proteaseremmers (PI's). Bij sommige patiënten was toediening van factor VIII noodzakelijk. Bij meer dan de helft van de gemelde gevallen werd de behandeling met proteaseremmers voortgezet of hervat als de behandeling was gestaakt. Een causaal verband wordt vermoed, hoewel het werkingsmechanisme niet is opgehelderd. Hemofiliepatiënten moeten daarom op de hoogte gesteld worden van de mogelijkheid van toename van de bloedingen.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnficeerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart, een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op

asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis carinii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en ze kunnen zich vele maanden na het starten van de behandeling openbaren.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer fosamprenavir en ritonavir gelijktijdig worden toegediend, kan het metabole geneesmiddelinteractieprofiel van ritonavir overheersen, omdat ritonavir een krachtiger CYP3A4-remmer is. De volledige productinformatie voor ritonavir moet daarom worden geraadpleegd vóór de start van de therapie met Telzir met ritonavir. Ritonavir remt ook CYP2D6 maar in mindere mate dan CYP3A4. Ritonavir induceert CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 en glucuronosyltransferase.

Bovendien worden zowel amprenavir, de actieve metaboliet van fosamprenavir, als ritonavir primair in de lever gemetaboliseerd via CYP3A4. Daarom kunnen geneesmiddelen die, hetzij deze metaboliseroute delen, hetzij de activiteit van CYP3A4 wijzigen, de farmacokinetiek van amprenavir en ritonavir wijzigen. Evenzo kan gelijktijdige toediening van fosamprenavir met ritonavir de farmacokinetiek wijzigen van andere actieve stoffen die deze metaboliseroute delen.

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

Tenzij anders vermeld zijn de hieronder omschreven onderzoeken uitgevoerd met de aanbevolen doseringen fosamprenavir/ritonavir (te weten 700/100 mg tweemaal daags), en is de interactie beoordeeld bij steady-state omstandigheden waarin geneesmiddelen gedurende 10 tot 21 dagen werden toegediend.

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie Geometrische gemiddelde verandering (%) (Mogelijk mechanisme)	Aanbeveling ten aanzien van co-administratie
ANTIRETROVIRALE GENEESMIDDELEN <i>Non-nucleoside reverse transcriptaseremmers:</i>		
Efavirenz	Er is geen klinisch significante	Er is geen dosisaanpassing

600 mg eenmaal daags	interactie waargenomen.	noodzakelijk.
Nevirapine 200 mg tweemaal daags	Er is geen klinisch significante interactie waargenomen	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Etravirine (Onderzoek uitgevoerd bij 8 patiënten)	Amprenavir AUC ↑ 69% Amprenavir C _{min} ↑ 77% Amprenavir C _{max} ↑ 62% Etravirine AUC ↔ ^a Etravirine C _{min} ↔ ^a Etravirine C _{max} ↔ ^a ^a Vergelijking gebaseerd op controle uit het verleden.	Het kan nodig zijn de Telzir dosering te verminderen (gebruik makend van de suspensie voor oraal gebruik).
<i>Nucleoside / Nucleotide reverse transcriptase remmers:</i>		
Abacavir Lamivudine Zidovudine Studie uitgevoerd met amprenavir Geen FPV/RTV geneesmiddeleninteractiestudies	Er wordt geen klinisch significante interactie verwacht.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Didanosine kauwtablet Geen geneesmiddeleninteractiestudies	Er wordt geen klinisch significante interactie verwacht.	Er is geen dosisscheiding of dosisaanpassing noodzakelijk (zie Antacida).
Didanosine maagsapresistente capsule Geen geneesmiddeleninteractiestudies	Er wordt geen klinisch significante interactie verwacht.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Tenofovir 300 mg eenmaal daags	Er is geen klinisch significante interactie waargenomen.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

<i>Proteaseremmers:</i> Volgens de huidige behandelrichtlijnen wordt tweevoudige therapie met proteaseremmers in het algemeen niet aangeraden		
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg tweemaal daags	Lopinavir: C _{max} ↑ 30% Lopinavir: AUC ↑ 37% Lopinavir: C _{min} ↑ 52% Amprenavir: C _{max} ↓ 58% Amprenavir: AUC ↓ 63% Amprenavir: C _{min} ↓ 65% Lopinavir: C _{max} ↔*	Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

<p>Lopinavir/ritonavir 533 mg/133 mg tweemaal daags</p> <p>(Telzir 1.400 mg tweemaal daags)</p>	<p>Lopinavir: AUC ↔* Lopinavir: C_{min} ↔* * vergeleken met lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg tweemaal daags</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 13%* Amprenavir: AUC ↓ 26%* Amprenavir: C_{min} ↓ 42%* * vergeleken met fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg tweemaal daags</p> <p>(gemengde CYP3A4-inductie/remming, Pgp-inductie)</p>	
<p>Indinavir Saquinavir Nelfinavir</p> <p>Geen geneesmiddeleninteractiestudies</p>		<p>Er kunnen geen dosisaanbevelingen worden gegeven.</p>
<p>Atazanavir</p> <p>300 mg eenmaal daags</p>	<p>Atazanavir: C_{max} ↓ 24%* Atazanavir: AUC ↓ 22%* Atazanavir: C_{min} ↔* *vergeleken met atazanavir/ritonavir 300 mg/ 100 mg eenmaal daags</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p>	<p>Geen dosisaanpassing noodzakelijk.</p>

<i>Integraseremmers</i>		
<p>Raltegravir</p> <p>400 mg tweemaal daags</p>	<p><u>Nuchter</u></p> <p>Amprenavir: $C_{max} \downarrow 14\%$ (-36%; +15%) AUC $\downarrow 16\%$ (-36%; +8%) $C_{min} \downarrow 19\%$ (-42%; +13%)</p> <p>Raltegravir: $C_{max} \downarrow 51\%$ (-75%; -3%) AUC $\downarrow 55\%$ (-76%; -16%) $C_{min} \downarrow 36\%$ (-57%; -3%)</p> <p><u>Na gebruik van voedsel</u></p> <p>Amprenavir: $C_{max} \downarrow 25\%$ (-41%; -4%) AUC $\downarrow 25\%$ (-42%; -3%) $C_{min} \downarrow 33\%$ (-50%; -10%)</p> <p>Raltegravir: $C_{max} \downarrow 56\%$ (-70%; -34%) AUC $\downarrow 54\%$ (-66%; -37%) $C_{min} \downarrow 54\%$ (-74%; -18%)</p>	<p>Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. Significante afnames van blootstelling en C_{min} zijn waargenomen voor zowel amprenavir als raltegravir (in het bijzonder na het gebruik van voedsel). Dit kan ertoe leiden dat virologisch falen bij patiënten optreedt.</p>
<p>Dolutegravir</p> <p>50 mg eenmaal daags</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p>$C_{max} \downarrow 24\%$ AUC $\downarrow 35\%$ $C_{\tau} \downarrow 49\%$</p> <p>Amprenavir: $C_{max} \leftrightarrow$ Amprenavir: AUC \leftrightarrow Amprenavir: $C_{min} \leftrightarrow$</p>	<p>Op basis van waargenomen blootstelling-respons relaties van klinische gegevens wordt dosisaanpassing van fosamprenavir of dolutegravir niet aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden en nauwkeurige controle wordt aanbevolen wanneer deze combinatie aan patiënten wordt gegeven die resistent zijn tegen integraseremmers.</p>
<i>CCR5-receptorantagonisten</i>		
<p>Maraviroc</p> <p>300 mg tweemaal daags</p>	<p>Maraviroc: $AUC_{12} \uparrow 2,49$ Maraviroc: $C_{max} \uparrow 1,52$ Maraviroc: $C_{12} \uparrow 4,74$</p> <p>Amprenavir: $AUC_{12} \downarrow 0,65$ Amprenavir: $C_{max} \downarrow 0,66$ Amprenavir: $C_{12} \downarrow 0,64$</p> <p>Ritonavir $AUC_{12} \downarrow 0,66$ Ritonavir $C_{max} \downarrow 0,61$ Ritonavir $C_{12} \leftrightarrow 0,86$</p>	<p>Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. Significante afnames van amprenavir C_{min} zijn waargenomen. Dit kan ertoe leiden dat bij patiënten virologisch falen optreedt.</p>

<i>Anti-hepatitis C-virusgeneesmiddelen</i>		
Telaprevir <i>(PK-gegevens uit de voorschrijfinformatie van telaprevir)</i>	Amprenavir ↓ AUC 0,53 (0,49-0,58) C _{max} 0,65 (0,59-0,70) C _{min} 0,44 (0,40-0,50) Telaprevir ↓ AUC 0,68 (0,63-0,72) C _{max} 0,67 (0,63-0,71) C _{min} 0,70 (0,64-0,77) Onbekend werkingsmechanisme.	Niet aanbevolen.
Boceprevir	Niet onderzocht. De resultaten uit onderzoek met andere hiv-proteaseremmers en boceprevir lijken erop te wijzen dat gelijktijdige toediening van fosamprenavir/ritonavir met boceprevir waarschijnlijk zal leiden tot subtherapeutische niveaus van fosamprenavir en van boceprevir.	Niet aanbevolen.
Simeprevir Daclatasvir	Niet onderzocht. Resultaten uit studies met andere hiv-proteaseremmers en simeprevir of daclatasvir suggereren dat gelijktijdige toediening met fosamprenavir/ritonavir waarschijnlijk leidt tot verhoogde plasmablootstellingen aan simeprevir of daclatasvir vanwege CYP3A4-enzyminhibitie.	Niet aanbevolen.
Paritaprevir (co-formulering met ritonavir en ombitasvir en gelijktijdig toegediend met dasabuvir)	Niet onderzocht. Resultaten uit studies met andere hiv-proteaseremmers en paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir suggereren dat gelijktijdige toediening van fosamprenavir/ritonavir met paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir waarschijnlijk leidt tot verhoogde plasmablootstellingen aan paritaprevir vanwege CYP3A4-enzyminhibitie en een hogere ritonavir dosering.	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
ANTIARITMICA		
Amiodaron Bepriidil Kinidine	Amiodaron: ↑ verwacht Bepriidil: ↑ verwacht Kinidine: ↑ verwacht	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Mogelijkheid tot ernstige en/of levensbedreigende reacties zoals hartaritmieën.

Flecainide Propafenon	(CYP3A4 remming door FPV/RTV) Flecainide: ↑ verwacht Propafenon: ↑ verwacht (CYP2D6-remming door RTV)	
ERGOT DERIVATEN		
Dihydro-ergotamine Ergotamine Ergonovine Methylegonovine	Dihydro-ergotamine: ↑ verwacht Ergonovine: ↑ verwacht Ergotamine: ↑ verwacht Methylegonovine: ↑ verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Mogelijkheid tot ernstige en/of levensbedreigende reacties zoals acute ergotoxiciteit gekarakteriseerd door perifere vasospasmen en ischemie van de extremiteiten en andere weefsels.
GASTROINTESTINALE MOTILITEITSMIDDELEN		
Cisapride	Cisapride: ↑ verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Mogelijkheid tot ernstige en/of levensbedreigende reacties zoals hartaritmieën.
ANTI-HISTAMINICA (HISTAMINE-H1-RECEPTOR- ANTAGONISTEN)		
Astemizol Terfenadine	Astemizol: ↑ verwacht Terfenadine: ↑ verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Mogelijkheid tot ernstige en/of levensbedreigende reacties zoals hartaritmieën.
NEUROLEPTICA		
Pimozide	Pimozide: ↑ verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Mogelijkheid tot ernstige en/of levensbedreigende reacties zoals hartaritmieën.
ANTI-PSYCHOTICA		
Quetiapine	Vanwege CYP3A-remming door Telzir nemen de quetiapine- concentraties naar verwachting toe.	Gelijktijdige toediening van Telzir en quetiapine is gecontra-indiceerd omdat het de aan quetiapine gerelateerde toxiciteit kan verhogen. Verhoogde plasmaspiegels van quetiapine kunnen leiden tot coma.
INFECTIE		
<i>Antibacteriële middelen:</i>		
Clarithromycine Studie uitgevoerd met amprenavir	Clarithromycine: matige ↑ verwacht (CYP3A4-remming)	Voorzichtig gebruiken.

Geen FPV/RTV geneesmiddeleninteractiestudies.		
Erytromycine Geen geneesmiddeleninteractiestudies	Erytromycine: ↑ verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Voorzichtig gebruiken.
<i>Anti-mycobacterieel:</i>		
Rifabutine 150 mg om de dag	Rifabutine: C_{max} ↓ 14%* Rifabutine: AUC (0-48) ↔* 25-O-desacetylriofabutine: C_{max} ↑ 6-voudig* 25-O-desacetylriofabutine: AUC(0-48) ↑ 11-voudig* *vergeleken met rifabutine 300 mg eenmaal daags Amprenavir blootstelling onveranderd vergeleken met eerdere data (Gemengde CYP3A4-inductie/remming)	De toename van 25-O-desacetylriofabutine (actieve metaboliet) kan mogelijk leiden tot een toename in de aan rifabutine gerelateerde bijwerkingen, in het bijzonder uveïtis. Een 75% reductie van de standaard rifabutinedosering (dit is tot 150 mg om de dag) wordt aanbevolen. Een verdere dosisreductie kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).
Rifampicine 600 mg eenmaal daags (Amprenavir zonder ritonavir) Geen FPV/RTV geneesmiddeleninteractiestudies	Amprenavir: AUC ↓ 82% Significante ↓ APV verwacht (CYP3A4-inductie door rifampicine)	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). De afname in amprenavir AUC kan resulteren in virologische insufficiëntie en het ontwikkelen van resistentie. Tijdens pogingen om deze verminderde blootstelling op te vangen door het verhogen van de dosering van andere proteaseremmers met ritonavir werd een hogere frequentie van leverreacties waargenomen.
<i>Antischimmelmiddelen:</i>		
Ketoconazol 200 mg eenmaal daags gedurende vier dagen Itraconazol Geen geneesmiddeleninteractiestudies	Ketoconazol: C_{max} ↑ 25% Ketoconazol: AUC ↑ 2,69-voud. Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔ Itraconazol: ↑ verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Hoge doseringen (> 200 mg/dag) ketoconazol of itraconazol worden niet aanbevolen.

ANTACIDA, HISTAMINE H₂-RECEPTOR-ANTAGONISTEN EN PROTONPOMP REMMERS		
<p>Enkelvoudige doseringen van 30 ml antacidum suspensie (equivalent aan 3,6 gram aluminium hydroxide en 1,8 gram magnesiumhydroxide)</p> <p>(Telzir 1.400 mg enkelvoudige dosering)</p> <p>Ranitidine 300 mg enkelvoudige dosering</p> <p>(Telzir 1.400 mg enkelvoudige dosering)</p> <p>Esomeprazol 20 mg eenmaal daags</p>	<p>Amprenavir: C_{max} ↓ 35%</p> <p>Amprenavir: AUC ↓ 18%</p> <p>Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 51%</p> <p>Amprenavir: AUC ↓ 30%</p> <p>Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavir C_{max} ↔</p> <p>Amprenavir AUC ↔</p> <p>Amprenavir C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>(toename in maag- pH)</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk met antacida, protonpomp remmers of histamine H₂ receptor- antagonisten.</p>
ANTICONVULSIVA		
<p>Fenytoïne 300 mg eenmaal daags</p>	<p>Fenytoïne: C_{max} ↓ 20%</p> <p>Fenytoïne: AUC ↓ 22%</p> <p>Fenytoïne: C_{min} ↓ 29%</p> <p>(matige inductie van CYP3A4 door FPV/RTV)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔</p> <p>Amprenavir: AUC ↑ 20%</p> <p>Amprenavir: C_{min} ↑ 19%</p>	<p>Er wordt aanbevolen de fenytoïne-plasmaconcentraties te controleren en de fenytoïne- dosering desgewenst te verhogen.</p>
<p>Fenobarbital Carbamazepine</p> <p>Geen geneesmiddeleninteractiestudies</p>	<p>Amprenavir: ↓ verwacht</p> <p>(geringe CYP3A4-inductie)</p>	<p>Voorzichtig gebruiken (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Lidocaïne (via systemische route)</p> <p>Geen geneesmiddeleninteractiestudies</p>	<p>Lidocaïne: ↑ verwacht</p> <p>(CYP3A4-remming door FVP/RTV)</p>	<p>Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. Het kan ernstige bijwerkingen veroorzaken (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Halofantrine</p> <p>Geen geneesmiddeleninteractiestudies</p>	<p>Halofantrine: ↑ verwacht</p> <p>(CYP3A4-remming door FVP/RTV)</p>	<p>Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. Het kan ernstige bijwerkingen veroorzaken (zie rubriek 4.4).</p>
PDE5- REMMERS		

<p>Sildenafil Vardenafil Tadalafil</p> <p>Geen geneesmiddeleninteractiestudies</p>	<p>PDE5-remmers: ↑ verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)</p>	<p>Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. Het kan resulteren in een toename in PDE5-remming die in verband is gebracht met bijwerkingen waaronder hypotensie, veranderingen in het gezichtsvermogen en priapisme (verwezen wordt naar de voorschrijfinformatie van de PDE5-remmers). De patiënten moeten gewaarschuwd worden voor deze mogelijke bijwerkingen wanneer PDE5-remmers met Telzir/ritonavir gebruikt worden (zie rubriek 4.4). Opgemerkt moet worden dat gelijktijdige toediening van Telzir met een lage dosering ritonavir met sildenafil gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie gecontra-indiceerd is (zie rubriek 4.3).</p>
<p>GEÏNHALEERDE/NASALE STEROÏDEN</p>		
<p>Fluticasonpropionaat 50 µg intranasaal viermaal daags gedurende 7 dagen</p> <p>(Ritonavir 100 mg capsules tweemaal daags gedurende 7 dagen)</p>	<p>Fluticasonpropionaat: ↑</p> <p>Intrinsieke cortisolgehaltes: ↓ 86%.</p> <p>De effecten van hoge systemische blootstelling aan fluticason op de ritonavir plasmagehaltes zijn onbekend.</p> <p>Er kunnen grotere effecten worden verwacht als fluticasonpropionaat wordt geïnhaleerd.</p> <p>(CYP3A4-remming door FVP/RTV)</p>	<p>Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen tenzij het mogelijke voordeel van de behandeling opweegt tegen het risico op systemische corticosteroïdeffecten (zie rubriek 4.4). Een dosisreductie van de glucocorticoïde met nauwkeurige controle op lokale en systemische effecten of een omzetting naar een glucocorticoïde, dat geen substraat is voor CYP3A4 (bijvoorbeeld beclomethason) dient te worden overwogen. In geval de behandeling met glucocorticoïden wordt gestaakt, kan het nodig zijn een progressieve dosisreductie uit te voeren over een langere periode (zie rubriek 4.4).</p>
<p>ALFA 1-ADRENORECEPTOR ANTAGONIST</p>		
<p>Alfuzosine</p>	<p>Mogelijkheid op toegenomen alfuzosineconcentraties, hetgeen kan leiden tot hypotensie. Het interactiemechanisme is CYP3A4-remming door fosamprenavir/ritonavir.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van Telzir/ritonavir met alfuzosine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</p>

KRUIDENMIDDELEN		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenavir ↓ verwacht (CYP3A4-inductie door sint-janskruid)	Kruidenmiddelen die sint-janskruid bevatten mogen niet worden gecombineerd met Telzir (zie rubriek 4.3). Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, controleer dan amprenavir, ritonavir en hiv RNA en stop met het gebruik van het sint-janskruid. De amprenavir- en ritonavir-gehaltenes kunnen toenemen na het staken van het gebruik van sint-janskruid. Het inducerende effect kan gedurende ten minste 2 weken aanhouden na het staken van de behandeling met sint-janskruid.
HMG-COA REDUCTASE - REMMERS		
Lovastatine Simvastatine Geen geneesmiddeleninteractiestudies	Lovastatine: ↑ verwacht Simvastatine: ↑ verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Toegenomen concentraties HMG-CoA reductaserepressoren kunnen myopathie veroorzaken, inclusief rabdomyolyse. Pravastatine of fluvastatine worden aanbevolen aangezien hun metabolisme niet afhankelijk is van CYP 3A4 en omdat er geen interacties worden verwacht met proteaseremmers.
Atorvastatine 10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	Atorvastatine: C _{max} ↑ 184% Atorvastatine: AUC ↑ 153% Atorvastatine: C _{min} ↑ 73% Amprenavir: C _{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C _{min} ↔ (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Er dienen doseringen atorvastatine van niet hoger dan 20 mg/dag te worden toegediend, waarbij nauwkeurig wordt gecontroleerd op atorvastatine-toxiciteit.

IMMUNOSUPPRESSIVA		
Cyclosporine Rapamycine Tacrolimus Geen geneesmiddeleninteractiestudies	Cyclosporine: ↑ verwacht Rapamycine: ↑ verwacht Tacrolimus: ↑ verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Er wordt aanbevolen frequente therapeutische concentratiecontroles van de gehalten immunosuppressiva uit te voeren totdat de gehalten zich hebben gestabiliseerd (zie rubriek 4.4).
BENZODIAZEPINES		
Midazolam Geen geneesmiddeleninteractiestudies	Midazolam: ↑ verwacht (3-4-voudig voor parenteraal toegediend midazolam) Gebaseerd op gegevens met andere proteaseremmers wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van midazolam aanzienlijk hoger zullen zijn als midazolam oraal wordt toegediend. (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Telzir/ritonavir mag niet gelijktijdig worden toegediend met oraal toegediende midazolam (zie rubriek 4.3), terwijl de gelijktijdige toediening van Telzir/ritonavir en parenteraal toegediende midazolam voorzichtig dient te gebeuren. Indien Telzir/ritonavir gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal toegediend midazolam, dient dit te gebeuren op een intensive care afdeling (ICU) of op een vergelijkbare afdeling waarbij men verzekerd is van een nauwkeurige klinische controle en geschikte medische maatregelen in geval van een respiratoire depressie en/of verlengde sedatie. Een aanpassing in de dosering van midazolam dient te worden overwogen, in het bijzonder als er meer dan een enkelvoudige dosering midazolam wordt toegediend.

TRICYCLISCHE ANTIDEPRESSIVA		
Desipramine Nortriptyline Geen geneesmiddeleninteractiestudies	Tricyclisch antidepressivum: ↑ verwacht (milde CYP2D6-remming door RTV)	Nauwkeurige controle van de therapeutische reacties en bijwerkingen bij gebruik van tricyclische antidepressiva wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).
OPIOÏDEN		
Methadon ≤ 200 mg eenmaal daags	(R-) methadon: C_{max} ↓ 21% (R-) methadon: AUC ↓ 18% (CYP-inductie door FPV/RTV)	Er wordt niet verwacht dat de afname van (R-) methadon (actieve enantiomeer) klinisch significant zal zijn. Als voorzorgsmaatregelen dienen patiënten gecontroleerd te worden op het ontwenningssyndroom.
ORAAL TOEGEDIENDE ANTICOAGULANTIA		
Warfarine Andere oraal gebruikte anticoagulantia Geen geneesmiddeleninteractiestudies	Mogelijke ↓ of ↑ van het antithrombotische effect. (inductie en/of inhibitie door CYP2C9 door RTV)	Aangescherpte controle van de International Normalised Ratio wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Ethinylestradiol 0,035 mg/ norethisteron 0,5 mg eenmaal daags	Ethinylestradiol: C_{max} ↓ 28% Ethinylestradiol: AUC ↓ 37% Norethisteron: C_{max} ↓ 38% Norethisteron: AUC ↓ 34% Norethisteron: C_{min} ↓ 26% (CYP3A4 inductie door FVP/RTV) Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * vergeleken met eerdere gegevens Ritonavir: C_{max} ↑ 63%* Ritonavir: AUC ↑ 45%* * vergeleken met eerdere gegevens	Alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethoden worden aanbevolen voor vruchtbare vrouwen (zie rubriek 4.4).

	Klinisch significante levertransaminaseverhogingen kwamen bij sommige personen voor.	
SELECTIEVE SEROTONINE-HEROPNAMEREMMERS (SSRIS)		
Paroxetine 20 mg eenmaal daags	Paroxetine: C_{max} ↓ 51% Paroxetine: AUC ↓ 55% Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * vergeleken met eerdere gegevens Mechanisme onbekend.	Dosistitratie van paroxetine gebaseerd op een klinische beoordeling van de respons op het antidepressivum wordt aanbevolen. Patiënten met een stabiele dosering paroxetine die beginnen met een behandeling met Telzir en ritonavir moeten worden gecontroleerd op de respons van het antidepressivum.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In het algemeen geldt dat, wanneer wordt besloten antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van een hiv-infectie bij zwangere vrouwen om daarmee het risico op verticale overdracht van hiv op de pasgeborene te verkleinen, zowel met de gegevens uit dieronderzoek (zie rubriek 5.3) als met de klinische ervaring bij zwangere vrouwen rekening moet worden gehouden.

Er is beperkte klinische ervaring (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) met het gebruik van fosamprenavir bij zwangere vrouwen. Bij de mens is overdracht van amprenavir via de placenta aangetoond.

Bij dieronderzoek met systemische plasmablootstellingen (AUC) aan amprenavir lager dan de therapeutische blootstelling bij patiënten behandeld met Telzir, werd enige ontwikkelingstoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Gelet op de lage blootstelling bij reproductie-toxiciteitsstudies is de potentiële ontwikkelingstoxiciteit van Telzir niet volledig bepaald.

Telzir mag tijdens de zwangerschap alleen gebruikt worden na een zorgvuldige afweging van de mogelijke voordelen voor de moeder tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Amprenavir-gerelateerd materiaal werd aangetroffen in de moedermelk bij de rat, maar het is niet bekend of amprenavir wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Rattenpups die pre- en postnataal werden blootgesteld aan amprenavir en fosamprenavir vertoonden ontwikkelingstoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het wordt geadviseerd dat met hiv geïnfecteerde vrouwen in geen enkel geval borstvoeding mogen geven teneinde overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van fosamprenavir op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij ratten was er geen belangrijk effect van fosamprenavir op de vruchtbaarheid of het reproductieve resultaat (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Telzir in combinatie met ritonavir op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Met het bijwerkingenprofiel van Telzir moet rekening worden gehouden bij het overwegen van de rijvaardigheid van de patiënt en zijn vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het bijwerkingenprofiel was bij alle respectievelijke volwassenenstudies gelijk: antiretroviraal-naïeve patiënten (APV30002, ESS100732), en patiënten die eerder een proteaseremmer gebruikt hadden (tweemaaldaagse dosering, APV30003). Dit is gebaseerd op veiligheidsgegevens uit een totaal van 864 patiënten die in deze drie onderzoeken met fosamprenavir/ritonavir behandeld werden.

De meest frequent (>5% van de behandelde volwassen patiënten) gemelde bijwerkingen bij de fosamprenavir/ritonavircombinatie waren gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, diarree, buikpijn en braken) en hoofdpijn. De meeste bijwerkingen die in verband gebracht werden met fosamprenavir/ritonavir combinatietherapie waren mild tot matig van ernst, traden vroeg in de behandeling op en waren zelden behandelingsbeperkend. Ernstiger bijwerkingen zoals ernstige huiduitslag en stijgingen van levertransaminasen zijn ook gemeld (zie de paragraaf Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden weergegeven volgens MedDRA per orgaansysteem en absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend.

De frequentiecategorieën voor de hieronder vermelde bijwerkingen zijn gebaseerd op gegevens uit klinische studies en uit postmarketingmeldingen.

Het merendeel van de hieronder vermelde bijwerkingen is afkomstig uit drie grote klinische studies bij volwassenen, waarbij de bijwerkingen, die op zijn minst van matige intensiteit (klasse 2 of hoger) waren, voorkwamen bij ten minste 1% van de patiënten en werden gemeld door onderzoekers als toe te schrijven aan de bij de studies gebruikte geneesmiddelen.

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie van de mond	Vaak
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Diarree	Zeer vaak
	Zachte ontlasting, misselijkheid, braken, buikpijn	Vaak
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Syndroom van Stevens-Johnson	Zelden
	Angio-oedeem	Soms
	Huiduitslag (zie tekst hieronder)	Vaak

	bij “Huiduitslag/huidreacties”)	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Vermoeidheid	Vaak
<i>Onderzoeken</i>	Verhoogd bloedcholesterol	Zeer vaak
	Verhoogd bloedtriglyceride	Vaak
	Verhoogd alanine-aminotransferase	Vaak
	Verhoogd aspartaat-aminotransferase	Vaak
	Verhoogd lipase	Vaak

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Huiduitslag/huidreacties: erythemateuze of maculopapulaire huidrupties, met of zonder pruritus, kunnen tijdens de behandeling plaatsvinden. De huiduitslag zal over het algemeen spontaan verdwijnen zonder dat het noodzakelijk is de behandeling met fosamprenavir en ritonavir te staken.

Ernstige of levensbedreigende gevallen van huiduitslag, waaronder het Syndroom van Stevens-Johnson, komen zelden voor. Behandeling met fosamprenavir met ritonavir moet definitief gestaakt worden in het geval van ernstige huiduitslag of bij lichte of matige huiduitslag die geassocieerd wordt met systemische of mucosale symptomen (zie rubriek 4.4).

Afwijkingen in laboratoriumwaarden: de afwijkingen in laboratoriumwaarden (graad 3 of 4) die mogelijk verband houden met de behandeling met fosamprenavir met ritonavir en gemeld werden bij $\geq 1\%$ van de volwassen proefpersonen waren onder meer: verhoogde ALAT (*vaak*), ASAT (*vaak*), serumlipase (*vaak*) en triglyceriden (*vaak*).

Metabole parameters: het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Rabdomyolyse: verhoogde CPK, myalgie, myositis en, zelden, rabdomyolyse zijn gemeld bij proteaseremmers, voornamelijk in combinatie met nucleoside-analogen.

Immuunreacteringsyndroom: bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose: er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische/andere populaties

Kinderen en adolescenten: het bijwerkingenprofiel bij kinderen en adolescenten is gebaseerd op de geïntegreerde veiligheidsgegevens uit twee onderzoeken (week 24-gegevens uit APV29005 en week 168-gegevens uit APV20003[eindgegevens]), waarin 158 met hiv-1 geïnfecteerde patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar fosamprenavir met ritonavir kregen met een nucleoside reverse

transcriptaseremmer basistherapie (zie rubriek 5.1 voor informatie over de doseringsregimes die bij iedere leeftijdsgroep werden toegepast). Van deze patiënten ontving 79% een behandeling langer dan 48 weken.

In het algemeen was het veiligheidsprofiel bij deze 158 kinderen en adolescenten vergelijkbaar met het waargenomen profiel bij de volwassen populatie. Bij pediatrie patiënten kwam braken vaker voor. Geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen kwamen vaker voor in APV20003 (57%), waar de patiënten eenmaal daags fosamprenavir/ritonavir kregen, dan in APV29005 (33%), waar de patiënten tweemaal daags fosamprenavir/ritonavir kregen.

In de analyses van de gegevens na 48 weken uit de onderzoeken APV29005 of APV20002, waarin 54 personen van 4 weken tot <2 jaar oud tweemaal daags fosamprenavir/ritonavir kregen, met een achtergrondbehandeling van een nucleoside reverse-transcriptaseremmer en 5 personen slechts een eenmalige dosis fosamprenavir met of zonder ritonavir kregen, werden geen nieuwe zaken met betrekking tot veiligheid geïdentificeerd.

Hemofiliepatiënten: er zijn meldingen van toename van spontane bloedingen bij hemofiliepatiënten die antiretrovirale proteaseremmers kregen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen bekend antidotum voor Telzir. Het is niet bekend of amprenavir verwijderd kan worden door peritoneale dialyse of hemodialyse. Als een overdosering optreedt, moet de patiënt gecontroleerd worden op aanwijzingen voor toxiciteit (zie rubriek 4.8) en moet, waar nodig, standaard ondersteunende behandeling worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antivirale middelen voor systemisch gebruik, proteaseremmer, ATC-code: J05AE07.

Werkingsmechanisme

De *in vitro* waargenomen antivirale activiteit van fosamprenavir is het gevolg van de aanwezigheid van sporen amprenavir. Amprenavir is een competitieve remmer van hiv-1 protease. Amprenavir bindt aan de actieve plaats van hiv-1 protease en voorkomt daarmee de verwerking van virale gag en gag-pol polyproteïneprecursors, wat leidt tot de vorming van immature niet-infectieuze virusdeeltjes.

Toediening van fosamprenavir 700 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags resulteert in plasmaconcentraties van amprenavir (gegevens uit studie APV30003 bij patiënten die eerder antiretrovirale middelen hebben gebruikt) die leiden tot mediane, voor eiwit gecorrigeerde C_{min}/IC_{50} en C_{min}/IC_{95} ratio's van respectievelijk 21,7 (range 1,19-240) en 3,21 (range 0,26-30,0).

Antivirale activiteit *in vitro*

De *in vitro* antivirale activiteit van amprenavir tegen hiv-1 IIIIB werd geëvalueerd in zowel acuut als chronisch geïnfecteerde lymfoblastische cellijnen (MT-4, CEM-CCRF, H9) en in perifere bloedlymfocyten. De 50% inhibitieconcentratie (IC_{50}) van amprenavir varieerde van 0,012 tot 0,08 μ M

in acut geïnficeerde cellen en was 0,41 μM in chronisch geïnficeerde cellen (1 μM = 0,50 $\mu\text{g/ml}$). Het verband tussen de *in vitro* anti-hiv-1 activiteit van amprenavir en de remming van hiv-1 replicatie bij de mens is niet gedefinieerd.

Resistentie

In vivo

a) ART-naïeve of PI-naïeve patiënten

In het amprenavir/fosamprenavir ontwikkelingsprogramma zijn verschillende doseringsschema's met en zonder gelijktijdige toediening van ritonavir onderzocht. Analyse van monsters na het virologisch falen van al deze doseringsschema's heeft vier belangrijke resistentiepatronen opgeleverd: V32I+I47V, I50V, I54L/M en I84V. Verder werden de volgende mutaties waargenomen die mogelijk een rol spelen bij de resistentie: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V en I93L.

Toen ART-naïeve volwassen patiënten werden behandeld met de huidige goedgekeurde doseringen van fosamprenavir/ritonavir werden de beschreven mutaties niet vaak waargenomen, net zoals met andere ritonavir "gebooste" PI-doseringsschema's. Bij zestien van de 434 ART-naïeve patiënten die fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg tweemaal daags ontvingen in studie ESS100732, was sprake van virologisch falen op week 48 bij veertien gegenotypeerde isolaten. Drie van de veertien isolaten hadden proteaseresistentiemutaties. Eén resistentiemutatie werd in elk van drie isolaten waargenomen: respectievelijk K20K/R, I54I/L en I93I/L.

Onder de 81 PI-naïeve pediatrische patiënten die werden behandeld met fosamprenavir/ritonavir beantwoordden 15 patiënten aan de definitie van virologisch falen volgens het protocol na 48 weken in APV29005 en na maximaal 108 weken in APV20003. Er zijn tijdens de behandeling optredende belangrijke of met APV in verband gebrachte proteasemutaties waargenomen in bij 2 patiënten geïsoleerde virussen. De resistentiepatronen waren vergelijkbaar met de patronen die bij volwassenen zijn waargenomen.

b) PI-ervaren patiënten

Amprenavir

In de studies bij PI-ervaren volwassen patiënten, PRO30017 (amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg tweemaal daags in substudies A en B met respectievelijk 80 en 37 patiënten), werden de volgende mutaties waargenomen bij patiënten die virologisch faalden: 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 en I93L/M.

Fosamprenavir

In de studies bij PI-ervaren volwassen patiënten APV30003 en de verlengde studie hiervan APV30005 (fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg tweemaal daags: n=107), werden de volgende mutaties waargenomen bij patiënten die virologisch faalden tijdens de periode van 96 weken: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V en L90M.

In de studies bij kinderen APV20003 en APV29005 werden 77 PI-ervaren patiënten behandeld met op fosamprenavir/ritonavir-gebaseerde behandelingschema's en beantwoordden 43 patiënten aan de in de studie gedefinieerde criteria voor virologisch falen na 48 weken in APV29005 en na maximaal 108 weken in APV20003. Er zijn tijdens de behandeling optredende belangrijke protease- of met APV in verband gebrachte mutaties waargenomen in een bij 1 patiënt geïsoleerd virus in APV29005 en bij 6

patiënten in APV20003. De mutatiepatronen waren gelijk aan de patronen die zijn beschreven voor PI-ervaren volwassen patiënten behandeld met fosamprenavir/ritonavir.

Antivirale activiteit volgens genotypische/fenotypische resistentie

Genotypische resistentietesten

Genotypische interpretatiesystemen kunnen worden gebruikt om de werkzaamheid in te schatten van amprenavir/ritonavir of fosamprenavir/ritonavir bij patiënten met PI-resistente isolaten. Het momenteel gehanteerde (juli 2006) ANRS AC-11 algoritme voor fosamprenavir/ritonavir definieert resistentie als de aanwezigheid van de mutaties V32I+I47A/V, of I50V, of van ten minste vier van de volgende mutaties: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V en L90M en is geassocieerd met zowel verhoogde fenotypische resistentie tegen fosamprenavir met ritonavir als verminderde kans op virologische respons (resistentie). Conclusies met betrekking tot de relevantie van bepaalde mutaties of mutatiepatronen kunnen veranderen bij het beschikbaar komen van additionele gegevens, en het wordt aanbevolen om altijd de meest recente interpretatiesystemen te raadplegen voor het analyseren van testresultaten.

Fenotypische resistentietesten

Klinisch gevalideerde fenotypische interpretatiesystemen kunnen worden gebruikt in combinatie met de genotypische gegevens om de activiteit in te schatten van amprenavir/ritonavir of fosamprenavir/ritonavir bij patiënten met PI-resistente isolaten. Diagnostische bedrijven die de resistentie testen, hebben klinische fenotypische grenzen ontwikkeld voor FPV/RTV die kunnen worden gebruikt om de resistentie-testresultaten te interpreteren.

Klinische ervaring

Klinische ervaring van fosamprenavir versterkt met ritonavir is hoofdzakelijk gebaseerd op twee open-label studies. Eén studie is verricht bij antiretroviraal-naïeve patiënten (studie ESS100732), en één studie bij antiretroviraal-voorbehandelde patiënten (studie APV30003). In beide studies werd fosamprenavir/ritonavir met lopinavir/ritonavir vergeleken.

Antiretroviraal-naïeve volwassen patiënten

Bij een gerandomiseerde open-label studie (ESS100732-KLEAN) onder antiviraal-naïeve patiënten bleek fosamprenavir (700 mg) toegediend samen met een lage dosering ritonavir (100 mg) in een tweemaal daags doseringsschema samen met abacavir/lamivudine (600 mg/300 mg) in een vaste combinatietablet eenmaal daags een vergelijkbare werkzaamheid te hebben gedurende 48 weken in vergelijking met lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) in een tweemaal daags doseringsschema in combinatie met abacavir/lamivudine (600 mg/300 mg) eenmaal daags.

Non-inferioriteit werd aangetoond tussen fosamprenavir toegediend samen met ritonavir en lopinavir/ritonavir op basis van de verhouding van de patiënten die plasma-hiv-1 RNA-waarden < 400 kopieën/ml bereikten in week 48 (primaire eindpunt). In de “Time to loss of virological response (TLOVR)” analyse van de ITT(E) populatie, was het percentage patiënten dat < 400 kopieën/ml bereikte 73% (315/434) in de fosamprenavir met ritonavir-groep vergeleken met 71% (317/444) van de patiënten die lopinavir/ritonavir kregen toegediend, met een 95% betrouwbaarheidsinterval van het verschil van [-4,84%; 7,05%].

De werkzaamheidsresultaten per subgroep zijn in onderstaande tabel vermeld.

Tabel 1 Werkzaamheidsresultaten in week 48 in ESS100732 (ART-naïeve patiënten)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n=434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)
ITT-E Populatie TLOVR analyse	Percentage met hiv-1 RNA < 400 kopieën/ml	
Alle patiënten	72,5%	71,4%
Baseline hiv-1 RNA < 100.000 kopieën/ml	69,5% (n=197)	69,4% (n=209)
Baseline hiv-1 RNA ≥ 100.000 kopieën/ml	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Percentage met hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml	
Alle patiënten	66%	65%
Baseline hiv-1 RNA < 100.000 kopieën/ml	67% (n=197)	64% (n=209)
Baseline hiv-1 RNA ≥ 100.000 kopieën/ml	65% (n=237)	66% (n=235)
	Mediane verandering vanaf baseline in CD4-cellen (cellen/μl)	
ITT-E waargenomen analyse	176 (n=323)	191 (n=336)

Na de voltooiing van de behandelingsperiode van 48 weken, kwamen de patiënten in de Europese en de Canadese onderzoekscentra in aanmerking voor deelname aan een verlenging van het onderzoek tot 144 weken, waarbij ze dezelfde behandeling bleven ontvangen als bij de eerste randomisatie bepaald was. Slechts 22% van de oorspronkelijke populatie van de KLEAN-studie werd ingesloten in de verlengingsfase.

De werkzaamheidsresultaten zijn in de onderstaande tabel vermeld.

Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten in week 96 en week 144 in het ESS100732 verlengingsonderzoek (ART-naïeve patiënten)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n=105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)
ITT (Ext) Populatie TLOVR analyse	Percentage met hiv-1 RNA < 400 kopieën/ml	
Week 96	93%	87%
Week 144	83%	70%
	Percentage met hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml	
Week 96	85%	75%
Week 144	73%	60%
ITT (Ext) Waargenomen analyse	Mediane verandering vanaf baseline in CD4-cellen (cellen/μl)	
Week 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Week 144	300 (n=87)	335 (n=66)

Antiretroviraal behandelde volwassen patiënten

Bij een gerandomiseerd open-label onderzoek (APV30003) bij reeds met een proteaseremmer behandelde patiënten met virologisch falen (kleiner dan of gelijk aan twee PI's) toonde de fosamprenavir met ritonavir-combinatie (700/100 mg tweemaal daags of 1.400/200 mg eenmaal daags) geen non-inferioriteit aan in vergelijking met lopinavir/ritonavir met betrekking tot de virale suppressie gemeten als de gemiddelde area onder de curve minus de baseline (AAUCMB) voor plasma-hiv-1 RNA over een periode van 48 weken (het primaire eindpunt van de studie). De resultaten waren in het voordeel van de lopinavir/ritonavir-arm zoals hieronder wordt beschreven.

Alle patiënten in dit onderzoek hebben eerder gefaald op een proteaseremmer-bevattend regime (gedefinieerd als een plasma-hiv-1 RNA die nooit lager was dan 1000 kopieën/ml na minimaal twaalf achtereenvolgende weken behandeling of initiële suppressie van hiv-1 RNA die vervolgens terug steeg naar ≥ 1.000 kopieën/ml). Echter, slechts 65% van de patiënten stond op een PI-bevattende behandeling bij aanvang van de studie.

De geïncludeerde populatie bestond voornamelijk uit patiënten die met meerdere antiretrovirale combinatietherapieën waren behandeld. De mediane duur van de eerdere blootstelling aan NRTI's was 257 weken voor patiënten die fosamprenavir met ritonavir tweemaal daags kregen (79% had ≥ 3 eerdere NRTI's) en 210 weken voor patiënten die lopinavir/ritonavir kregen (64% had ≥ 3 eerdere NRTI's). De mediane duur van de eerdere blootstelling aan proteaseremmers was 149 weken voor patiënten die fosamprenavir met ritonavir tweemaal daags kregen (49% kreeg ≥ 2 eerdere PI's) en 130 weken voor patiënten die lopinavir/ritonavir kregen (40% kreeg ≥ 2 eerdere PI's).

De gemiddelde AAUCMB's (\log_{10} kopieën/ml) in de ITT (E) populatie (geobserveerde analyse) na 48 weken (primaire eindpunt) en andere werkzaamheidsresultaten per subgroep worden in de onderstaande tabellen beschreven.

Tabel 3 Werkzaamheidsresultaten na 48 weken in de APV30003 ITT(E)-populatie (ART-voorbehandelde patiënten)

	FPV/RTV BID (N=107)	LPV/RTV BID (N=103)
AAUCMB geobserveerde analyse	Gemiddeld (n)	Gemiddeld (n)
Alle patiënten	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1.000 – 10.000 kopieën/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
> 10.000 – 100.000 kopieën/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
> 100.000 kopieën/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV BID vs LPV/RTV BID	AAUCMB Gemiddeld verschil (97,5% CI)	
Alle patiënten	0,244 (-0,047, 0,536)	
1.000 – 10.000 kopieën/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
> 10.000 – 100.000 kopieën/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
> 100.000 kopieën/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
AAUCMB geobserveerde analyse	Gemiddeld (n)	Gemiddeld (n)
Alle patiënten	-1,53 (105)	-1,76 (103)
CD4-aantal < 50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥ 50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
< 200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥ 200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
GSS tov OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Alle patiënten, RD=F analyse²	n (%)	n (%)
Patiënten (%) met plasma hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml	49 (46%)	52 (50%)

Patiënten (%) met plasma hiv-1 RNA < 400 kopieën/ml	62 (58%)	63 (61%)
Patiënten met > 1 log₁₀ verandering vanaf baseline in plasma hiv-1 RNA	62 (58%)	71 (69%)
Verandering vanaf baseline in CD4-cellen (cellen/μl)	Mediaan (n)	Mediaan (n)
Alle patiënten	81 (79)	91 (85)

¹ GSS t.o.v. OBT: Genotypische Gevoeligheidsscore (GSS, Genotypic Sensitivity Score) tov Geoptimaliserde Achtergrond (OBT, Optimised Background). GSS werd afgeleid, gebruikmakend van de ANRS 2007 richtlijnen.

² RD=F: "Rebound or discontinuation equal failure analysis". Deze analyse is gelijkwaardig aan TLOVR. FPV/RTV BID – fosamprenavir met ritonavir tweemaal daags, LPV/RTV BID – lopinavir / ritonavir tweemaal daags.

Tabel 4 AAUCMB na week 48 op basis van de genotypische sensitiviteitsscore in de OBT en de baselineresistentie op FPV/RTV

	Week 48 AAUCMB		
	(n)		
Genotypische sensitiviteitsscore in de OBT	Alle patiënten	Gevoelig voor FPV/RTV < 4 mutaties van de score	Ongevoelig voor FPV/RTV ≥ 4 mutaties van de score
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Alle patiënten	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Zoals in bovenstaande tabel te zien is, droegen er slechts 16 patiënten op baseline een virus bij zich dat ongevoelig was voor FPV/RTV, volgens de ANRS-score. Gegevens uit dit kleine aantal patiënten, met verdere analyse in GSS-subgroepen, dienen met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van fosamprenavir met ritonavir bij sterk voorbehandelde patiënten aan te bevelen.

Kinderen ouder dan 6 jaar en adolescente patiënten

Fosamprenavir tabletten en suspensie voor oraal gebruik met ritonavir in combinatie met NRTI's zijn geëvalueerd bij proteaseremmer-naïeve en -behandelde kinderen en adolescente patiënten. Het voordeel voor deze leeftijdsgroep is grotendeels afgeleid uit de studie APV29005, een open label, 48 weken durende studie, die de farmacokinetische profielen, veiligheid en antivirale werkzaamheid van tweemaal daags toegediende fosamprenavir met ritonavir evalueert bij hiv-1 proteaseremmer-

naïeve patiënten van 2 tot 18 jaar oud. De resultaten gedurende 48 weken behandelen zijn hieronder weergegeven.

In studie APV29005 zijn geïncludeerd: 30 patiënten van zes tot elf jaar (van wie de meerderheid werd behandeld met fosamprenavir /ritonavir 18/3 mg/kg tweemaal daags of het volwassen tablettendoseringschema), en 40 patiënten van 12 tot 18 (van wie de meerderheid werd behandeld met het volwassen tablettendoseringschema).

Tabel 5 Uitgangskennmerken en werkzaamheidsresultaten in week 48 in APV29005 ITT(E) Populatie

	Patiënten van 6 tot 11 jaar oud n=30	Patiënten van 12 tot 18 jaar oud n =40
Uitgangskennmerken		
ART/PI status, n (%)		
ART-naïef	2 (7)	14 (35)
ART-ervaren, PI-naïef	8 (27)	12 (30)
PI-ervaren	20 (67)	14 (35)
Mediane duur van eerdere ART- blootstelling, weken		
NRTI	386	409
PI	253	209
Mediane plasma hiv-1 RNA log ₁₀ kopieën/ml	4,6 (n=29)	4,7
> 100.000 kopieën/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Mediane CD4-cellen/μl	470	250
CD4-telling < 350 cellen/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Werkzaamheidsresultaten		
Patiënten met plasma hiv-1 RNA<400 kopieën/ml, snapshotanalyse	16 (53%)	25 (63%)
Mediane wijziging vanaf baseline in CD4- cellen (cellen/μl), geobserveerd, analyse	210 (n=21)	140 (n=35)

Deze gegevens zijn verder onderbouwd door de ondersteunende studie APV20003; echter in deze studie is een ander doseringsschema gebruikt dan in studie APV29005.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt fosamprenavir snel en vrijwel volledig gehydrolyseerd tot amprenavir en anorganisch fosfaat voordat het de systemische circulatie bereikt. De omzetting van fosamprenavir in amprenavir lijkt primair te gebeuren in het darmepitheel.

De farmacokinetische gegevens van amprenavir na gelijktijdige toediening van Telzir met ritonavir zijn geëvalueerd bij gezonde volwassen proefpersonen en met hiv-geïnfecteerde patiënten en er werden geen substantiële verschillen tussen deze twee groepen gevonden.

Telzir tabletten en suspensie voor oraal gebruik, beide gegeven op de nuchtere maag, leverden gelijke plasma-amprenavir AUC_∞-waarden en Telzir suspensie voor oraal gebruik leverde een 14% hogere plasma-amprenavir C_{max} vergeleken met Telzir als oraal in te nemen tablet.

Absorptie

Na toediening van een enkele dosis fosamprenavir worden maximale serumconcentraties amprenavir ongeveer twee uur na toediening bereikt. De AUC-waarden van fosamprenavir bedragen in het algemeen minder dan 1% van die waargenomen voor amprenavir. De absolute biologische beschikbaarheid van fosamprenavir bij de mens is niet vastgesteld.

Na orale toediening van meerdere doseringen equivalente doses fosamprenavir en amprenavir werden vergelijkbare amprenavir-AUC-waarden waargenomen, maar de C_{max} -waarden waren ongeveer 30% lager en de C_{min} -waarden waren ongeveer 28% hoger met fosamprenavir.

Door toediening van ritonavir met fosamprenavir wordt de plasma-AUC van amprenavir tot ongeveer het tweevoudige verhoogd en de plasma $C_{\tau,ss}$ tot het vier- tot zesvoudige, vergeleken met de waarden die verkregen worden als alleen fosamprenavir wordt toegediend.

Na orale toediening van meerdere doses fosamprenavir 700 mg met ritonavir 100 mg tweemaal daags, werd amprenavir snel geabsorbeerd met een geometrisch gemiddelde (95% BI) steady-state maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van 6,08 (5,38-6,86) $\mu\text{g/ml}$ die ongeveer 1,5 (0,75-5,0) uur na dosering optrad (t_{max}). De gemiddelde steady-state minimale plasmaconcentratie van amprenavir (C_{min}) was 2,12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/ml}$ en de $AUC_{0-\tau}$ was 39,6 (34,5-45,3) $\text{uur} \cdot \mu\text{g/ml}$.

Toediening van fosamprenavir in tabletvorm op een volle maag (gestandaardiseerde maaltijd met hoog vetgehalte: 967 kcal, 67 g vet, 33 g eiwit, 58 g koolhydraten) veranderde de farmacokinetiek van de amprenavir in het plasma niet (C_{max} , t_{max} of $AUC_{0-\infty}$) vergeleken met toediening van deze formulering op de nuchtere maag. Telzir tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Gelijktijdige toediening van amprenavir met grapefruitsap werd niet geassocieerd met klinisch significante veranderingen in de farmacokinetiek van amprenavir in het plasma.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume van amprenavir na toediening van Telzir is ongeveer 430 l (6 l/kg uitgaande van een lichaamsgewicht van 70 kg), hetgeen duidt op een groot verdelingsvolume, waarbij amprenavir vrij doordringt in de weefsels na de systemische circulatie. Deze waarde wordt met ongeveer 40% verlaagd wanneer Telzir gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir, wat vermoedelijk het gevolg is van een toename van de biologische beschikbaarheid van amprenavir.

Bij *in vitro* studies bedraagt de eiwitbinding van amprenavir ongeveer 90%. Het wordt voornamelijk gebonden aan het alfa-1-zure glycoproteïne (AAG) en aan albumine, maar heeft een grotere affiniteit met AAG. Het is aangetoond dat de AAG-concentraties afnemen in de loop van antiretrovirale therapie. Deze verandering doet de totale concentratie actieve stof in het plasma afnemen, maar de hoeveelheid ongebonden amprenavir, het actieve deel, verandert waarschijnlijk niet.

Het doordringen van amprenavir in het cerebrospinaal vocht (CSV) is bij de mens verwaarloosbaar. Amprenavir lijkt door te dringen in sperma, maar de spermacentraties zijn lager dan de plasmaconcentraties.

Biotransformatie

Fosamprenavir wordt snel en vrijwel volledig gehydrolyseerd tot amprenavir en anorganisch fosfaat omdat het na orale toediening geabsorbeerd wordt door het darmepitheel. Amprenavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via de lever, waarbij minder dan 1% onveranderd in de urine wordt uitgescheiden. De primaire metaboliseroute is via het cytochroom P450 3A4-enzym. Het amprenavirmetabolisme wordt geremd door ritonavir, via remming van CYP3A4, wat leidt tot toename van de serumconcentraties amprenavir. Amprenavir is bovendien ook een remmer van het

CYP3A4 enzym, hoewel in mindere mate dan ritonavir. Daarom moeten geneesmiddelen die inductoren, remmers of substraten van CYP3A4 zijn, met voorzichtigheid gebruikt worden, indien zij gelijktijdig met Telzir met ritonavir worden toegediend (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Eliminatie

Na toediening van Telzir is de halfwaardetijd van amprenavir 7,7 uur. Wanneer Telzir gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir neemt de halfwaardetijd van amprenavir toe tot 15-23 uur.

De belangrijkste eliminatieroute van amprenavir verloopt via metabolisme in de lever, waarbij minder dan 1% onveranderd wordt uitgescheiden in de urine en de feces geen detecteerbare amprenavir bevatten. De metabolieten vertegenwoordigen in de urine ongeveer 14 % van de toegediende dosis amprenavir en in de feces ongeveer 75%.

Speciale populaties

Kinderen

In een klinische studie naar de farmacokinetiek van fosamprenavir bij pediatrie patiënten ontvingen acht patiënten van 12 tot 18 jaar het standaard volwassen tablettendoseringschema van 700 mg fosamprenavir tweemaal daags (met ritonavir 100 mg tweemaal daags). Vergeleken met de vroegere volwassenenpopulatie die fosamprenavir/ritonavir 700 /100 mg tweemaal daags ontvingen, hadden de 12-18 jaar oude patiënten een 20% lagere plasma APV AUC (0-24), 23 % lagere C_{max} en 20% lagere C_{min} waarden. Kinderen van 6 tot 11 jaar (n=9), die fosamprenavir/ritonavir 18 /3 mg/kg tweemaal daags kregen, hadden een 26% hogere AUC (0-24) en vergelijkbare C_{max} en C_{min} waarden vergeleken met de vroegere volwassen populatie die fosamprenavir/ritonavir 700 /100 mg tweemaal daags kregen.

APV20002 is een 48 weken durende, open label, fase II studie, ontworpen om de farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en antivirale activiteit te bepalen van fosamprenavir met en zonder ritonavir bij pediatrie patiënten van 4 weken tot < 2 jaar oud. Vergeleken met de vroegere volwassenpopulatie die fosamprenavir met ritonavir 700 mg /100 mg tweemaal daags ontvingen, bleek dat in een subgroep van vijf pediatrie patiënten van 6 tot < 24 maanden oud, die tweemaal daags 45/7 mg/kg fosamprenavir /ritonavir kregen, ondanks een ongeveer vijfvoudige toename in fosamprenavir en ritonavir- dosering op mg/kg basis, de plasma amprenavir AUC(0- τ) ongeveer 48% lager was, de C_{max} 26 % lager was, en de C_t 29% lager was bij de pediatrie patiënten. Doseringsaanbevelingen kunnen niet worden gedaan voor de zeer jonge kinderen (< 2 jaar) en Telzir met ritonavir wordt niet aanbevolen voor deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.2).

Ouderen

De farmacokinetiek van fosamprenavir in combinatie met ritonavir is niet bestudeerd bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Verminderde nierfunctie

Patiënten met een verminderde nierfunctie zijn niet specifiek onderzocht. Minder dan 1% van de therapeutische dosis amprenavir wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De klaring van ritonavir in de nieren is ook te verwaarlozen; daarom zou de invloed van een verminderde nierfunctie op de eliminatie van amprenavir en ritonavir minimaal moeten zijn.

Verminderde leverfunctie

Fosamprenavir wordt bij de mens omgezet in amprenavir. De belangrijkste eliminatieroute van amprenavir en ritonavir is via metabolisme in de lever.

De farmacokinetiek van amprenavir in het plasma werd geëvalueerd tijdens een 14-daags herhaalde-dosisstudie bij met hiv-1-geïnfecteerde volwassen patiënten met licht, matig of ernstig verminderde leverfunctie die fosamprenavir met ritonavir toegediend kregen, vergeleken met gelijke controlepatiënten met een normale leverfunctie.

Bij patiënten met licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh score van 5-6), zorgde een doseringsregime van tweemaal daags 700 mg fosamprenavir met een gereduceerde doseringsfrequentie van eenmaal daags 100 mg ritonavir, voor een enigszins hogere plasmaconcentratie amprenavir C_{max} (17%), een enigszins hogere plasmaconcentratie amprenavir AUC (0-12) (22%), gelijke totaal plasma-C12-waarden amprenavir en circa 117% hogere ongebonden amprenavir plasma-C12-waarden vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie die de standaard tweemaal daagse fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dosering kregen.

Bij patiënten met matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score van 7-9) werd, bij een verlaagde dosering van 450 mg fosamprenavir tweemaal daags met een gereduceerde doseringsfrequentie van eenmaal daags 100 mg ritonavir, een vergelijkbare plasma C_{max} en AUC (0-12) verwacht, maar circa 35% lagere totaal plasma-C12-waarden en circa 88% hogere ongebonden amprenavir plasma-C12-waarden vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie die de standaard tweemaal daagse fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dosering kregen. De voorspelde blootstellingen zijn gebaseerd op extrapolatie van gegevens die waargenomen werden na toediening van 300 mg fosamprenavir tweemaal daags met 100 mg ritonavir eenmaal daags bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie.

Bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score van 10-13) zorgde een verlaagde dosering van 300 mg fosamprenavir tweemaal daags met een gereduceerde doseringsfrequentie van eenmaal daags 100 mg ritonavir, voor 19% lagere plasma C_{max} en 23% lagere AUC (0-12) en 38% lagere C12-waarden, maar vergelijkbare ongebonden plasma-C12-waarden amprenavir vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie die de standaard tweemaal daagse fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dosering kregen.

Ondanks het verlagen van de doseringsfrequentie van ritonavir hadden patiënten met ernstig verminderde leverfunctie 64% hogere plasmaconcentratie ritonavir C_{max} , 40% hogere ritonavir AUC (0-24) en 38% hogere plasma-C12-ritonavir-waarden vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie die de standaard tweemaal daagse fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dosering kregen.

Fosamprenavir met ritonavir werd in het algemeen goed verdragen door patiënten met licht, matig of ernstig verminderde leverfunctie en deze doseringsregimes hadden dezelfde bijwerkingen en klinische laboratoriumwaarden als in voorgaande studies met hiv-1-geïnfecteerde patiënten met een normale leverfunctie.

Zwangerschap

De farmacokinetiek van amprenavir (APV) werd onderzocht bij zwangere vrouwen die tweemaal daags FPV/RTV 700/100 mg kregen gedurende het tweede trimester (n=6) of het derde trimester (n=9) en postpartum. De blootstelling aan APV was 25-35% lager tijdens de zwangerschap. De geometrische gemiddelde waarden (95% BI) en de C_{tau} -waarden voor APV waren 1,31 (0,97, 1,77), 1,34 (0,95, 1,89), en 2,03 (1,46, 2,83) microgram/ml voor respectievelijk het tweede trimester, het derde trimester en postpartum en waren binnen de bandbreedte van waarden die gezien werden bij patiënten die niet zwanger waren en dezelfde FPV/RTV bevattende regimes kregen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit was gelijk aan die van amprenavir en trad op bij blootstellingsconcentraties amprenavir in het plasma beneden de menselijke blootstelling na behandeling met fosamprenavir in combinatie met ritonavir in de aanbevolen dosis.

Bij herhaalde-dosistoxiciteitsstudies bij volwassen ratten en honden produceerde fosamprenavir bewijs van gastro-intestinale aandoeningen (speekselvloed, braken en zachte tot vloeibare feces) en hepatische veranderingen (toename van het gewicht van de lever, verhoogde serum-leverenzyminactiviteiten en microscopische veranderingen waaronder hepatocyt necrose). Toxiciteit verergerde niet wanneer juveniele dieren werden behandeld in vergelijking met volwassen dieren, maar de gegevens wezen wel op een steilere dosisrespons.

Bij reproductie-toxiciteitsstudies met fosamprenavir bij ratten werd de mannelijke vruchtbaarheid niet beïnvloed. Bij vrouwelijke dieren was er bij de hoge dosis sprake van een afname van het gewicht van de uterus (0 tot 16%) van de zwangere rat, waarschijnlijk als gevolg van een vermindering van het aantal ovariële corpora lutea en innestelingen. Bij zwangere ratten en konijnen was geen sprake van belangrijke effecten op de embryofetale ontwikkeling. Het aantal abortussen nam echter toe. Bij konijnen bedroeg de systemische blootstelling bij hoge dosering slechts 0,3 maal de menselijke blootstelling bij de maximale klinische dosis en dus is de ontwikkelingstoxiciteit van fosamprenavir niet volledig bepaald. Bij ratten die pre- en postnataal werden blootgesteld aan fosamprenavir vertoonden de rattenpups een belemmerde lichamelijke en functionele ontwikkeling en een verminderde groei. De overleving van de rattenpups nam af. Bovendien werd een afname van het aantal implantatieplaatsen en een verlenging van de zwangerschap gezien wanneer rattenpups zich na hun volgroeïng voortplantten.

Fosamprenavir was niet mutageen of genotoxisch in een standaardbatterij van *in vitro* en *in vivo* testen. Bij lange-termijn-carcinogeniteitstudies met fosamprenavir bij muizen en ratten, was bij muizen sprake van een verhoogde incidentie van hepatocellulair adenoom en hepatocellulair carcinoom bij blootstellingsniveaus gelijkwaardig aan 0,1 tot 0,3 maal de niveaus die bij de mens voorkomen bij gebruik van 700 mg fosamprenavir plus 100 mg ritonavir tweemaal daags. Bij ratten was sprake van een verhoogde incidentie van hepatocellulair adenoom en schildklier folliculaire celadenoom bij blootstellingsniveaus gelijkwaardig aan 0,3 tot 0,6 maal die bij de mens bij gebruik van 700 mg fosamprenavir plus 100 mg ritonavir tweemaal daags. De betekenis van de hepatocellulaire bevindingen bij knaagdieren voor de mens is onzeker. Er zijn echter geen aanwijzingen vanuit het klinisch onderzoek of vanuit het gebruik in de markt, die suggereren dat deze bevindingen klinisch relevant zijn. Herhaalde dosisstudies met fosamprenavir bij ratten leverden resultaten die vergelijkbaar zijn met die van leverenzyminductie, waardoor ratten gevoelig worden voor schildklier-neoplasmata. Het schildklier tumorvormend potentieel wordt als soort specifiek beschouwd. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend. Alleen bij ratten was er een verhoogde incidentie van interstitiële cellen hyperplasie bij de mannelijke ratten bij blootstellingsniveaus gelijkwaardig aan 0,5 maal die bij de mens, en een verhoogde incidentie van uterine endometrioïde adenocarcinoom bij de vrouwelijke ratten bij een blootstellingsniveau gelijkwaardig aan 1,1 maal die van de mens. De incidentie van de endometriumbevindingen was licht verhoogd vergeleken met de controles, maar bleef binnen het achtergrondbereik voor vrouwelijke ratten. De betekenis van de uteriene endometrioïde adenocarcinoomgegevens voor de mens is onzeker. Er zijn echter geen aanwijzingen vanuit het klinisch onderzoek of vanuit het gebruik in de markt, die suggereren dat deze bevindingen klinisch relevant zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Croscarmellose natrium

Povidon K30
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Tabletomhulling:

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Glyceroltriacetaat
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-flessen met een door kinderen moeilijk te openen polypropyleen sluiting met 60 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/282/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juli 2004
Datum van laatste verlenging: 15 mei 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Telzir 50 mg/ml suspensie voor oraal gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 50 mg fosamprenavir als calciumfosamprenavir (overeenkomend met ongeveer 43 mg amprenavir).

Hulpstoffen:

Methylparahydroxybenzoaat (E218) 1,5 mg/ml

Propylparahydroxybenzoaat (E216) 0,2 mg/ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik.

De suspensie is wit tot gebroken wit van kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Telzir in combinatie met een lage dosering ritonavir is geïndiceerd voor de behandeling van met Humane Immunodeficiëntie Virus Type 1 (hiv-1) geïnfecteerde volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen.

Bij volwassenen die in combinatie met meerdere antiretrovirale combinatietherapieën zijn behandeld, is niet aangetoond dat Telzir met een lage dosering ritonavir even effectief is als lopinavir/ritonavir. Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gedaan bij kinderen en adolescenten.

Bij patiënten die veel antiretrovirale combinatietherapieën hebben gehad, is Telzir in combinatie met een lage dosering ritonavir niet voldoende onderzocht.

Bij patiënten die eerder een proteaseremmer (PI) hebben gebruikt, moet de keuze voor Telzir gebaseerd zijn op individuele virusresistentietesten en de voorgeschiedenis van de behandeling (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Telzir mag uitsluitend worden gegeven met een lage dosis ritonavir als farmacokinetische versterker van amprenavir en in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. De 'Samenvatting van de Productkenmerken' van ritonavir moet daarom worden geraadpleegd voorafgaand aan behandeling met Telzir.

De behandeling moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van hiv-infecties.

Fosamprenavir is een prodrug van amprenavir en mag niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen die amprenavir bevatten worden toegediend.

Het belang van het opvolgen van het volledige aanbevolen doseringsschema dient te worden benadrukt bij alle patiënten.

Voorzichtigheid is geboden wanneer de hierboven beschreven aanbevolen doseringen van fosamprenavir met ritonavir worden overschreden (zie rubriek 4.4).

Telzir suspensie voor oraal gebruik wordt oraal toegediend.

Schud de fles voor het eerste gebruik goed gedurende 20 seconden. Schud de fles voor elk volgend gebruik 5 seconden.

Telzir is ook verkrijgbaar als Telzir 700 mg filmomhulde tabletten.

Dosering bij volwassenen

Door volwassenen **moet** de suspensie voor oraal gebruik worden ingenomen **zonder voedsel** op een lege maag.

Raadpleeg de tabel hieronder voor de aanbevolen dosering bij volwassenen.

Dosering bij kinderen (6 jaar en ouder)

Door kinderen **moet** de suspensie voor oraal gebruik worden ingenomen **met** voedsel om de smaak te maskeren en om de therapietrouw te bevorderen (zie rubriek 5.2).

Telzir suspensie voor oraal gebruik wordt aanbevolen voor de meest nauwkeurige dosering van kinderen op basis van lichaamsgewicht.

Raadpleeg de tabel hieronder voor de aanbevolen dosering bij kinderen.

Voor kinderen die minder dan 25 kg wegen kunnen geen doseringsaanbevelingen worden gedaan.

Dosering bij kinderen (jonger dan 6 jaar)

Telzir met ritonavir wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar omdat er onvoldoende gegevens zijn over farmacokinetiek, veiligheid en antivirale respons (zie rubriek 5.2).

De aanbevolen doseringen van Telzir met ritonavir

Leeftijd	Lichaams-gewicht	Tweemaal daagse dosering Telzir als:	Tweemaal daagse dosering ritonavir als:
Volwassenen 18 jaar en ouder		tablet of orale suspensie 700 mg (1 tablet of 14 ml orale suspensie) De orale suspensie moet worden ingenomen zonder voedsel op een lege maag	capsule of drank 100 mg
Kinderen van 6 tot 17 jaar	≥39 kg	tablet of orale suspensie 700 mg (1 tablet of 14 ml orale suspensie) De orale suspensie moet worden ingenomen met voedsel	capsule of drank 100 mg
	33-38 kg	orale suspensie 18 mg/kg (0,36 ml/kg); maximum 700 mg of 14 ml orale suspensie De orale suspensie moet worden ingenomen met voedsel	capsule of drank 100 mg
	25-32 kg	orale suspensie 18 mg/kg (0,36 ml/kg) De orale suspensie moet worden ingenomen met voedsel	drank 3 mg/kg
	<25 kg	Geen doseringsaanbevelingen	
Kinderen jonger dan 6 jaar		Niet aanbevolen	

Dosering bij ouderen (ouder dan 65 jaar)

De farmacokinetiek van fosamprenavir is bij deze groep patiënten niet bestudeerd (zie rubriek 5.2). Daarom kunnen geen adviezen worden gegeven voor deze groep patiënten.

Dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosering wordt niet noodzakelijk geacht bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Dosering bij patiënten met een verminderde leverfunctie

Voor volwassenen met een licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh score: 5-6) is de aanbevolen dosering 700 mg fosamprenavir tweemaal daags met 100 mg ritonavir **eenmaal** daags.

Voor volwassenen met een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score: 7-9) is de aanbevolen dosering 450 mg fosamprenavir (oftewel 9 ml Telzir orale suspensie) tweemaal daags met 100 mg ritonavir **eenmaal** daags. Deze aangepaste dosering is niet beoordeeld in een klinisch onderzoek en is afkomstig uit een extrapolatie (zie rubriek 5.2).

Voor volwassenen met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score: 10-15) dient fosamprenavir met voorzichtigheid te worden gebruikt en de dosering verlaagd te worden naar 300 mg fosamprenavir tweemaal daags met 100 mg ritonavir **eenmaal** daags.

Alles bij elkaar genomen kunnen, ondanks deze aanpassingen van de dosering voor volwassenen met een verminderde leverfunctie, sommige patiënten in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie hogere of lagere plasmaconcentraties amprenavir en/of ritonavir hebben dan verwacht, vanwege toegenomen variabiliteit tussen patiënten (zie rubriek 5.2). Daarom is extra controleren op veiligheid en virologische respons noodzakelijk.

Door deze patiëntenpopulatie **moet** de suspensie voor oraal gebruik worden ingenomen **zonder voedsel** op een lege maag.

Er kunnen geen doseringsaanbevelingen worden gedaan voor kinderen en adolescenten met een verminderde leverfunctie, aangezien hier geen onderzoek naar gedaan is in deze leeftijdscategorieën.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor fosamprenavir, amprenavir, ritonavir of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Telzir mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster die substraat zijn voor cytochroom P450 3A4 (CYP3A4), zoals alfuzosine, amiodaron, astemizol, bepridil, cisapride, dihydro-ergotamine, ergotamine, pimozide, quetiapine, kinidine, terfenadine, oraal midazolam (voor waarschuwingen bij parenteraal midazolam gebruik zie rubriek 4.5), oraal triazolam, sildenafil gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (voor het gebruik van sildenafil bij patiënten met erectiele disfunctie, zie de rubrieken 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening van paritaprevir en fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) is gecontra-indiceerd vanwege de verwachte toename van de blootstelling aan paritaprevir en het gebrek aan klinische gegevens om de omvang van deze toename te kunnen vaststellen (zie rubriek 4.5).

Het gebruik van Telzir samen met simvastatine of lovastatine is gecontra-indiceerd vanwege toegenomen plasmaconcentraties van lovastatine en simvastatine waardoor het risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse, kan toenemen (zie rubriek 4.5).

Telzir met ritonavir mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster die sterk afhankelijk zijn van het CYP2D6-metabolisme, bijvoorbeeld flecaïnide en propafenon (zie rubriek 4.5).

De combinatie van rifampicine en Telzir samen met een lage dosis ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, mogen niet gebruikt

worden tijdens het innemen van Telzir vanwege het risico op verlaagde plasmaconcentraties en verminderde klinische effecten van amprenavir (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen, dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Patiënten moeten erop gewezen worden dat behandeling met Telzir, of een andere gangbare antiretrovirale therapie, hiv niet geneest en dat zij nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties van de hiv-infectie kunnen krijgen.

Fosamprenavir bevat een sulfonamidegroep. De mogelijkheid van kruisovergevoeligheid tussen geneesmiddelen in de sulfonamideklasse en fosamprenavir is onbekend. Bij de pivotal studies van Telzir bij patiënten die fosamprenavir met ritonavir kregen zag men geen toename van het risico op huiduitslag bij patiënten met een voorgeschiedenis van sulfonamide-allergie vergeleken met patiënten die geen sulfonamide-allergie hadden. Toch moet men voorzichtig zijn bij gebruik van Telzir bij patiënten met een bekende sulfonamide-allergie.

Telzir suspensie voor oraal gebruik bevat propyl- en methylparahydroxybenzoesaat. Deze producten kunnen allergische reacties veroorzaken bij sommige individuen. Deze reactie kan laattijdig optreden.

Gelijktijdige toediening van 700 mg Telzir tweemaal daags met ritonavir in doseringen hoger dan 100 mg tweemaal daags, werd klinisch niet onderzocht. Het gebruik van hogere doseringen ritonavir kan mogelijk het veiligheidsprofiel van de combinatie wijzigen en wordt daarom niet aanbevolen.

Leveraandoening

Telzir met ritonavir moet met voorzichtigheid en in verlaagde dosering gebruikt worden bij patiënten met een licht, matig of ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Patiënten met chronische hepatitis B of C die behandeld zijn met antiretrovirale combinatietherapie lopen een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen die de lever betreffen. Zie bij gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C ook de desbetreffende Samenvatting van de Productkenmerken voor deze geneesmiddelen.

Bij patiënten met een reeds bestaande leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, is sprake van een hogere frequentie van afwijkingen van de leverfunctie tijdens antiretrovirale combinatietherapie: zij moeten goed gevolgd worden in overeenstemming met de standaardpraktijk. Als bij dergelijke patiënten de leveraandoening verergert, moet onderbreken of stoppen van de behandeling worden overwogen.

Geneesmiddeleninteracties

Het gelijktijdig gebruik van Telzir met halofantrine of lidocaïne (systemisch) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

PDE5-remmers gebruikt voor de behandeling van erectiele disfunctie: het gelijktijdig gebruik van Telzir met PDE5-remmers (bijv. sildenafil, tadalafil en vardenafil) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Er wordt verwacht dat gelijktijdige toediening van Telzir met een lage dosering ritonavir en met deze geneesmiddelen de concentraties van deze laatste geneesmiddelen aanzienlijk verhoogt en kan resulteren in met PDE5-remmers geassocieerde bijwerkingen zoals hypotensie, veranderingen in het gezichtsvermogen en priapisme (zie rubriek 4.5). Hierbij moet opgemerkt worden dat gelijktijdige

toediening van Telzir met een lage dosering ritonavir met sildenafil, gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie, gecontra-indiceerd is (zie rubriek 4.3).

Wanneer rifabutine wordt toegediend met Telzir en ritonavir, wordt een vermindering van de dosering van rifabutine met ten minste 75% aangeraden. Een verdere reductie van de dosering kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

Omdat er een mogelijk verhoogd risico kan zijn op levertransaminaseverhogingen en gewijzigde hormonale spiegels bij gelijktijdige toediening van fosamprenavir, ritonavir en orale anticonceptiva, worden alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethoden aanbevolen voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie rubriek 4.5). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de gelijktijdige toediening van fosamprenavir en ritonavir met oestrogenen en/of progestagenen bij gebruik als hormonale substitutietherapie. De werkzaamheid en veiligheid van deze behandelingen samen met fosamprenavir en ritonavir zijn niet vastgesteld.

Anticonvulsiva (carbamazepine, fenobarbital) moeten met voorzichtigheid gebruikt worden. Telzir kan minder werkzaam zijn als gevolg van een daling van de concentraties amprenavir in het plasma bij patiënten die deze geneesmiddelen gelijktijdig gebruiken (zie rubriek 4.5).

Controle van de therapeutische concentratie wordt aanbevolen voor immunosuppressiva (cyclosporine, tacrolimus, rapamycine) indien gelijktijdig toegediend met Telzir (zie rubriek 4.5).

Controle van de therapeutische concentratie wordt aanbevolen voor tricyclische antidepressiva (bijv. desipramine en nortriptyline) indien gelijktijdig toegediend met Telzir (zie rubriek 4.5).

Indien warfarine of andere orale anticoagulantia gelijktijdig worden toegediend met Telzir wordt intensivering van de controle van de INR (International Normalised Ratio) aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van Telzir met ritonavir en fluticason of andere glucocorticoïden die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, wordt niet aangeraden tenzij het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïdeffecten waaronder het Cushing-syndroom en suppressie van de bijnier (zie rubriek 4.5).

Direct werkende antivirale middelen tegen het hepatitis C-virus (HCV): wanneer direct werkende antivirale middelen (DAAs) tegen het hepatitis C-virus, die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 of die inductoren/inhibitoren van CYP3A4 zijn, gelijktijdig worden toegediend met fosamprenavir/ritonavir, is de verwachting dat de plasmaconcentraties van geneesmiddelen veranderen vanwege inhibitie of inductie door enzymactiviteit van het CYP3A4 (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Huiduitslag/huidreacties

De meeste patiënten met lichte of matige huiduitslag kunnen doorgaan met het gebruik van Telzir. Geschikte antihistaminica (bijv. cetirizinedihydrochloride) kunnen de jeuk verminderen en het verdwijnen van de huiduitslag versnellen. Ernstige en levensbedreigende huidreacties, zoals Syndroom van Stevens-Johnson, werden gemeld bij minder dan 1% van de in het klinisch ontwikkelingsprogramma geïnccludeerde patiënten. Met het gebruik van Telzir moet definitief gestopt worden in het geval van ernstige uitslag of in het geval van huiduitslag van een matige intensiteit met systemische symptomen of met reacties van de mucosa (zie rubriek 4.8).

Hemofiliepatiënten

Er zijn meldingen van toename van de bloedingen waaronder spontane hematomen van de huid en hematrosen bij hemofilie type-A- en -B-patiënten die werden behandeld met proteaseremmers (PI's). Bij sommige patiënten was toediening van factor VIII noodzakelijk. Bij meer dan de helft van de

gemelde gevallen werd de behandeling met proteaseremmers voortgezet of hervat als de behandeling was gestaakt. Een causaal verband wordt vermoed, hoewel het werkingsmechanisme niet is opgehelderd. Hemofiliepatiënten moeten daarom op de hoogte gesteld worden van de mogelijkheid van toename van de bloedingen.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis carinii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en ze kunnen zich vele maanden na het starten van de behandeling openbaren.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer fosamprenavir en ritonavir gelijktijdig worden toegediend, kan het metabole geneesmiddelinteractieprofiel van ritonavir overheersen, omdat ritonavir een krachtiger CYP3A4-remmer is. De volledige productinformatie voor ritonavir moet daarom worden geraadpleegd vóór de start van de therapie met Telzir met ritonavir. Ritonavir remt ook CYP2D6 maar in mindere mate dan CYP3A4. Ritonavir induceert CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 en glucuronosyltransferase.

Bovendien worden zowel amprenavir, de actieve metabooliet van fosamprenavir, als ritonavir primair in de lever gemetaboliseerd via CYP3A4. Daarom kunnen geneesmiddelen die, hetzij deze metaboliseroute delen, hetzij de activiteit van CYP3A4 wijzigen, de farmacokinetiek van amprenavir en ritonavir wijzigen. Evenzo kan gelijktijdige toediening van fosamprenavir met ritonavir de farmacokinetiek wijzigen van andere actieve stoffen die deze metaboliseroute delen.

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

Tenzij anders vermeld zijn de hieronder omschreven onderzoeken uitgevoerd met de aanbevolen doseringen fosamprenavir/ritonavir (te weten 700/100 mg tweemaal daags), en is de interactie beoordeeld bij steady-state omstandigheden waarin geneesmiddelen gedurende 10 tot 21 dagen werden toegediend.

Geneesmiddelen per therapeutische gebied	Interactie Geometrische gemiddelde verandering (%) (Mogelijk mechanisme)	Aanbeveling ten aanzien van co-administratie
ANTIRETROVIRALE GENEESMIDDELEN <i>Non-nucleoside reverse transcriptaseremmers:</i>		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	Er is geen klinisch significante interactie waargenomen.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Nevirapine 200 mg tweemaal daags	Er is geen klinisch significante interactie waargenomen	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Etravirine (Onderzoek uitgevoerd bij 8 patiënten)	Amprenavir AUC ↑ 69% Amprenavir C _{min} ↑ 77% Amprenavir C _{max} ↑ 62% Etravirine AUC ↔ ^a Etravirine C _{min} ↔ ^a Etravirine C _{max} ↔ ^a ^a Vergelijking gebaseerd op controle uit het verleden.	Het kan nodig zijn de Telzir dosering te verminderen (gebruik makend van de suspensie voor oraal gebruik).
<i>Nucleoside / Nucleotide reverse transcriptase remmers:</i>		
Abacavir Lamivudine Zidovudine Studie uitgevoerd met amprenavir Geen FPV/RTV geneesmiddeleninteractiestudies	Er wordt geen klinisch significante interactie verwacht.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.
Didanosine kauwtablet Geen geneesmiddeleninteractiestudies	Er wordt geen klinisch significante interactie verwacht.	Er is geen dosisscheiding of dosisaanpassing noodzakelijk (zie Antacida).
Didanosine maagsapresistente capsule	Er wordt geen klinisch significante interactie verwacht.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

Geen geneesmiddeleninteractiestudies		
Tenofovir 300 mg eenmaal daags	Er is geen klinisch significante interactie waargenomen.	Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk.

<i>Proteaseremmers:</i> Volgens de huidige behandelrichtlijnen wordt tweevoudige therapie met proteaseremmers in het algemeen niet aangeraden.		
<p>Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg tweemaal daags</p>	<p>Lopinavir: C_{max} ↑ 30% Lopinavir: AUC ↑ 37% Lopinavir: C_{min} ↑ 52%</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 58% Amprenavir: AUC ↓ 63% Amprenavir: C_{min} ↓ 65%</p> <p>Lopinavir: C_{max} ↔* Lopinavir: AUC ↔* Lopinavir: C_{min} ↔* * vergeleken met lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg tweemaal daags</p>	Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.
<p>Lopinavir/ritonavir 533 mg/133 mg tweemaal daags (Telzir 1.400 mg tweemaal daags)</p>	<p>Amprenavir: C_{max} ↓ 13%* Amprenavir: AUC ↓ 26%* Amprenavir: C_{min} ↓ 42%* * vergeleken met fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg tweemaal daags</p> <p>(gemengde CYP3A4-inductie/remming, Pgp-inductie)</p>	
<p>Indinavir Saquinavir Nelfinavir</p> <p>Geen geneesmiddeleninteractiestudies</p>		Er kunnen geen dosisaanbevelingen worden gegeven.
<p>Atazanavir 300 mg eenmaal daags</p>	<p>Atazanavir: C_{max} ↓ 24%* Atazanavir: AUC ↓ 22%* Atazanavir: C_{min} ↔* *vergeleken met atazanavir/ ritonavir 300 mg/ 100 mg eenmaal daags</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p>	Geen dosisaanpassing noodzakelijk.

<i>Integraseremmers</i>		
<p>Raltegravir</p> <p>400 mg tweemaal daags</p>	<p><u>Nuchter</u></p> <p>Amprenavir: C_{\max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{\min} ↓ 19% (-42%; +13%)</p> <p>Raltegravir: C_{\max} ↓ 51% (-75%; -3%) AUC ↓ 55% (-76%; -16%) C_{\min} ↓ 36% (-57%; -3%)</p> <p><u>Na gebruik van voedsel</u></p> <p>Amprenavir: C_{\max} ↓ 25% (-41%; -4%) AUC ↓ 25% (-42%; -3%) C_{\min} ↓ 33% (-50%; -10%)</p> <p>Raltegravir: C_{\max} ↓ 56% (-70%; -34%) AUC ↓ 54% (-66%; -37%) C_{\min} ↓ 54% (-74%; -18%)</p>	<p>Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.</p> <p>Significante afnames van blootstelling en C_{\min} zijn waargenomen voor zowel amprenavir als raltegravir (in het bijzonder na het gebruik van voedsel). Dit kan ertoe leiden dat virologisch falen bij patiënten optreedt.</p>
<p>Dolutegravir</p> <p>50 mg eenmaal daags</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p>C_{\max} ↓ 24% AUC ↓ 35% C_{τ} ↓ 49%</p> <p>Amprenavir: C_{\max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{\min} ↔</p>	<p>Op basis van waargenomen blootstelling-respons relaties van klinische gegevens wordt dosisaanpassing van fosamprenavir of dolutegravir niet aanbevolen.</p> <p>Voorzichtigheid is geboden en nauwkeurige controle wordt aanbevolen wanneer deze combinatie aan patiënten wordt gegeven die resistent zijn tegen integraseremmers.</p>
<p><i>CCR5-receptorantagonisten</i></p>		

<p>Maraviroc</p> <p>300 mg tweemaal daags</p>	<p>Maraviroc: AUC₁₂ ↑ 2,49 Maraviroc: C_{max} ↑ 1,52 Maraviroc: C₁₂ ↑ 4,74</p> <p>Amprenavir: AUC₁₂ ↓ 0,65 Amprenavir: C_{max} ↓ 0,66 Amprenavir: C₁₂ ↓ 0,64</p> <p>Ritonavir AUC₁₂ ↓ 0,66 Ritonavir C_{max} ↓ 0,61 Ritonavir C₁₂ ↔ 0,86</p>	<p>Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. Significante afnames van amprenavir C_{min} zijn waargenomen. Dit kan ertoe leiden dat virologisch falen bij patiënten optreedt.</p>
--	--	---

<i>Anti-hepatitis C-virusgeneesmiddelen</i>		
<p>Telaprevir</p> <p><i>(PK gegevens uit de voorschrijfinformatie van telaprevir)</i></p>	<p>Amprenavir ↓ AUC 0,53 (0,49-0,58) C_{max} 0,65 (0,59-0,70) C_{min} 0,44 (0,40-0,50)</p> <p>Telaprevir ↓ AUC 0,68 (0,63-0,72) C_{max} 0,67 (0,63-0,71) C_{min} 0,70 (0,64-0,77)</p> <p>Onbekend werkingsmechanisme.</p>	<p>Niet aanbevolen.</p>
<p>Boceprevir</p>	<p>Niet onderzocht. De resultaten uit onderzoek met andere hiv-proteaseremmers en boceprevir lijken erop te wijzen dat gelijktijdige toediening van fosamprenavir/ritonavir met boceprevir waarschijnlijk zal leiden tot subtherapeutische niveaus van fosamprenavir en van boceprevir.</p>	<p>Niet aanbevolen.</p>
<p>Simeprevir Daclatasvir</p>	<p>Niet onderzocht. Resultaten uit studies met andere hiv-proteaseremmers en simeprevir of daclatasvir suggereren dat gelijktijdige toediening met fosamprenavir/ritonavir waarschijnlijk leidt tot verhoogde plasmablootstellingen aan simeprevir of daclatasvir vanwege CYP3A4-enzym-inhibitie.</p>	<p>Niet aanbevolen.</p>
<p>Paritaprevir (co-formulering met ritonavir en ombitasvir en gelijktijdig</p>	<p>Niet onderzocht. Resultaten uit studies met andere hiv-proteaseremmers en</p>	<p>Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>

toegediend met dasabuvir)	paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir suggereren dat gelijktijdige toediening van fosamprenavir/ritonavir met paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir waarschijnlijk leidt tot verhoogde plasmablootstellingen aan paritaprevir vanwege CYP3A4-enzymremming en een hogere ritonavir dosering.	
ANTIARITMICA		
Amiodaron Bepridil Kinidine Flecainide Propafenon	Amiodaron: ↑ verwacht Bepridil: ↑ verwacht Kinidine: ↑ verwacht (CYP3A4 remming door FPV/RTV) Flecainide: ↑ verwacht Propafenon: ↑ verwacht (CYP2D6-remming door RTV)	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Mogelijkheid tot ernstige en/of levensbedreigende reacties zoals hartaritmieën.
ERGOT DERIVATEN		
Dihydro-ergotamine Ergotamine Ergonovine Methylegonovine	Dihydro-ergotamine: ↑ verwacht Ergonovine: ↑ verwacht Ergotamine: ↑ verwacht Methylegonovine: ↑ verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Mogelijkheid tot ernstige en/of levensbedreigende reacties zoals acute ergotoxiciteit gekarakteriseerd door perifere vasospasmen en ischemie van de extremiteiten en andere weefsels.
GASTROINTESTINALE MOTILITEITSMIDDELEN		
Cisapride	Cisapride: ↑ verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Mogelijkheid tot ernstige en/of levensbedreigende reacties zoals hartaritmieën.
ANTI-HISTAMINES (HISTAMINE-H1-RECEPTOR-ANTAGONISTEN)		
Astemizol Terfenadine	Astemizol: ↑ verwacht Terfenadine: ↑ verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Mogelijkheid tot ernstige en/of levensbedreigende reacties zoals hartaritmieën.

NEUROLEPTICA		
Pimozide	Pimozide: ↑ verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Mogelijkheid tot ernstige en/of levensbedreigende reacties zoals hartaritmieën.
ANTIPSYCHOTICA		
Quetiapine	Vanwege CYP3A-remming door Telzir nemen de quetiapine-concentraties naar verwachting toe.	Gelijktijdige toediening van Telzir en quetiapine is gecontra-indiceerd omdat het de aan quetiapine gerelateerde toxiciteit kan verhogen. Verhoogde plasmaspiegels van quetiapine kunnen leiden tot coma.
INFECTIE		
<i>Antibacteriële middelen:</i>		
Claritromycine Studie uitgevoerd met amprenavir. Geen FPV/RTV geneesmiddeleninteractiestudies	Claritromycine: matige ↑ verwacht (CYP3A4-remming)	Voorzichtig gebruiken.
Erytromycine Geen geneesmiddeleninteractiestudies.	Erytromycine: ↑ verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Voorzichtig gebruiken.

<i>Anti-mycobacterieel:</i>		
Rifabutine 150 mg om de dag	Rifabutine: C_{max} ↓ 14%* Rifabutine: AUC (0-48) ↔* 25-O-desacetylriofabutine: C_{max} ↑ 6-voudig* 25-O-desacetylriofabutine: AUC(0-48) ↑ 11-voudig* *vergeleken met rifabutine 300 mg eenmaal daags Amprenavir blootstelling onveranderd vergeleken met eerdere data	De toename van 25-O-desacetylriofabutine (actieve metaboliet) kan mogelijk leiden tot een toename in de aan rifabutine gerelateerde bijwerkingen, in het bijzonder uveïtis. Een 75% reductie van de standaard rifabutinedosering (dit is tot 150 mg om de dag) wordt aanbevolen. Een verdere dosisreductie kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

(Telzir 1.400 mg enkelvoudige dosering) Esomeprazol 20 mg eenmaal daags	Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) \leftrightarrow Amprenavir C_{max} \leftrightarrow Amprenavir AUC \leftrightarrow Amprenavir C_{min} (C_{12h}) \leftrightarrow (toename in maag- pH)	
ANTICONVULSIVA		
Fenytoïne 300 mg eenmaal daags	Fenytoïne: C_{max} \downarrow 20% Fenytoïne: AUC \downarrow 22% Fenytoïne: C_{min} \downarrow 29% (matige inductie van CYP3A4 door FPV/RTV) Amprenavir: C_{max} \leftrightarrow Amprenavir: AUC \uparrow 20% Amprenavir: C_{min} \uparrow 19%	Er wordt aanbevolen de fenytoïne-plasmaconcentraties te controleren en de fenytoïne-dosering desgewenst te verhogen.
Fenobarbital Carbamazepine Geen geneesmiddeleninteractiestudies	Amprenavir: \downarrow verwacht (geringe CYP3A4-inductie)	Voorzichtig gebruiken (zie rubriek 4.4).
Lidocaïne (via systemische route) Geen geneesmiddeleninteractiestudies	Lidocaïne: \uparrow verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. Het kan ernstige bijwerkingen veroorzaken (zie rubriek 4.4).
Halofantrine Geen geneesmiddeleninteractiestudies	Halofantrine: \uparrow verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. Het kan ernstige bijwerkingen veroorzaken (zie rubriek 4.4).
PDE5- REMMERS		
Sildenafil Vardenafil Tadalafil Geen geneesmiddeleninteractiestudies	PDE5-remmers: \uparrow verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. Het kan resulteren in een toename in PDE5-remming die in verband is gebracht met bijwerkingen waaronder hypotensie, veranderingen in het gezichtsvermogen en priapisme (verwezen wordt naar de voorschrijfinformatie van de PDE5-remmers). De patiënten moeten gewaarschuwd worden voor deze mogelijke bijwerkingen

		wanneer PDE5-remmers met Telzir/ritonavir gebruikt worden (zie rubriek 4.4). Opgemerkt moet worden dat gelijktijdige toediening van Telzir met een lage dosering ritonavir met sildenafil gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie gecontra-indiceerd is (zie rubriek 4.3).
GEÏNHALEERDE/NASALE STEROÏDEN		
Fluticasonpropionaat 50 µg intranasaal viermaal daags gedurende 7 dagen (Ritonavir 100 mg capsules tweemaal daags gedurende 7 dagen)	Fluticasonpropionaat: ↑ Intrinsieke cortisolgehaltes: ↓ 86%. De effecten van hoge systemische blootstelling aan fluticason op de ritonavir plasmagehaltes zijn onbekend. Er kunnen grotere effecten worden verwacht als fluticasonpropionaat wordt geïnhaleerd. (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen tenzij het mogelijke voordeel van de behandeling opweegt tegen het risico op systemische corticosteroïdeffecten (zie rubriek 4.4). Een dosisreductie van de glucocorticoïde met nauwkeurige controle op lokale en systemische effecten of een omzetting naar een glucocorticoïde, dat geen substraat is voor CYP3A4 (bijvoorbeeld beclomethason) dient te worden overwogen. In geval de behandeling met glucocorticoïden wordt gestaakt, kan het nodig zijn een progressieve dosisreductie uit te voeren over een langere periode (zie rubriek 4.4).
ALFA 1-ADRENORECEPTOR ANTAGONIST		
Alfuzosine	Mogelijkheid op toegenomen alfuzosineconcentraties, hetgeen kan leiden tot hypotensie. Het interactiemechanisme is CYP3A4-remming door fosamprenavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Telzir/ritonavir met alfuzosine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
KRUIDENMIDDELEN		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenavir ↓ verwacht (CYP3A4-inductie door sint-	Kruidenmiddelen die sint-janskruid bevatten mogen niet worden gecombineerd met Telzir (zie rubriek 4.3).

	janskruid)	Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, controleer dan amprenavir, ritonavir en hiv RNA en stop met het gebruik van het sint-janskruid. De amprenavir- en ritonavir-gehalten kunnen toenemen na het staken van het gebruik van sint-janskruid. Het inducerende effect kan gedurende ten minste 2 weken aanhouden na het staken van de behandeling met sint-janskruid.
HMG-COA REDUCTASE - REMMERS		
Lovastatine Simvastatine Geen geneesmiddeleninteractiestudies	Lovastatine: ↑ verwacht Simvastatine: ↑ verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Toegenomen concentraties HMG-CoA reductaseremmers kunnen myopathie veroorzaken, inclusief rabdomyolyse. Pravastatine of fluvastatine worden aanbevolen aangezien hun metabolisme niet afhankelijk is van CYP 3A4 en omdat er geen interacties worden verwacht met proteaseremmers.
Atorvastatine 10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	Atorvastatine: C_{max} ↑ 184% Atorvastatine: AUC ↑ 153% Atorvastatine: C_{min} ↑ 73% Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔ (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Er dienen doseringen atorvastatine van niet hoger dan 20 mg/dag te worden toegediend, waarbij nauwkeurig wordt gecontroleerd op atorvastatine-toxiciteit.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Cyclosporine Rapamycine Tacrolimus Geen geneesmiddeleninteractiestudies	Cyclosporine: ↑ verwacht Rapamycine: ↑ verwacht Tacrolimus: ↑ verwacht (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Er wordt aanbevolen frequente therapeutische concentratiecontroles van de gehalten immunosuppressiva uit te voeren totdat de gehalten zich hebben gestabiliseerd (zie rubriek

		4.4).
BENZODIAZEPINES		
Midazolam Geen geneesmiddeleninteractiestudies	Midazolam: ↑ verwacht (3-4-voudig voor parenteraal toegediend midazolam) Gebaseerd op gegevens met andere proteaseremmers wordt verwacht dat de plasmaconcentraties van midazolam aanzienlijk hoger zullen zijn als midazolam oraal wordt toegediend. (CYP3A4-remming door FVP/RTV)	Telzir/ritonavir mag niet gelijktijdig worden toegediend met oraal toegediende midazolam (zie rubriek 4.3), terwijl de gelijktijdige toediening van Telzir/ritonavir en parenteraal toegediende midazolam voorzichtig dient te gebeuren. Indien Telzir/ritonavir gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal toegediend midazolam, dient dit te gebeuren op een intensive care afdeling (ICU) of op een vergelijkbare afdeling waarbij men verzekerd is van een nauwkeurige klinische controle en geschikte medische maatregelen in geval van een respiratoire depressie en/of verlengde sedatie. Een aanpassing in de dosering van midazolam dient te worden overwogen, in het bijzonder als er meer dan een enkelvoudige dosering midazolam wordt toegediend.
TRICYCLISCHE ANTIDEPRESSIVA		
Desipramine Nortriptyline Geen geneesmiddeleninteractiestudies	Tricyclisch antidepressivum: ↑ verwacht (milde CYP2D6-remming door RTV)	Nauwkeurige controle van de therapeutische reacties en bijwerkingen bij gebruik van tricyclische antidepressiva wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).
OPIOÏDEN		
Methadon ≤ 200 mg eenmaal daags	(R-) methadon: C_{max} ↓ 21% (R-) methadon: AUC ↓ 18% (CYP-inductie door	Er wordt niet verwacht dat de afname van (R-) methadon (actieve enantiomeer) klinisch significant zal zijn. Als voorzorgsmaatregelen

	FPV/RTV)	dienen patiënten gecontroleerd te worden op het ontwenningssyndroom.
ORAAL TOEGEDIENDE ANTICOAGULANTIA		
Warfarine Andere oraal gebruikte anticoagulantia Geen geneesmiddeleninteractiestudies	Mogelijke ↓ of ↑ van het antithrombotische effect. (inductie en/of inhibitie door CYP2C9 door RTV)	Aangescherpte controle van de International Normalised Ratio wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).
ORALE ANTICONCEPTIVA		
Ethinylestradiol 0,035 mg/ norethisteron 0,5 mg eenmaal daags	Ethinylestradiol: C_{max} ↓28% Ethinylestradiol: AUC ↓37% Norethisteron: C_{max} ↓38% Norethisteron: AUC ↓34% Norethisteron: C_{min} ↓ 26 (CYP3A4 inductie door FVP/RTV) Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * vergeleken met eerdere gegevens Ritonavir: C_{max} ↑63%* Ritonavir: AUC ↑45%* * vergeleken met eerdere gegevens Klinisch significante levertransaminaseverhogingen kwamen bij sommige personen voor.	Alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethoden worden aanbevolen voor vruchtbare vrouwen (zie rubriek 4.4).
SELECTIEVE SEROTONINE-HEROPNAMEREMMERS (SSRIS)		
Paroxetine 20 mg eenmaal daags	Paroxetine: C_{max} ↓ 51% Paroxetine: AUC ↓55% Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * vergeleken met eerdere	Dosistitratie van paroxetine gebaseerd op een klinische beoordeling van de respons op het antidepressivum wordt aanbevolen. Patiënten met een stabiele dosering paroxetine die beginnen met een behandeling met Telzir

	gegevens Mechanisme onbekend.	en ritonavir moeten worden gecontroleerd op de respons van het antidepressivum.
--	----------------------------------	---

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In het algemeen geldt dat, wanneer wordt besloten antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van een hiv-infectie bij zwangere vrouwen om daarmee het risico op verticale overdracht van hiv op de pasgeborene te verkleinen, zowel met de gegevens uit dieronderzoek (zie rubriek 5.3) als met de klinische ervaring bij zwangere vrouwen rekening moet worden gehouden.

Er is beperkte klinische ervaring (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) met het gebruik van fosamprenavir bij zwangere vrouwen. Bij de mens is overdracht van amprenavir via de placenta aangetoond.

Bij dieronderzoek met systemische plasmablootstellingen (AUC) aan amprenavir lager dan de therapeutische blootstelling bij patiënten behandeld met Telzir, werd enige ontwikkelingstoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Gelet op de lage blootstelling bij reproductie-toxiciteitsstudies is de potentiële ontwikkelingstoxiciteit van Telzir niet volledig bepaald.

Telzir mag tijdens de zwangerschap alleen gebruikt worden na een zorgvuldige afweging van de mogelijke voordelen voor de moeder tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Amprenavir-gerelateerd materiaal werd aangetroffen in de moedermelk bij de rat, maar het is niet bekend of amprenavir wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Rattenpups die pre- en postnataal werden blootgesteld aan amprenavir en fosamprenavir vertoonden ontwikkelingstoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het wordt geadviseerd dat met hiv geïnfecteerde vrouwen in geen enkel geval borstvoeding mogen geven teneinde overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van fosamprenavir op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij ratten was er geen belangrijk effect van fosamprenavir op de vruchtbaarheid of het reproductieve resultaat (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Telzir in combinatie met ritonavir op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Met het bijwerkingenprofiel van Telzir moet rekening worden gehouden bij het overwegen van de rijvaardigheid van de patiënt en zijn vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Er dient opgemerkt te worden, dat de Telzir suspensie voor oraal gebruik niet klinisch geëvalueerd is bij volwassenen en dat het bijwerkingenprofiel, dat in deze rubriek gedetailleerd wordt weergegeven, is gebaseerd op ervaringen met de Telzir filmomhulde tabletten bij volwassenen.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het bijwerkingenprofiel was bij alle respectievelijke volwassenenstudies gelijk: antiretroviraal-naïeve patiënten (APV30002, ESS100732) en patiënten die eerder een proteaseremmer gebruikt hadden (tweemaaldaagse dosering, APV30003). Dit is gebaseerd op veiligheidsgegevens uit een totaal van 864 patiënten die in deze drie onderzoeken met fosamprenavir/ritonavir behandeld werden.

De meest frequent (>5% van de behandelde patiënten) gemelde bijwerkingen bij de fosamprenavir/ritonavircombinatie waren gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, diarree, buikpijn en braken) en hoofdpijn. De meeste bijwerkingen die in verband gebracht werden met fosamprenavir/ritonavir combinatietherapie waren mild tot matig van ernst, traden vroeg in de behandeling op en waren zelden behandelingsbeperkend. Ernstiger bijwerkingen zoals ernstige huiduitslag en stijgingen van levertransaminasen zijn ook gemeld (zie de paragraaf Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen).

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden weergegeven volgens MedDRA per orgaansysteem en absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend.

De frequentiecategorieën voor de hieronder vermelde bijwerkingen zijn gebaseerd op gegevens uit klinische studies en uit postmarketingmeldingen.

Het merendeel van de hieronder vermelde bijwerkingen is afkomstig uit drie grote klinische studies bij volwassenen, waarbij de bijwerkingen, die op zijn minst van matige intensiteit (klasse 2 of hoger) waren, voorkwamen bij ten minste 1% van de patiënten en werden gemeld door onderzoekers als toe te schrijven aan de bij de studies gebruikte geneesmiddelen.

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie van de mond	Vaak
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Diarree	Zeer vaak
	Zachte ontlasting, misselijkheid, braken, buikpijn	Vaak
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Syndroom van Stevens-Johnson Angio-oedeem Huiduitslag (zie tekst hieronder bij "Huiduitslag/huidreacties")	Zelden Soms Vaak
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Vermoeidheid	Vaak
<i>Onderzoeken</i>	Verhoogd bloedcholesterol	Zeer vaak
	Verhoogd bloedtriglyceride	Vaak
	Verhoogd alanine-aminotransferase	Vaak
	Verhoogd aspartaat-aminotransferase	Vaak
	Verhoogd lipase	Vaak

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen

Huiduitslag/huidreacties: erythemateuze of maculopapulaire huidrupties, met of zonder pruritus, kunnen tijdens de behandeling plaatsvinden. De huiduitslag zal over het algemeen spontaan verdwijnen zonder dat het noodzakelijk is de behandeling met fosamprenavir en ritonavir te staken.

Ernstige of levensbedreigende gevallen van huiduitslag, waaronder het Syndroom van Stevens-Johnson, komt zelden voor. Behandeling met fosamprenavir met ritonavir moet definitief gestaakt worden in het geval van ernstige huiduitslag of bij lichte of matige huiduitslag die geassocieerd wordt met systemische of mucosale symptomen (zie rubriek 4.4).

Afwijkingen in laboratoriumwaarden: de afwijkingen in laboratoriumwaarden (graad 3 of 4) die mogelijk verband houden met de behandeling met fosamprenavir met ritonavir en gemeld werden bij $\geq 1\%$ van de volwassen proefpersonen waren onder meer: verhoogde ALAT (*vaak*), ASAT (*vaak*), serumlipase (*vaak*) en triglyceriden (*vaak*).

Metabole parameters: het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Rabdomyolyse: verhoogde CPK, myalgie, myositis en, zelden, rabdomyolyse zijn gemeld bij proteaseremmers, voornamelijk in combinatie met nucleoside-analogen.

Immuunreacteringsyndroom: bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose: er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische/andere populaties

Kinderen en adolescenten: het bijwerkingenprofiel bij kinderen en adolescenten is gebaseerd op de geïntegreerde veiligheidsgegevens uit twee onderzoeken (week 24 gegevens uit APV29005 en week 168 gegevens uit APV20003[eindgegevens]), waarin 158 met hiv-1 geïnfecteerde patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar fosamprenavir met ritonavir kregen met een nucleoside reverse transcriptaseremmer basistherapie (zie rubriek 5.1 voor informatie over de doseringsregimes die bij iedere leeftijdsgroep werden toegepast). Van deze patiënten ontving 79% een behandeling langer dan 48 weken.

In het algemeen was het veiligheidsprofiel bij deze 158 kinderen en adolescenten vergelijkbaar met het waargenomen profiel bij de volwassen populatie. Bij pediatrie patiënten kwam braken vaker voor. Geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen kwamen vaker voor in APV20003 (57%), waar de patiënten eenmaal daags fosamprenavir/ritonavir kregen, dan in APV29005 (33%), waar de patiënten tweemaal daags fosamprenavir/ritonavir kregen.

In de analyses van de gegevens na 48 weken uit de onderzoeken APV29005 of APV20002, waarin 54 personen van 4 weken tot <2 jaar oud tweemaal daags fosamprenavir/ritonavir kregen, met een achtergrondbehandeling van een nucleoside reverse-transcriptaseremmer en 5 personen slechts een eenmalige dosis fosamprenavir met of zonder ritonavir kregen, werden geen nieuwe zaken met betrekking tot veiligheid geïdentificeerd.

Hemofiliepatiënten: er zijn meldingen van toename van spontane bloedingen bij hemofiliepatiënten die antiretrovirale proteaseremmers kregen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen bekend antidotum voor Telzir. Het is niet bekend of amprenavir verwijderd kan worden door peritoneale dialyse of hemodialyse. Als een overdosering optreedt, moet de patiënt gecontroleerd worden op aanwijzingen voor toxiciteit (zie rubriek 4.8) en moet, waar nodig, standaard ondersteunende behandeling worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antivirale middelen voor systemisch gebruik, proteaseremmer, ATC-code: J05A E07

Werkingsmechanisme

De *in vitro* waargenomen antivirale activiteit van fosamprenavir is het gevolg van de aanwezigheid van sporen amprenavir. Amprenavir is een competitieve remmer van hiv-1 protease. Amprenavir bindt aan de actieve plaats van hiv-1 protease en voorkomt daarmee de verwerking van viral gag en gag-pol polyproteïneprecursors, wat leidt tot de vorming van immature niet-infectieuze virusdeeltjes.

Toediening van fosamprenavir 700 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags resulteert in plasmaconcentraties van amprenavir (gegevens uit studie APV30003 bij patiënten die eerder antiretrovirale middelen hebben gebruikt) die leiden tot mediane, voor eiwit gecorrigeerde C_{min}/IC_{50} en C_{min}/IC_{95} ratio's van respectievelijk 21,7 (range 1,19-240) en 3,21 (range 0,26-30,0).

Antivirale activiteit *in vitro*

De *in vitro* antivirale activiteit van amprenavir tegen hiv-1 IIIB werd geëvalueerd in zowel acuut als chronisch geïnfecteerde lymfoblastische cellijnen (MT-4, CEM-CCRF, H9) en in perifere bloedlymfocyten. De 50% inhibitieconcentratie (IC_{50}) van amprenavir varieerde van 0,012 tot 0,08 μM in acuut geïnfecteerde cellen en was 0,41 μM in chronisch geïnfecteerde cellen (1 μM = 0,50 $\mu g/ml$). Het verband tussen de *in vitro* anti-hiv-1 activiteit van amprenavir en de remming van hiv-1 replicatie bij de mens is niet gedefinieerd.

Resistentie

In vivo

- a) ART-naïeve of PI-naïeve patiënten

In het amprenavir/fosamprenavir ontwikkelingsprogramma zijn verschillende doseringsschema's met en zonder gelijktijdige toediening van ritonavir onderzocht. Analyse van monsters na het virologisch falen van al deze doseringsschema's heeft vier belangrijke resistentiepatronen opgeleverd: V32I+I47V, I50V, I54L/M en I84V. Verder werden de volgende mutaties waargenomen die mogelijk

een rol spelen bij de resistentie: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V, and I93L.

Toen ART-naïeve volwassen patiënten werden behandeld met de huidige goedgekeurde doseringen van fosamprenavir/ritonavir werden de beschreven mutaties niet vaak waargenomen, net zoals met andere ritonavir “gebooste” PI-doseringsschema's. Bij zestien van de 434 ART-naïeve patiënten die fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg tweemaal daags ontvingen in studie ESS100732, was sprake van virologisch falen op week 48 bij veertien geëtypeerde isolaten. Drie van de veertien isolaten hadden proteaseresistentiemutaties. Eén resistentiemutatie werd in elk van drie isolaten waargenomen: respectievelijk K20K/R, I54I/L en I93I/L.

Onder de 81 PI-naïeve pediatrische patiënten die werden behandeld met fosamprenavir/ritonavir beantwoordden 15 patiënten aan de definitie van virologisch falen volgens het protocol na 48 weken in APV29005 en na maximaal 108 weken in APV20003. Er zijn tijdens de behandeling optredende belangrijke of met APV in verband gebrachte proteasemutaties waargenomen in bij 2 patiënten geïsoleerde virussen. De resistentiepatronen waren vergelijkbaar met de patronen die bij volwassenen zijn waargenomen.

b) PI-ervaren patiënten

Amprenavir

In de studies bij PI-ervaren volwassen patiënten, PRO30017 (amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg tweemaal daags in substudies A en B met respectievelijk 80 en 37 patiënten), werden de volgende mutaties waargenomen bij patiënten die virologisch faalden: 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 en I93L/M.

Fosamprenavir

In de studies bij PI-ervaren volwassen patiënten APV30003 en de verlengde studie hiervan APV30005 (fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg tweemaal daags: n=107), werden de volgende mutaties waargenomen bij patiënten die virologisch faalden tijdens de periode van 96 weken: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V en L90M.

In de studies bij kinderen APV20003 en APV29005 werden 77 PI-ervaren patiënten behandeld met op fosamprenavir/ritonavir-gebaseerde behandelingschema's en beantwoordden 43 patiënten aan de in de studie gedefinieerde criteria voor virologisch falen na 48 weken in APV29005 en na maximaal 108 weken in APV20003. Er zijn tijdens de behandeling optredende belangrijke protease- of met APV in verband gebrachte mutaties waargenomen in een bij 1 patiënt geïsoleerd virus in APV29005 en bij 6 patiënten in APV20003. De mutatiepatronen waren gelijk aan de patronen die zijn beschreven voor PI-ervaren volwassen patiënten behandeld met fosamprenavir/ritonavir.

Antivirale activiteit volgens genotypische/fenotypische resistentie

Genotypische resistentietesten

Genotypische interpretatiesystemen kunnen worden gebruikt om de werkzaamheid in te schatten van amprenavir/ritonavir of fosamprenavir/ritonavir bij patiënten met PI-resistente isolaten. Het momenteel gehanteerde (juli 2006) ANRS AC-11 algoritme voor fosamprenavir/ritonavir definieert resistentie als de aanwezigheid van de mutaties V32I+I47A/V, of I50V, of van ten minste vier van de volgende mutaties: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V en L90M en is geassocieerd met zowel verhoogde fenotypische resistentie tegen fosamprenavir met ritonavir als verminderde kans op virologische respons (resistentie). Conclusies met betrekking tot de relevantie van bepaalde mutaties of mutatiepatronen kunnen veranderen bij het beschikbaar komen van

additionele gegevens, en het wordt aanbevolen om altijd de meest recente interpretatiesystemen te raadplegen voor het analyseren van testresultaten.

Fenotypische resistentietesten

Klinisch gevalideerde fenotypische interpretatiesystemen kunnen worden gebruikt in combinatie met de genotypische gegevens om de activiteit in te schatten van amprenavir/ritonavir of fosamprenavir/ritonavir bij patiënten met PI-resistente isolaten. Diagnostische bedrijven die de resistentie testen, hebben klinische fenotypische grenzen ontwikkeld voor FPV/RTV die kunnen worden gebruikt om de resistentie-testresultaten te interpreteren.

Klinische ervaring

Klinische ervaring van fosamprenavir versterkt met ritonavir is hoofdzakelijk gebaseerd op twee open-label studies. Eén studie is verricht bij antiretroviraal-naïeve patiënten (studie ESS100732), en één studie bij antiretroviraal-voorbehandelde patiënten (studie APV30003). In beide studies werd fosamprenavir/ritonavir met lopinavir/ritonavir vergeleken.

Antiretroviraal-naïeve volwassen patiënten

Bij een gerandomiseerde open-label studie (ESS100732 - KLEAN) onder antiviraal-naïeve patiënten bleek fosamprenavir (700 mg) toegediend samen met een lage dosering ritonavir (100 mg) in een tweemaal daags doseringsschema samen met abacavir/lamivudine (600 mg/300 mg) in een vaste combinatietablet eenmaal daags een vergelijkbare werkzaamheid te hebben gedurende 48 weken in vergelijking met lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) in een tweemaal daags doseringsschema in combinatie met abacavir/lamivudine (600 mg/300 mg) eenmaal daags.

Non-inferioriteit werd aangetoond tussen fosamprenavir toegediend samen met ritonavir en lopinavir/ritonavir op basis van de verhouding van de patiënten die plasma-hiv-1 RNA-waarden < 400 kopieën/ml bereikten in week 48 (primaire eindpunt). In de "Time to loss of virological response (TLOVR)" analyse van de ITT(E) populatie, was het percentage patiënten dat < 400 kopieën/ml bereikte 73% (315/434) in de fosamprenavir met ritonavir-groep vergeleken met 71% (317/444) van de patiënten die lopinavir/ritonavir kregen toegediend, met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van het verschil van [-4,84%; 7,05%].

De werkzaamheidsresultaten per subgroep zijn in onderstaande tabel vermeld.

Tabel 1 Werkzaamheidsresultaten in week 48 in ESS100732 (ART-naïeve patiënten)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n=434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)
ITT-E Populatie TLOVR analyse	Percentage met hiv-1 RNA < 400 kopieën/ml	
Alle patiënten	72,5%	71,4%
Baseline hiv-1 RNA < 100.000 kopieën/ml	69,5% (n=197)	69,4% (n=209)
Baseline hiv-1 RNA ≥ 100.000 kopieën/ml	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Percentage met hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml	

Alle patiënten	66%	65%
Baseline hiv-1 RNA < 100.000 kopieën/ml	67% (n=197)	64% (n=209)
Baseline hiv-1 RNA ≥ 100.000 kopieën/ml	65% (n=237)	66% (n=235)
	Mediane verandering vanaf baseline in CD4-cellen (cellen/μl)	
ITT-E waargenomen analyse	176 (n=323)	191 (n=336)

Na de voltooiing van de behandelingsperiode van 48 weken, kwamen de patiënten in de Europese en de Canadese onderzoekscentra in aanmerking voor deelname aan een verlenging van het onderzoek tot 144 weken, waarbij ze dezelfde behandeling bleven ontvangen als bij de eerste randomisatie bepaald was. Slechts 22% van de oorspronkelijke populatie van de KLEAN-studie werd ingesloten in de verlengingsfase.

De werkzaamheidsresultaten zijn in de volgende tabel vermeld.

Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten in week 96 en week 144 in het ESS100732 verlengingsonderzoek (ART-naïeve patiënten)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n=105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)
ITT (Ext) Populatie TLOVR analyse	Percentage met hiv-1 RNA < 400 kopieën/ml	
Week 96	93%	87%
Week 144	83%	70%
	Percentage met hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml	
Week 96	85%	75%
Week 144	73%	60%
ITT (Ext) Waargenomen analyse	Mediane verandering vanaf baseline in CD4-cellen (cellen/μl)	
Week 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Week 144	300 (n=87)	335 (n=66)

Antiretroviraal-behandelde volwassen patiënten

Bij een gerandomiseerd open-label onderzoek (APV30003) bij reeds met een proteaseremmer behandelde patiënten met virologisch falen (kleiner dan of gelijk aan twee PI's) toonde de

fosamprenavir met ritonavir-combinatie (700/100 mg tweemaal daags of 1.400/200 mg eenmaal daags) geen non-inferioriteit aan in vergelijking met lopinavir/ritonavir met betrekking tot de virale suppressie gemeten als de gemiddelde area onder de curve minus de baseline (AAUCMB) voor plasma-hiv-1 RNA over een periode van 48 weken (het primaire eindpunt van de studie). De resultaten waren in het voordeel van de lopinavir/ritonavir-arm zoals hieronder wordt beschreven.

Alle patiënten in dit onderzoek hebben eerder gefaald op een proteaseremmer-bevattend regime (gedefinieerd als een plasma-hiv-1 RNA die nooit lager was dan 1000 kopieën/ml na minimaal 12 achtereenvolgende weken behandeling of initiële suppressie van hiv-1 RNA die vervolgens terug steeg naar ≥ 1000 kopieën/ml). Echter, slechts 65% van de patiënten stond op een PI-bevattende behandeling bij aanvang van de studie.

De geïncludeerde populatie bestond voornamelijk uit patiënten die met meerdere antiretrovirale combinatietherapieën waren behandeld. De mediane duur van de eerdere blootstelling aan NRTI's was 257 weken voor patiënten die fosamprenavir met ritonavir tweemaal daags kregen (79% had ≥ 3 eerdere NRTI's) en 210 weken voor patiënten die lopinavir/ritonavir kregen (64% had ≥ 3 eerdere NRTI's). De mediane duur van de eerdere blootstelling aan proteaseremmers was 149 weken voor patiënten die fosamprenavir met ritonavir tweemaal daags kregen (49% kreeg ≥ 2 eerdere PI's) en 130 weken voor patiënten die lopinavir/ritonavir kregen (40% kreeg ≥ 2 eerdere PI's).

De gemiddelde AAUCMB's (\log_{10} kopieën/ml) in de ITT (E) populatie (geobserveerde analyse) na 48 weken (primaire eindpunt) en andere werkzaamheidsresultaten per subgroep worden in de onderstaande tabellen beschreven:

Tabel 3 Werkzaamheidsresultaten na 48 weken in de APV30003 ITT(E) populatie (ART-voorbehandelde patiënten)

	FPV/RTV BID (N=107)	LPV/RTV BID (N=103)
AAUCMB geobserveerde analyse	Gemiddeld (n)	Gemiddeld (n)
Alle patiënten	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1.000 – 10.000 kopieën/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
> 10.000 – 100.000 kopieën/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
> 100.000 kopieën/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV BID vs LPV/RTV BID	AAUCMB Gemiddeld verschil (97,5% CI)	
Alle patiënten	0,244 (-0,047, 0,536)	
1.000 – 10.000 kopieën/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
> 10.000 – 100.000 kopieën/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
> 100.000 kopieën/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
AAUCMB geobserveerde analyse	Gemiddeld (n)	Gemiddeld (n)
Alle patiënten	-1,53 (105)	-1,76 (103)

CD4-telling < 50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥ 50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
< 200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥ 200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
GSS tov OB¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Alle patiënten, RD=F analyse²	n (%)	n (%)
Patiënten (%) met plasma hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml	49 (46%)	52 (50%)
Patiënten (%) met plasma hiv-1 RNA < 400 kopieën/ml	62 (58%)	63 (61%)
Patiënten met > 1 log₁₀ verandering vanaf baseline in plasma hiv-1 RNA	62 (58%)	71 (69%)
Verandering vanaf baseline in CD4-cellen (cellen/μl)	Mediaan (n)	Mediaan (n)
Alle patiënten	81 (79)	91 (85)

¹ GSS t.o.v. OB¹: Genotypische Gevoeligheidsscore (GSS, Genotypic Sensitivity Score) t.o.v. Geoptimaliserde Achtergrond (OB¹, Optimised Background). GSS werd afgeleid, gebruikmakend van de ANRS 2007 richtlijnen.

² RD=F: "Rebound or discontinuation equal failure analysis". Deze analyse is gelijkwaardig aan TLOVR. FPV/RTV BID – fosamprenavir met ritonavir tweemaal daags, LPV/RTV BID – lopinavir / ritonavir tweemaal daags.

Tabel 4 AAUCMB na week 48 op basis van de genotypische sensitiviteitsscore in de OB¹ en de baselineresistentie op FPV/RTV

	Week 48 AAUCMB		
	(n)		
Genotypische sensitiviteitsscore in de OB¹	Alle patiënten	Gevoelig voor FPV/RTV < 4 mutaties van de score	Ongevoelig voor FPV/RTV ≥ 4 mutaties van de score
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)

≥ 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Alle patiënten	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Zoals in bovenstaande tabel te zien is, droegen er slechts 16 patiënten op baseline een virus bij zich dat ongevoelig was voor FPV/RTV, volgens de ANRS-score. Gegevens uit dit kleine aantal patiënten, met verdere analyse in GSS-subgroepen, dienen met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van fosamprenavir met ritonavir bij sterk voorbehandelde patiënten aan te bevelen.

Kinderen ouder dan 6 jaar en adolescente patiënten

Fosamprenavir tabletten en suspensie voor oraal gebruik met ritonavir in combinatie met NRTI's zijn geëvalueerd bij proteaseremmer-naïeve en –behandelde kinderen en adolescente patiënten.

Het voordeel voor deze leeftijdsgroep is grotendeels afgeleid uit de studie, APV29005, een open label, 48 weken durende studie, die de farmacokinetische profielen, veiligheid en antivirale werkzaamheid van tweemaal daags toegediende fosamprenavir met ritonavir evalueert bij hiv-1 proteaseremmer-naïeve patiënten van 2 tot 18 jaar oud. De resultaten gedurende 48 weken behandelen zijn hieronder weergegeven.

In studie APV29005 zijn geïncludeerd: 30 patiënten van 6 tot 11 jaar (van wie de meerderheid werd behandeld met fosamprenavir /ritonavir 18/3 mg/kg tweemaal daags of het volwassen tablettendoseringschema), en 40 patiënten van 12 tot 18 (van wie de meerderheid werd behandeld met het volwassen tablettendoseringschema).

Tabel 5 Uitgangskennmerken en werkzaamheidsresultaten in week 48 in APV29005 ITT(E) Populatie

	Patiënten van 6 tot 11 jaar oud n=30	Patiënten van 12 tot 18 jaar oud n =40
Uitgangskennmerken		
ART/PI status, n (%)		
ART-naïef	2 (7)	14 (35)
ART-ervaren, PI-naïef	8 (27)	12 (30)
PI-ervaren	20 (67)	14 (35)
Mediane duur van eerdere ART- blootstelling, weken		
NRTI	386	409
PI	253	209
Mediane plasma hiv-1 RNA log ₁₀ kopieën/ml	4,6 (n=29)	4,7
> 100.000 kopieën/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Mediane CD4-cellen/μl	470	250
CD4-telling < 350 cellen/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Werkzaamheidsresultaten		
Patiënten met plasma hiv-1 RNA<400 kopieën/ml, snapshot analyse	16 (53%)	25 (63%)
Mediane wijziging vanaf baseline in CD4- cellen (cellen/μl), geobserveerd, analyse	210 (n=21)	140 (n=35)

Deze gegevens zijn verder onderbouwd door de ondersteunende studie APV20003; echter in deze studie is een ander doseringsschema gebruikt dan in studie APV29005.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt fosamprenavir snel en vrijwel volledig gehydrolyseerd tot amprenavir en anorganisch fosfaat voordat het de systemische circulatie bereikt. De omzetting van fosamprenavir in amprenavir lijkt primair te gebeuren in het darmepitheel.

De farmacokinetische gegevens van amprenavir na gelijktijdige toediening van Telzir met ritonavir zijn geëvalueerd bij gezonde volwassen proefpersonen en met hiv-geïnfecteerde patiënten en er werden geen substantiële verschillen tussen deze twee groepen gevonden.

Telzir tabletten en suspensie voor oraal gebruik, beide gegeven op de nuchtere maag, leverden gelijke plasma-amprenavir AUC_{∞} -waarden en Telzir suspensie voor oraal gebruik leverde een 14% hogere plasma-amprenavir C_{max} vergeleken met Telzir als oraal in te nemen tablet. De bio-equivalentie kon echter niet aangetoond worden wanneer de suspensie voor oraal gebruik met voedsel werd gegeven. Daarom, moet Telzir suspensie voor oraal gebruik door volwassenen worden ingenomen **zonder** voedsel en op een nuchtere maag (zie rubriek 4.2).

Absorptie

Na toediening van een enkele dosis fosamprenavir worden maximale serumconcentraties amprenavir ongeveer 2 uur na toediening bereikt. De AUC-waarden van fosamprenavir bedragen in het algemeen minder dan 1% van die waargenomen voor amprenavir. De absolute biologische beschikbaarheid van fosamprenavir bij de mens is niet vastgesteld.

Na orale toediening van meerdere doseringen equivalente doses fosamprenavir en amprenavir werden vergelijkbare amprenavir AUC-waarden waargenomen, maar de C_{max} -waarden waren ongeveer 30% lager en de C_{min} -waarden waren ongeveer 28 % hoger met fosamprenavir.

Door toediening van ritonavir met fosamprenavir wordt de plasma-AUC van amprenavir tot ongeveer het tweevoudige verhoogd en de plasma $C_{\tau,ss}$ tot het vier- tot zesvoudige, vergeleken met de waarden die verkregen worden als alleen fosamprenavir wordt toegediend.

Na orale toediening van meerdere doses fosamprenavir 700 mg met ritonavir 100 mg tweemaal daags, werd amprenavir snel geabsorbeerd met een geometrisch gemiddelde (95% BI) steady-state maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van 6,08 (5,38-6,86) $\mu\text{g/ml}$ die ongeveer 1,5 (0,75-5,0) uur na dosering optrad (t_{max}). De gemiddelde steady-state minimale plasmaconcentratie van amprenavir (C_{min}) was 2,12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/ml}$ en de $AUC_{0-\tau}$ was 39,6 (34,5-45,3) $\text{uur} \cdot \mu\text{g/ml}$.

Toediening van fosamprenavir suspensie voor oraal gebruik met een maaltijd met een hoog vetgehalte (967 kcal, 67 g vet, 33 g eiwit, 58 g koolhydraten) verminderde de plasma amprenavir $AUC(0-\infty)$ met 28% en de C_{max} met 46% en vertraagde de T_{max} met 0,72 uur. Volwassen patiënten dienen fosamprenavir suspensie voor oraal gebruik in te nemen **zonder** voedsel en op de nuchtere maag. Kinderen en adolescenten dienen fosamprenavir suspensie voor oraal gebruik in te nemen **met voedsel**. De doseringsaanbevelingen bij deze populatie houden daarom rekening met het waargenomen voedingseffect (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening van amprenavir met grapefruitsap werd niet geassocieerd met klinisch significante veranderingen in de farmacokinetiek van de amprenavir in het plasma.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume van amprenavir na toediening van Telzir is ongeveer 430 l (6 l/kg uitgaande van een lichaamsgewicht van 70 kg), hetgeen duidt op een groot verdelingsvolume, waarbij amprenavir vrij doordringt in de weefsels na de systemische circulatie. Deze waarde wordt met ongeveer 40% verlaagd wanneer Telzir gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir, wat vermoedelijk het gevolg is van een toename van de biologische beschikbaarheid van amprenavir.

Bij *in vitro* studies bedraagt de eiwitbinding van amprenavir ongeveer 90%. Het wordt voornamelijk gebonden aan het alfa-1-zure glycoproteïne (AAG) en aan albumine, maar heeft een grotere affiniteit met AAG. Het is aangetoond dat de AAG-concentraties afnemen in de loop van antiretrovirale therapie. Deze verandering doet de totale concentratie actieve stof in het plasma afnemen, maar de hoeveelheid ongebonden amprenavir, het actieve deel, verandert waarschijnlijk niet.

Het doordringen van amprenavir in het cerebrospinaal vocht (CSV) is bij de mens verwaarloosbaar. Amprenavir lijkt door te dringen in sperma, maar de spermacentraties zijn lager dan de plasmaconcentraties.

Biotransformatie

Fosamprenavir wordt snel en vrijwel volledig gehydrolyseerd tot amprenavir en anorganisch fosfaat omdat het na orale toediening geabsorbeerd wordt door het darmepitheel. Amprenavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via de lever, waarbij minder dan 1% onveranderd in de urine wordt uitgescheiden. De primaire metaboliseroute is via het cytochroom P450 3A4 enzym. Het amprenavirmetabolisme wordt geremd door ritonavir, via remming van CYP3A4, wat leidt tot toename van de serumconcentraties amprenavir. Amprenavir is bovendien ook een remmer van het CYP3A4-enzym, hoewel in mindere mate dan ritonavir. Daarom moeten geneesmiddelen die inductoren, remmers of substraten van CYP3A4 zijn met voorzichtigheid gebruikt worden indien zij gelijktijdig met Telzir met ritonavir worden toegediend (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Eliminatie

Na toediening van Telzir is de halfwaardetijd van amprenavir 7,7 uur. Wanneer Telzir gelijktijdig wordt toegediend met ritonavir neemt de halfwaardetijd van amprenavir toe tot 15-23 uur. De belangrijkste eliminatieroute van amprenavir verloopt via metabolisme in de lever, waarbij minder dan 1% onveranderd wordt uitgescheiden in de urine en de feces geen detecteerbare amprenavir bevatten. De metabolieten vertegenwoordigen in de urine ongeveer 14% van de toegediende dosis amprenavir en in de feces ongeveer 75%.

Speciale populaties

Kinderen

In een klinische studie naar de farmacokinetiek van fosamprenavir bij pediatrie patiënten ontvingen acht patiënten van 12 tot 18 jaar het standaard volwassen tablettendoseringsschema van 700 mg fosamprenavir tweemaal daags (met ritonavir 100 mg tweemaal daags). Vergeleken met de vroegere volwassenenpopulatie die fosamprenavir /ritonavir 700 /100 mg tweemaal daags ontvingen, de 12-18 jaar oude patiënten hadden een 20% lagere plasma APV AUC (0-24), 23% lagere C_{max} en 20% lagere C_{min} waarden. Kinderen van 6 tot 11 jaar (n=9), die fosamprenavir /ritonavir 18 /3 mg/kg tweemaal daags kregen, hadden een 26% hogere AUC (0-24) en vergelijkbare C_{max} en C_{min} waarden vergeleken met de vroegere volwassen populatie die fosamprenavir /ritonavir 700 /100 mg tweemaal daags kregen.

APV20002 is een 48 weken durende, open label, fase II studie, ontworpen om de farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en antivirale activiteit te bepalen van fosamprenavir met en zonder ritonavir bij pediatrie patiënten van 4 weken tot < 2 jaar oud. Vergeleken met de vroegere volwassen populatie die fosamprenavir met ritonavir 700 mg /100 mg tweemaal daags ontving, bleek

dat in een subgroep van vijf pediatrische patiënten van 6 tot < 24 maanden oud, die tweemaal daags 45/7 mg/kg fosamprenavir/ritonavir kregen, ondanks een ongeveer vijfvoudige toename in fosamprenavir- en ritonavirdosering op mg/kg basis, de plasma-amprenavir AUC(0- τ) ongeveer 48% lager was, de C_{max} 26% lager was, en de $C\tau$ 29% lager was bij de pediatrische patiënten. Doseringaanbevelingen kunnen niet worden gedaan voor de zeer jonge kinderen (< 2 jaar) en Telzir met ritonavir wordt niet aanbevolen voor deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.2).

Ouderen

De farmacokinetiek van fosamprenavir in combinatie met ritonavir is niet bestudeerd bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Verminderde nierfunctie

Patiënten met een verminderde nierfunctie zijn niet specifiek onderzocht. Minder dan 1% van de therapeutische dosis amprenavir wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De klaring van ritonavir in de nieren is ook te verwaarlozen; daarom zou de invloed van een verminderde nierfunctie op de eliminatie van amprenavir en ritonavir minimaal moeten zijn.

Verminderde leverfunctie

Fosamprenavir wordt bij de mens omgezet in amprenavir. De belangrijkste eliminatieroute van amprenavir en ritonavir is via metabolisme in de lever.

De farmacokinetiek van amprenavir in het plasma werd geëvalueerd tijdens een 14-daags herhaalde-dosisstudie bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten met licht, matig of ernstig verminderde leverfunctie, die fosamprenavir met ritonavir toegediend kregen, vergeleken met gelijke controlepatiënten met een normale leverfunctie.

Bij patiënten met licht verminderde leverfunctie (Child-Pugh score van 5-6), zorgde een doseringsregime van tweemaal daags 700 mg fosamprenavir met een gereduceerde doseringsfrequentie van eenmaal daags 100 mg ritonavir, voor een enigszins hogere plasmaconcentratie amprenavir C_{max} (17%), een enigszins hogere plasmaconcentratie amprenavir AUC (0-12) (22%), gelijke totaal plasma-C12-waarden amprenavir en circa 117% hogere ongebonden amprenavir plasma-C12-waarden amprenavir vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie die de standaard tweemaal daagse fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dosering kregen.

Bij patiënten met matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score van 7-9) werd, bij een verlaagde dosis van 450 mg fosamprenavir tweemaal daags met een gereduceerde doseringsfrequentie van eenmaal daags 100 mg ritonavir, een vergelijkbare plasma C_{max} en AUC (0-12) verwacht, maar circa 35% lagere totaal plasma-C12-waarden en circa 88% hogere ongebonden amprenavir plasma-C12-waarden vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie die de standaard tweemaal daagse fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dosering kregen. De voorspelde blootstellingen zijn gebaseerd op extrapolatie van gegevens die waargenomen werden na toediening van 300 mg fosamprenavir tweemaal daags met 100 mg ritonavir eenmaal daags bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie.

Bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score van 10-13) zorgde een verlaagde dosering van 300 mg fosamprenavir tweemaal daags met een gereduceerde doseringsfrequentie van eenmaal daags 100 mg ritonavir, voor 19% lagere plasma C_{max} en 23% lagere AUC (0-12) en 38% lagere totaal plasma-C12-waarden, maar vergelijkbare ongebonden plasma-C12-waarden amprenavir vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie die de standaard tweemaal daagse fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dosering kregen.

Ondanks het verlagen van de doseringsfrequentie van ritonavir hadden patiënten met ernstig verminderde leverfunctie 64% hogere plasmaconcentratie ritonavir C_{max} , 40% hogere ritonavir AUC

(0-24) en 38% C12-ritonavir-waarden vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie die de standaard tweemaal daagse fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dosering kregen.

Fosamprenavir met ritonavir werd in het algemeen goed verdragen door patiënten met licht, matig of ernstig verminderde leverfunctie en deze doseringsregimes hadden dezelfde bijwerkingen en klinische laboratoriumwaarden als bij voorgaande studies met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met een normale leverfunctie.

Zwangerschap

De farmacokinetiek van amprenavir (APV) werd onderzocht bij zwangere vrouwen die tweemaal daags FPV/RTV 700/100 mg kregen gedurende het tweede trimester (n=6) of het derde trimester (n=9) en postpartum. De blootstelling aan APV was 25-35% lager tijdens de zwangerschap. De geometrische gemiddelde waarden (95% BI) en de C_{tau}-waarden voor APV waren 1,31 (0,97, 1,77), 1,34 (0,95, 1,89), en 2,03 (1,46, 2,83) microgram/ml voor respectievelijk het tweede trimester, het derde trimester en postpartum en waren binnen de bandbreedte van waarden die gezien werden bij patiënten die niet zwanger waren en dezelfde FPV/RTV bevattende regimes kregen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit was gelijk aan die van amprenavir en trad op bij blootstellingsconcentraties amprenavir in het plasma beneden de menselijke blootstelling na behandeling met fosamprenavir in combinatie met ritonavir in de aanbevolen dosis.

Bij herhaalde-dosistoxiciteitsstudies bij volwassen ratten en honden produceerde fosamprenavir bewijs van gastro-intestinale aandoeningen (speekselvloed, braken en zachte tot vloeibare feces) en hepatische veranderingen (toename van het gewicht van de lever, verhoogde serumleverenzym activiteiten en microscopische veranderingen waaronder hepatocytneecrose). Toxiciteit verergerde niet wanneer juveniele dieren werden behandeld in vergelijking met volwassen dieren, maar de gegevens wezen wel op een steilere dosisrespons.

Bij reproductie-toxiciteitsstudies met fosamprenavir bij ratten werd de mannelijke vruchtbaarheid niet beïnvloed. Bij vrouwelijke dieren was er bij de hoge dosis sprake van een afname van het gewicht van de uterus (0 tot 16%) van de zwangere rat, waarschijnlijk als gevolg van een vermindering van het aantal ovariële corpora lutea en innestelingen. Bij zwangere ratten en konijnen was geen sprake van belangrijke effecten op de embryofetale ontwikkeling. Het aantal abortussen nam echter toe. Bij konijnen bedroeg de systemische blootstelling bij hoge dosering slechts 0,3 maal de menselijke blootstelling bij de maximale klinische dosis en dus is de ontwikkelingstoxiciteit van fosamprenavir niet volledig bepaald. Bij ratten die pre- en postnataal werden blootgesteld aan fosamprenavir vertoonden de rattenpups een belemmerde lichamelijke en functionele ontwikkeling en een verminderde groei. De overleving van de rattenpups nam af. Bovendien werd een afname van het aantal implantatieplaatsen en een verlenging van de zwangerschap gezien wanneer rattenpups zich na hun volgroeïing voortplantten.

Fosamprenavir was niet mutageen of genotoxisch in een standaardbatterij van *in vitro* en *in vivo* testen. Tijdens langetermijn-carcinogeniteitstudies met fosamprenavir bij muizen en ratten was bij muizen sprake van een verhoogde incidentie van hepatocellulair adenoom en hepatocellulair carcinoom bij blootstellingsniveaus gelijkwaardig aan 0,1 tot 0,3 maal de niveaus die bij de mens voorkomen bij gebruik van 700 mg fosamprenavir plus 100 mg ritonavir tweemaal daags. Bij ratten was sprake van een verhoogde incidentie van hepatocellulair adenoom en schildklier folliculaire cel adenoom bij blootstellingsniveaus gelijkwaardig aan 0,3 tot 0,6 maal die bij de mens bij gebruik van 700 mg fosamprenavir plus 100 mg ritonavir tweemaal daags. De betekenis van de hepatocellulaire bevindingen bij knaagdieren voor de mens is onzeker. Er zijn echter geen aanwijzingen vanuit het klinisch onderzoek of vanuit het gebruik in de markt, die suggereren dat deze bevindingen klinisch relevant zijn. Herhaalde dosisstudies met fosamprenavir bij ratten leverden resultaten die vergelijkbaar

zijn met die van leverenzyminductie, waardoor ratten gevoelig worden voor schildklier-neoplasmata. Het schildklier tumorvormend potentieel wordt als soortspecifiek beschouwd. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend. Alleen bij ratten was er een verhoogde incidentie van interstitiële cellen hyperplasie bij de mannelijke ratten bij blootstellingsniveaus gelijkwaardig aan 0,5 maal die bij de mens, en een verhoogde incidentie van uterine endometrioïde adenocarcinoom bij de vrouwelijke ratten bij een blootstellingsniveau gelijkwaardig aan 1,1 maal die van de mens. De incidentie van de endometriumbevindingen was licht verhoogd vergeleken met de controles, maar bleef binnen het achtergrondbereik voor vrouwelijke ratten. De betekenis van de uterine endometrioïde adenocarcinoomgegevens voor de mens is onzeker. Er zijn echter geen aanwijzingen vanuit het klinisch onderzoek of vanuit het gebruik in de markt, die suggereren dat deze bevindingen klinisch relevant zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose
Sucralose
Propyleenglycol
Methylparahydroxybenzoaat (E218)
Propylparahydroxybenzoaat (E216)
Polysorbaat 80
Calciumchloridedihydraat
Kunstmatige druivenkauwgumsmaakstof
Natuurlijke pepermuntsmaakstof
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

28 dagen na eerste opening niet meer gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE flessen met een door kinderen moeilijk te openen polypropyleen sluiting met 225 milliliter suspensie voor oraal gebruik. De verpakking bevat ook een polyethyleen verbindingsstuk voor de doseerspuit en een 10 ml doseerspuit voor oraal gebruik, bestaande uit een polypropyleen cilinder (met een maatverdeling in milliliters) en een polyethyleen zuiger.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/282/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juli 2004
Datum van laatste verlenging: 15 mei 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Filmomhulde tabletten

Glaxo Wellcome Operations, Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Verenigd Koninkrijk

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

Suspensie voor oraal gebruik

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

of

Glaxo Operations UK Ltd (handelend als GlaxoWellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, Co. Durham DL12 8DT, Verenigd Koninkrijk

of

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch te zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VOOR DE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Telzir 700 mg filmomhulde tabletten
fosamprenavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 700 mg fosamprenavir als calciumfosamprenavir (overeenkomend met ongeveer 600 mg amprenavir).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/282/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

telzir 700 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET VOOR DE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Telzir 700 mg filmomhulde tabletten
fosamprenavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 700 mg fosamprenavir als calciumfosamprenavir (overeenkomend met ongeveer 600 mg amprenavir).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/282/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Wordt alleen gebruikt op de omdoos

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VOOR DE SUSPENSIE VOOR ORAAL GEBRUIK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Telzir 50 mg/ml suspensie voor oraal gebruik
fosamprenavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 50 mg fosamprenavir als calciumfosamprenavir (overeenkomend met ongeveer 43 mg amprenavir).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit product bevat tevens conserveermiddelen: methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat (E216), zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Fles met 225 ml suspensie voor oraal gebruik

De verpakking bevat een doseerspuit met maatverdeling van 10 ml en adapter.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Vóór gebruik de fles goed schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

28 dagen na eerste opening van de fles niet meer gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/282/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

telzir 50 mg/ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:

SN:

NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET VOOR DE SUSPENSIE VOOR ORAAL GEBRUIK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Telzir 50 mg/ml suspensie voor oraal gebruik
fosamprenavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 50 mg fosamprenavir als calciumfosamprenavir (overeenkomend met ongeveer 43 mg amprenavir).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit product bevat tevens conserveermiddelen: methylparahydroxybenzoaat (E218) en propylparahydroxybenzoaat (E216), zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

225 ml suspensie voor oraal gebruik

De verpakking bevat een doseerspuit met maatverdeling van 10 ml en adapter.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Vóór gebruik de fles goed schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

28 dagen na eerste opening van de fles niet meer gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/04/282/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Wordt alleen gebruikt op de omdoos

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Telzir 700 mg filmomhulde tabletten fosamprenavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- **Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.**

Inhoud van deze bijsluiter

- 1. Wat is Telzir en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**
- 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**
- 3. Hoe gebruikt u dit middel?**
- 4. Mogelijke bijwerkingen**
- 5. Hoe bewaart u dit middel?**
- 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

1. Wat is Telzir en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Telzir wordt gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie (Humaan Immunodeficiëntie Virus).

Telzir behoort tot de zogenaamde antiretrovirale geneesmiddelen. Telzir wordt ingenomen met lage doseringen van een ander geneesmiddel, ritonavir, waardoor de dosering Telzir in het bloed wordt verhoogd. Telzir behoort tot de groep van antiretrovirale geneesmiddelen die *proteaseremmers* worden genoemd. Protease is een door hiv geproduceerd enzym dat het virus in staat stelt om zich te vermenigvuldigen in witte bloedcellen (*CD₄-cellen*) in uw bloed. Doordat Telzir de werking van protease remt, stopt Telzir de vermenigvuldiging van hiv en de besmetting van meer CD₄-cellen met hiv.

Telzir met een lage dosis ritonavir wordt gebruikt in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen ('combinatietherapie') voor de behandeling van volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 6 jaar die besmet zijn met hiv.

Hiv kan resistent worden tegen anti-hiv-geneesmiddelen. Om dit te voorkomen en om te zorgen dat uw ziekte niet verergert, is het belangrijk dat u al uw geneesmiddelen precies inneemt zoals dat is voorgeschreven.

Telzir voorkomt niet dat u de hiv-infectie doorgeeft aan anderen. Hiv-infectie wordt verspreid door seksueel contact met iemand die de infectie heeft, of door het overdragen van geïnfecteerd bloed (bijvoorbeeld door naalden te delen met elkaar).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Telzir moet worden ingenomen samen met een lage dosis ritonavir en met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Het is daarom belangrijk dat u de bijsluiter van deze geneesmiddelen goed doorleest. Als u nog vragen heeft over ritonavir of de andere voorgeschreven geneesmiddelen, stel die dan aan uw arts of apotheker.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor fosamprenavir, amprenavir, ritonavir of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **U gebruikt één van de hieronder vermelde geneesmiddelen:**
 - alfuzosine (gebruikt om **problemen met de prostaat** te behandelen)
 - astemizol of terfenadine (vaak gebruikt om **allergiesymptomen** te behandelen – deze geneesmiddelen kunnen zonder recept verkrijgbaar zijn)
 - pimozide (gebruikt om **schizofrenie** te behandelen)
 - quetiapine (gebruikt om **schizofrenie, bipolaire stoornis en ernstige depressieve stoornis** te behandelen)
 - cisapride (gebruikt om bepaalde **maagproblemen** te verlichten)
 - ergotderivaten (gebruikt om **hoofdpijn** te behandelen)
 - rifampicine (gebruikt om **tuberculose** te behandelen)
 - amiodaron, kinidine, flecaïnide en propafenon (**hartmedicatie**)
 - bepridil (gebruikt om **verhoogde bloeddruk** te behandelen)
 - oraal midazolam of oraal triazolam (gebruikt om **angstige gevoelens** te behandelen)
 - producten die sint-janskruid (*hypericum perforatum*) bevatten
 - lovastatine, simvastatine (gebruikt om **cholesterol** te verlagen)
 - sildenafil, wanneer dit gebruikt wordt om **pulmonale arteriële hypertensie** te behandelen. Pulmonale arteriële hypertensie is een aandoening die te maken heeft met de bloedvaten die naar uw longen lopen
 - paritaprevir (gebruikt om **hepatitis C-virusinfectie** te behandelen)

→ Vertel het uw arts als één van de bovenvermelde zaken op u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- **wanneer bekend is dat u allergisch (overgevoelig) bent voor geneesmiddelen die sulfonamiden bevatten.** Mogelijk bent u dan ook allergisch voor Telzir
- **wanneer u een leverziekte heeft.** Uw arts kan uw dosering Telzir en ritonavir verlagen, afhankelijk van de mate van leverschade. U zult gecontroleerd worden gedurende de periode dat u Telzir inneemt. Wanneer uw leveraandoening verergert, is het mogelijk dat u een tijdje of helemaal moet stoppen met het innemen van Telzir. Mensen met chronische hepatitis B of C die een combinatietherapie krijgen voorgeschreven hebben een verhoogd risico op ernstige leverproblemen
- **wanneer u hemofilie heeft.** Er is een kans dat ernstiger bloedingen optreden wanneer u proteaseremmers inneemt (zoals Telzir). De oorzaak hiervan is niet bekend. Het kan nodig zijn dat u extra factor VIII moet gebruiken om het bloeden onder controle te krijgen
- **wanneer u diabetes heeft.** Bij sommige patiënten, die antiretrovirale geneesmiddelen waaronder proteaseremmers innemen, is een toename gemeld van suiker in het bloed en verslechtering van diabetes. Ook is het voorgekomen dat mensen diabetisch zijn geworden door het innemen van deze geneesmiddelen
- wanneer u nog andere geneesmiddelen gebruikt, lees dan de tekst onder het kopje “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”

→ **Vertel het uw arts als één van de bovenvermelde zaken op u van toepassing is.** U moet extra worden gecontroleerd, onder meer door bloedonderzoek, zolang u deze geneesmiddelen inneemt.

Uw arts zal uw bloedsuiker controleren, zowel voor als tijdens de behandeling met Telzir.

Pas op voor belangrijke symptomen

Sommige mensen die geneesmiddelen gebruiken ter behandeling van hiv-infectie, kunnen andere aandoeningen ontwikkelen, die ernstig kunnen zijn, zoals bijvoorbeeld:

- het opvlammen van oude infecties
- verandering in uw lichaamsvorm
- botproblemen

U moet de belangrijke signalen en symptomen kennen, zodat u deze in de gaten kunt houden gedurende de periode dat u Telzir inneemt. **Leest u daarom alstublieft de informatie over “Andere bijwerkingen van antiretrovirale combinatietherapie tegen hiv” in rubriek 4 van deze bijsluiters.** Indien u vragen heeft over deze informatie of de hierin gegeven adviezen:

→ **bespreek dit dan met uw arts.**

U kunt huiduitslag krijgen

U kunt het gebruik van Telzir echter voortzetten. De huiduitslag kan behandeld worden met antihistaminica. In zeldzame gevallen kan de huiduitslag hevig en ernstig zijn (*Syndroom van Stevens-Johnson*). Indien dat gebeurt, moet het gebruik van Telzir onmiddellijk worden gestaakt en mag u Telzir nooit meer gebruiken.

Bescherm andere mensen

Een hiv-infectie wordt verspreid via seksueel contact met iemand die de infectie heeft of door overdracht van besmet bloed (bijvoorbeeld door het delen van injectienaalden). U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, ofschoon het risico wordt verlaagd door effectieve antiretrovirale therapie. Spreek met uw arts over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Telzir nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken?

Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen of geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Uw arts zal beslissen of deze geneesmiddelen voor u geschikt zijn om samen met Telzir en ritonavir te gebruiken. Dit is **erg belangrijk**, omdat Telzir en/of ritonavir de werking van andere geneesmiddelen kan versterken of verzwakken. Dit kan in sommige gevallen ernstige medische problemen veroorzaken.

Er is een aantal geneesmiddelen dat u niet samen met Telzir mag gebruiken. Controleert u daarom de lijst met geneesmiddelen aan het begin van rubriek 2 onder het kopje “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”

Het gebruik van de hieronder vermelde geneesmiddelen samen met Telzir en ritonavir wordt afgeraden:

- ketoconazol en itraconazol (gebruikt om **schimmelinfecties** te behandelen) in doseringen hoger dan 200 mg per dag
- rifabutine (een **antibioticum**) in doseringen hoger dan 150 mg om de dag
- lidocaïne toegediend per injectie
- halofantrine (gebruikt om **malaria** te behandelen)
- sildenafil, vardenafil of tadalafil (gebruikt om **erectiestoornissen** te behandelen)
- hogere doseringen dan 20 mg per dag van atorvastatine (gebruikt om **cholesterol** te verlagen)

- fluticasonpropionaat en soortgelijke geneesmiddelen gebruikt om **astma** te behandelen, tenzij dit noodzakelijk wordt geacht. In dat geval is een regelmatige controle noodzakelijk
- lopinavir/ritonavir combinatietherapie (gebruikt om **hiv-infectie** te behandelen)
- raltegravir (gebruikt om **hiv-infectie** te behandelen)
- telaprevir, boceprevir, simeprevir, daclatasvir (gebruikt om **hepatitis C-virusinfectie** te behandelen)
- maraviroc (gebruikt om **hiv-infectie** te behandelen)

U moet regelmatig worden gecontroleerd wanneer u een van de volgende geneesmiddelen met Telzir/ritonavir gebruikt:

- atorvastatine tot 20 mg per dag (gebruikt om **cholesterol** te verlagen)
- carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne (gebruikt om **epilepsie** te behandelen)
- cyclosporine, rapamycine, tacrolimus (gebruikt om het **immuunsysteem** te onderdrukken)
- dolutegravir (gebruikt om **hiv-infectie** te behandelen)
- desipramine, nortriptyline, paroxetine en soortgelijke geneesmiddelen (gebruikt om **depressie** te behandelen)
- warfarine en andere geneesmiddelen die de **bloedstolling** verminderen
- midazolam intraveneus toegediend (gebruikt om **angstige gevoelens** te behandelen)
- claritromycine, erytromycine (een **antibioticum**)
- methadon (een **vervangend middel voor heroïne**)

Het kan nodig zijn uw Telzir dosering te veranderen als u het volgende geneesmiddel gebruikt:

- etravirine (gebruikt om een **hiv-infectie** te behandelen)

Hormonale anticonceptie

Het gebruik van Telzir en ritonavir samen met de anticonceptiepil kan schadelijk zijn voor uw lever en kan resulteren in een verminderde werking van de anticonceptiepil.

→ **Gebruik een niet-hormonale betrouwbare vorm van anticonceptie, zoals een condoom.**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Telzir/ritonavir met andere hormonale therapieën, zoals bijv. hormonale vervangingstherapie (HVT).

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden?

→ **Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.**

Borstvoeding

Hiv-positieve vrouwen mogen geen borstvoeding geven, omdat een hiv-besmetting via de moedermelk aan de baby kan worden doorgegeven. Het is niet bekend of de stoffen in Telzir ook in de moedermelk terecht kunnen komen. Als u borstvoeding geeft of erover denkt om borstvoeding te gaan geven:

→ **Neem onmiddellijk contact op met uw arts.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Telzir kan u duizelig maken en andere bijwerkingen geven waardoor u minder alert bent.

→ **U mag geen voertuig besturen of machines bedienen**, tenzij u zich goed voelt.

Blijf regelmatig in contact met uw arts

Telzir helpt uw ziekte te controleren, maar verhelpt de hiv-infectie niet. U dient Telzir elke dag te blijven slikken om te voorkomen dat uw ziekte ernstiger wordt. U kunt nog altijd infecties of andere ziektes oplopen die samenhangen met de hiv-infectie.

→ **Blijf in contact met uw arts, en stop niet met het gebruik van Telzir** zonder advies van uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld.

Het is erg belangrijk dat u de **volledige** dagelijkse dosering Telzir en ritonavir inneemt zoals is voorgeschreven door uw arts. **Neem niet meer in** dan de voorgeschreven dosering. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Slik de tabletten heel door met water of een andere drank. Telzir tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Telzir is ook beschikbaar als een vloeistof (suspensie voor oraal gebruik) voor mensen die geen tabletten kunnen slikken (lees de bijsluiter van Telzir suspensie voor oraal gebruik voor informatie over het gebruik met of zonder voedsel van de suspensie voor oraal gebruik).

Dosering bij volwassenen

De aanbevolen dosering is **één tablet Telzir 700 mg tweemaal daags** met 100 mg ritonavir tweemaal daags.

Dosering bij kinderen van 6 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 39 kg

De aanbevolen dosering is hetzelfde als de aanbevolen dosering bij volwassenen op voorwaarde dat de kinderen de tabletten heel kunnen doorslikken. De dosering is dan dus **één tablet Telzir 700 mg tweemaal daags** met 100 mg ritonavir tweemaal daags.

Voor kinderen van 6 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 39 kg

Gebruik Telzir suspensie voor oraal gebruik.

Dosering bij volwassenen met een leverziekte

Indien u een milde leverziekte heeft, is de dosering **één tablet Telzir 700 mg tweemaal daags** met 100 mg ritonavir slechts **eenmaal per dag**. Indien u een matige of ernstige leverziekte heeft, moet de dosering Telzir verlaagd worden. Deze doseringsaanpassing kan niet worden toegepast met Telzir tabletten. U moet dan Telzir suspensie gebruiken.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Indien u meer Telzir heeft ingenomen dan de voorgeschreven dosis:

→ **Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker voor advies.**

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u vergeet een dosis Telzir in te nemen, neem deze dan alsnog in zodra u eraan denkt en neem daarna op de normale tijd de volgende dosis in. **Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.**

Stop niet met het gebruik van Telzir zonder advies

Neem Telzir net zo lang in als uw arts het u voorschrijft. Stop niet met het gebruik van Telzir, tenzij uw arts u dat adviseert.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Als een hiv-infectie wordt behandeld, is het niet altijd mogelijk om aan te geven of de bijwerkingen die optreden worden veroorzaakt door Telzir, door andere geneesmiddelen die u tegelijkertijd gebruikt of door de hiv-ziekte zelf. Daarom is het zeer belangrijk dat **u uw arts informeert over elke verandering in uw gezondheidstoestand.**

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **meer dan 1 op de 10 mensen**

- diarree
- verhoging van *cholesterol* (een type bloedvet) in het bloed

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10 mensen**

- verhoging van *triglyceride* (een type bloedvet) in het bloed
- misselijkheid en braken, buikpijn, zachte ontlasting
- huiduitslag (roodheid, bultjes, jeuk) - als de huiduitslag ernstig is, kan het zijn dat u moet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel
- hoofdpijn, duizeligheid
- vermoeidheid
- verhoging in enzymen geproduceerd door de lever, genaamd *transaminases*, verhoging in enzymen geproduceerd door de alveesklier, genaamd *lipases*
- tintelend of doof gevoel rondom de lippen en mond

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 100 mensen**

- zwellingen in het gezicht, lippen en tong (*angio-oedeem*)

Zelden voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 1.000 mensen**

- een ernstige of levensbedreigende huidreactie (*syndroom van Stevens-Johnson*)

U kunt problemen met uw spieren ondervinden

Er zijn meldingen geweest over spierpijn, gevoelige of zwakke spieren, vooral bij antiretrovirale therapie met proteaseremmers en nucleoside-analogen. In zeldzame gevallen waren deze spieraandoeningen ernstig (*rabdomyolyse*). Indien u problemen met uw spieren ondervindt:

→ **vertel het uw arts.**

Hemofiliepatiënten kunnen meer bloeden

Bij patiënten met **hemofilie type A en B** zijn er meldingen geweest van optreden van ernstiger bloedingen bij het gebruik van proteaseremmers.

Indien u dit overkomt:

→ **neem onmiddellijk contact op met uw arts.**

Als u last van bijwerkingen krijgt:

→ **neem dan contact op met uw arts of apotheker.**

Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Andere bijwerkingen van antiretrovirale combinatietherapie tegen hiv

Oude infecties kunnen opnieuw de kop opsteken

Personen met gevorderde hiv-infectie (AIDS) hebben een zwak immuunsysteem en hebben meer kans op het ontwikkelen van ernstige infecties (opportunistische infecties). Wanneer deze personen starten met de behandeling, kunnen ze ondervinden dat oude, verborgen infecties de kop opsteken, die leiden tot tekenen en symptomen van een ontsteking. Deze symptomen worden waarschijnlijk veroorzaakt doordat het immuunsysteem van het lichaam sterker wordt en dat hierdoor het lichaam de infecties begint te bestrijden.

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (aandoeningen die ontstaan wanneer het immuunsysteem gezond lichaamssweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het

innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Als u symptomen van infectie of tekenen van een ontsteking krijgt tijdens het gebruik van Telzir:

→ **vertel het uw arts onmiddellijk. Neem geen andere geneesmiddelen in tegen de infectie** zonder het advies van uw arts.

U kunt problemen ondervinden met uw botten

Sommige personen die een combinatietherapie tegen hiv gebruiken ontwikkelen een aandoening die *osteonecrose* heet. Deze aandoening heeft als gevolg dat het botweefsel afsterft door een verminderde bloedtoevoer naar het bot.

U heeft een groter risico om deze aandoening te krijgen:

- als u gedurende langere tijd combinatietherapie gebruikt
- als u ook geneesmiddelen gebruikt tegen ontstekingen, genaamd corticosteroiden
- als u alcohol drinkt
- als uw immuunsysteem verzwakt is
- als u overgewicht heeft

Signalen om op te letten zijn onder andere:

- **stijfheid in de gewrichten**
- **pijn en pijn**tjes (vooral in de heupen, knieën of schouders)
- **moeite met bewegen**

Indien u een van deze signalen herkent:

→ **vertel het uw arts.**

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de fles.

Voor Telzir zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof in dit middel is fosamprenavir.** Elke tablet bevat 700 mg fosamprenavir als calciumfosamprenavir (overeenkomend met ongeveer 600 mg amprenavir).
- De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijn cellulose, croscarmellosenatrium, povidon K30, magnesiumstearaat, colloïdaal watervrij silicium, hypromellose, titaandioxide (E171), glyceroltriacetaat, rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Telzir eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Telzir wordt geleverd in plastic flessen met 60 filmomhulde tabletten. De tabletten zijn capsulevormig, biconvex, roze gekleurd en aan één kant gemerkt met de code 'GXLL7'.

Telzir is ook verkrijgbaar als suspensie voor oraal gebruik voor patiënten die geen tabletten kunnen doorslikken.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Fabrikant

Glaxo Wellcome Operations
 Priory Street
 Ware
 Hertfordshire SG12 0DJ
 Verenigd Koninkrijk

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

ViiV Healthcare BV
 Huis ter Heideweg 62
 3705 LZ Zeist
 Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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 recepacia.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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Telzir 50 mg/ml suspensie voor oraal gebruik fosamprenavir

Lees goed de hele bijsluiter door voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- **Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.**

Inhoud van deze bijsluiter

- 1. Wat is Telzir en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**
- 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**
- 3. Hoe gebruikt u dit middel?**
- 4. Mogelijke bijwerkingen**
- 5. Hoe bewaart u dit middel?**
- 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

1. Wat is Telzir en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Telzir wordt gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie (Humaan Immunodeficiëntie Virus).

Telzir behoort tot de zogenaamde antiretrovirale geneesmiddelen. Telzir wordt ingenomen met lage doseringen van een ander geneesmiddel, ritonavir, waardoor de dosering Telzir in het bloed wordt verhoogd. Telzir behoort tot de groep van antiretrovirale geneesmiddelen die *proteaseremmers* worden genoemd. Protease is een door hiv geproduceerd enzym dat het virus in staat stelt om zich te vermenigvuldigen in witte bloedcellen (*CD₄-cellen*) in uw bloed. Doordat Telzir de werking van protease remt, stopt Telzir de vermenigvuldiging van hiv en de besmetting van meer CD₄-cellen met hiv.

Telzir met een lage dosis ritonavir wordt gebruikt in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen ('combinatietherapie') voor de behandeling van volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 6 jaar die besmet zijn met hiv.

Hiv kan resistent worden tegen anti-hiv-geneesmiddelen. Om dit te voorkomen en om te zorgen dat uw ziekte niet verergert, is het belangrijk dat u al uw geneesmiddelen precies inneemt zoals dat is voorgeschreven.

Telzir voorkomt niet dat u de hiv-infectie doorgeeft aan anderen. Hiv-infectie wordt verspreid door seksueel contact met iemand die de infectie heeft, of door het overdragen van geïnfecteerd bloed (bijvoorbeeld door naalden te delen met elkaar).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Telzir moet worden ingenomen samen met een lage dosis ritonavir en met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Het is daarom belangrijk dat u de bijsluiter van deze geneesmiddelen goed doorleest. Als u nog vragen heeft over ritonavir of de andere voorgeschreven geneesmiddelen, stel die dan aan uw arts of apotheker.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor fosamprenavir, amprenavir, ritonavir of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **U gebruikt één van de hieronder vermelde geneesmiddelen:**
 - alfuzosine (gebruikt om **problemen met de prostaat** te behandelen)
 - astemizol of terfenadine (vaak gebruikt om **allergiesymptomen** te behandelen – deze geneesmiddelen kunnen zonder recept verkrijgbaar zijn)
 - pimozide (gebruikt om **schizofrenie** te behandelen)
 - quetiapine (gebruikt om **schizofrenie, bipolaire stoornis en ernstige depressieve stoornis** te behandelen)
 - cisapride (gebruikt om bepaalde **maagproblemen** te verlichten)
 - ergotderivaten (gebruikt om **hoofdpijn** te behandelen)
 - rifampicine (gebruikt om **tuberculose** te behandelen)
 - amiodaron, kinidine, flecaïnide en propafenon (**hartmedicatie**)
 - bepridil (gebruikt om **verhoogde bloeddruk** te behandelen)
 - oraal midazolam of oraal triazolam (gebruikt om **angstige gevoelens** te behandelen)
 - producten die sint-janskruid (*hypericum perforatum*) bevatten
 - lovastatine, simvastatine (gebruikt om **cholesterol** te verlagen)
 - sildenafil, wanneer dit gebruikt wordt om **pulmonale arteriële hypertensie** te behandelen. Pulmonale arteriële hypertensie is een aandoening die te maken heeft met de bloedvaten die naar uw longen lopen
 - paritaprevir (gebruikt om **hepatitis C-virusinfectie** te behandelen)

→ Vertel het uw arts als één van de bovenvermelde zaken op u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

→ Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt:

- **wanneer bekend is dat u allergisch (overgevoelig) bent voor geneesmiddelen die sulfonamiden bevatten.** Mogelijk bent u dan ook allergisch voor Telzir
- **wanneer u een leverziekte heeft.** Uw arts kan uw dosering Telzir en ritonavir verlagen, afhankelijk van de mate van leverschade. U zult gecontroleerd worden gedurende de periode dat u Telzir inneemt. Wanneer uw leveraandoening verergert, is het mogelijk dat u een tijdje of helemaal moet stoppen met het innemen van Telzir. Mensen met chronische hepatitis B of C die een combinatietherapie krijgen voorgeschreven hebben een verhoogd risico op ernstige leverproblemen
- **wanneer u hemofilie heeft.** Er is een kans dat ernstiger bloedingen optreden wanneer u proteaseremmers inneemt (zoals Telzir). De oorzaak hiervan is niet bekend. Het kan nodig zijn dat u extra factor VIII moet gebruiken om het bloeden onder controle te krijgen
- **wanneer u diabetes heeft.** Bij sommige patiënten, die antiretrovirale geneesmiddelen waaronder proteaseremmers innemen, is een toename gemeld van suiker in het bloed en verslechtering van diabetes. Ook is het voorgekomen dat mensen diabetisch zijn geworden door het innemen van deze geneesmiddelen
- wanneer u nog andere geneesmiddelen gebruikt, lees dan de tekst onder het kopje “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”

→ **Vertel het uw arts als één van de bovenvermelde zaken op u van toepassing is.** U moet extra worden gecontroleerd, onder meer door bloedonderzoek, zolang u deze geneesmiddelen inneemt.

Uw arts zal uw bloedsuiker controleren, zowel voor als tijdens de behandeling met Telzir.

Pas op voor belangrijke symptomen

Sommige mensen die geneesmiddelen gebruiken ter behandeling van hiv-infectie, kunnen andere aandoeningen ontwikkelen, die ernstig kunnen zijn, zoals bijvoorbeeld:

- het opvlammen van oude infecties
- verandering in uw lichaamsvorm
- botproblemen

U moet de belangrijke signalen en symptomen kennen, zodat u deze in de gaten kunt houden gedurende de periode dat u Telzir inneemt. **Leest u daarom alstublieft de informatie over “Andere bijwerkingen van antiretrovirale combinatietherapie tegen hiv” in rubriek 4 van deze bijsluiter.** Indien u vragen heeft over deze informatie of de hierin gegeven adviezen:

→ **bespreek dit dan met uw arts.**

U kunt huiduitslag krijgen

U kunt het gebruik van Telzir echter voortzetten. De huiduitslag kan behandeld worden met antihistaminica. In zeldzame gevallen kan de huiduitslag hevig en ernstig zijn (*syndroom van Stevens-Johnson*). Indien dat gebeurt, moet het gebruik van Telzir onmiddellijk worden gestaakt en mag u Telzir nooit meer gebruiken.

Bescherm andere mensen

Een hiv-infectie wordt verspreid via seksueel contact met iemand die de infectie heeft of door overdracht van besmet bloed (bijvoorbeeld door het delen van injectienaalden). U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, ofschoon het risico wordt verlaagd door effectieve antiretrovirale therapie. Spreek met uw arts over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Telzir nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken?

Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen of geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Uw arts zal beslissen of deze geneesmiddelen voor u geschikt zijn om samen met Telzir en ritonavir te gebruiken. Dit is **erg belangrijk**, omdat Telzir en/of ritonavir de werking van andere geneesmiddelen kan versterken of verzwakken. Dit kan in sommige gevallen ernstige medische problemen veroorzaken.

Er is een aantal geneesmiddelen dat u niet samen met Telzir mag gebruiken. Controleert u daarom de lijst met geneesmiddelen aan het begin van rubriek 2 onder het kopje “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”.

Het gebruik van de hieronder vermelde geneesmiddelen samen met Telzir en ritonavir wordt afgeraden:

- ketoconazol en itraconazol (gebruikt om **schimmelinfecties** te behandelen) in doseringen hoger dan 200 mg per dag
- rifabutine (een **antibioticum**) in doseringen hoger dan 150 mg om de dag
- lidocaïne toegediend per injectie
- halofantrine (gebruikt om **malaria** te behandelen)
- sildenafil, vardenafil of tadalafil (gebruikt om **erectiestoornissen** te behandelen)
- hogere doseringen dan 20 mg per dag van atorvastatine (gebruikt om **cholesterol** te verlagen)
- fluticasonpropionaat en soortgelijke geneesmiddelen gebruikt om **astma** te behandelen, tenzij dit noodzakelijk wordt geacht. In dat geval is een regelmatige controle noodzakelijk

- lopinavir/ritonavir combinatietherapie (gebruikt om **hiv-infectie** te behandelen)
- raltegravir (gebruikt om **hiv-infectie** te behandelen)
- telaprevir, boceprevir, simeprevir, daclatasvir (gebruikt om **hepatitis C-virusinfectie** te behandelen)
- maraviroc (gebruikt om **hiv-infectie** te behandelen)

U moet regelmatig worden gecontroleerd wanneer u een van de volgende geneesmiddelen met Telzir/ritonavir gebruikt:

- atorvastatine tot 20 mg per dag (gebruikt om **cholesterol** te verlagen)
- carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne (gebruikt om **epilepsie** te behandelen)
- cyclosporine, rapamycine, tacrolimus (gebruikt om het **immuunsysteem** te onderdrukken)
- dolutegravir (gebruikt om **hiv-infectie** te behandelen)
- desipramine, nortriptyline, paroxetine en soortgelijke geneesmiddelen (gebruikt om **depressie** te behandelen)
- warfarine en andere geneesmiddelen die de **bloedstolling** verminderen
- midazolam intraveneus toegediend (gebruikt om **angstige gevoelens** te behandelen)
- claritromycine, erytromycine (een **antibioticum**)
- methadon (een **vervangend middel voor heroïne**)

Het kan nodig zijn uw Telzir dosering te veranderen als u het volgende geneesmiddel gebruikt:

- etravirine (gebruikt om een **hiv-infectie** te behandelen)

Hormonale anticonceptie

Het gebruik van Telzir en ritonavir samen met de anticonceptiepil kan schadelijk zijn voor uw lever en kan resulteren in een verminderde werking van de anticonceptiepil.

→ **Gebruik een niet-hormonale betrouwbare vorm van anticonceptie, zoals een condoom.**

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van fosamprenavir/ritonavir met andere hormonale therapieën, zoals bijv. hormonale vervangingstherapie (HVT).

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Volwassenen moeten Telzir suspensie voor oraal gebruik innemen **zonder voedsel** en op een lege maag.

Kinderen en adolescenten moeten Telzir suspensie voor oraal gebruik innemen **met voedsel**.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden?

→ **Neem dan contact op met uw arts** of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Borstvoeding

Hiv-positieve vrouwen mogen geen borstvoeding geven, omdat een hiv-besmetting via de moedermelk aan de baby kan worden doorgegeven. Het is niet bekend of de stoffen in Telzir ook in de moedermelk terecht kunnen komen. Als u borstvoeding geeft of erover denkt om borstvoeding te gaan geven:

→ **Neem onmiddellijk contact op met uw arts.**

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Telzir suspensie voor oraal gebruik

Telzir suspensie voor oraal gebruik bevat **propyl- en methylparahydroxybenzoesuur**. Deze bestanddelen kunnen (mogelijk verlaagd) allergische reacties veroorzaken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Telzir kan u duizelig maken en andere bijwerkingen geven waardoor u minder alert bent.

→ **U mag geen voertuig besturen of machines bedienen**, tenzij u zich goed voelt.

Blijf regelmatig in contact met uw arts

Telzir helpt uw ziekte te controleren, maar verhelpt de hiv-infectie niet. U dient Telzir elke dag te blijven slikken om te voorkomen dat uw ziekte ernstiger wordt. U kunt nog altijd infecties of andere ziektes oplopen die samenhangen met de hiv-infectie.

→ **Blijf in contact met uw arts, en stop niet met het gebruik van Telzir** zonder advies van uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Het is erg belangrijk dat u de **volledige** dagelijkse dosering Telzir en ritonavir inneemt zoals is voorgeschreven door uw arts. **Neem niet meer in** dan de voorgeschreven dosering. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Schud de fles voor het eerste gebruik goed gedurende 20 seconden. Schud de fles voor elk volgend gebruik 5 seconden.

Een 10 ml doseerspuit met maatverdeling wordt in de verpakking meegeleverd om uw dosering nauwkeurig af te meten.

Dosering bij volwassenen

Volwassenen moeten Telzir suspensie voor oraal gebruik innemen **zonder voedsel** en op een lege maag.

De aanbevolen dosering is **14 ml Telzir suspensie voor oraal gebruik** (oftewel 700 mg fosamprenavir) **tweemaal daags** met 100 mg ritonavir (als capsule of als drank) tweemaal daags.

Dosering bij kinderen van 6 jaar en ouder en die ten minste 25 kg wegen

Kinderen moeten Telzir suspensie voor oraal gebruik innemen **met voedsel**. Uw arts zal de juiste dosering fosamprenavir (en het overeenkomstige aantal ml Telzir suspensie voor oraal gebruik) berekenen op basis van het **lichaamsgewicht**.

De aanbevolen dosis bij kinderen van 6 jaar en ouder en die ten minste 25 kg wegen is **0,36 ml** Telzir suspensie **per kg lichaamsgewicht** (oftewel 18 mg fosamprenavir/kg lichaamsgewicht) **tweemaal daags** met 3 mg ritonavir/kg lichaamsgewicht (als ritonavir drank) tweemaal daags.

Voor kinderen die minder dan 25 kg wegen kunnen geen doseringsaanbevelingen worden gedaan.

Kinderen die 33 kg of meer wegen en die de capsules heel kunnen doorslikken kunnen de aanbevolen dosering bij volwassenen van ritonavir capsules (100 mg ritonavir tweemaal daags) gebruiken.

Als een alternatief voor het gebruik van Telzir suspensie voor oraal gebruik:

Kinderen die 39 kg of meer wegen en de tabletten heel kunnen doorslikken kunnen in plaats van Telzir suspensie het doseringsschema van de volwassenen volgen van **een tablet Telzir 700 mg tweemaal daags** met 100 mg ritonavir tweemaal daags.

Kinderen jonger dan 6 jaar

Voor kinderen jonger dan 6 jaar wordt Telzir niet aangeraden.

Dosering bij volwassenen met een leverziekte

Indien u een milde leverziekte heeft, is de dosering **14 ml Telzir suspensie voor oraal gebruik** (700 mg fosamprenavir) **tweemaal daags** met 100 mg ritonavir slechts eenmaal daags. Indien u een matige leverziekte heeft, is de aanbevolen dosering **9 ml Telzir suspensie voor oraal gebruik** (450 mg fosamprenavir) tweemaal daags met 100 mg ritonavir **slechts eenmaal daags**. Indien u een ernstige leverziekte heeft, is de dosering 6 ml Telzir suspensie (300 mg fosamprenavir) tweemaal daags met 100 mg ritonavir **slechts eenmaal daags**.

Stap voor stap instructies

Meng Telzir niet met enig ander geneesmiddel in de fles of de spuit

1. **Schud de fles** goed voor gebruik.
2. **Verwijder de dop en** bewaar de dop goed (zie 11).
3. **Druk de plastic adapter in de flessenhals**, terwijl u de fles stevig vasthoudt.
4. **Druk de spuit** stevig in de adapter.
5. **Houd de fles** ondersteboven.
6. **Trek de zuiger uit** totdat het eerste deel van uw totale dosering is opgezogen.
7. **Keer de fles weer om met de juiste kant boven** en haal de spuit van de adapter.
8. **Dien de dosering in de mond toe** door de punt van de spuit tegen de binnenkant van de wang te plaatsen. **Druk de spuit langzaam leeg**, neem de tijd om te slikken. Hard spuiten tegen de achterkant van de keel kan verslikking veroorzaken.
9. **Herhaal** stappen 4 tot en met 8 op dezelfde manier **totdat u de gehele dosering heeft genomen**.
10. **De spuit mag na gebruik niet op de fles gelaten worden**. Haal de spuit en de adapter van de fles en was ze grondig in schoon water. Laat ze volledig opdrogen voordat u ze weer gebruikt.
11. **Sluit de fles** weer goed met de dop.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Indien u meer Telzir heeft ingenomen dan de voorgeschreven dosis:

→ **neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker voor advies.**

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u vergeet een dosis Telzir in te nemen, neem deze dan alsnog in zodra u eraan denkt en neem daarna op de normale tijd de volgende dosis in. **Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.**

Stop niet met het gebruik van Telzir zonder advies

Neem Telzir net zo lang in als uw arts het u voorschrijft. Stop niet met het gebruik van Telzir, tenzij uw arts u dat adviseert.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Als een hiv-infectie wordt behandeld, is het niet altijd mogelijk om aan te geven of de bijwerkingen die optreden worden veroorzaakt door Telzir, door andere geneesmiddelen die u tegelijkertijd gebruikt of door de hiv-ziekte zelf. Daarom is het zeer belangrijk dat **u uw arts informeert over elke verandering in uw gezondheidstoestand.**

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **meer dan 1 op de 10 mensen**

- diarree
- verhoging van *cholesterol* (een type bloedvet) in het bloed

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10 mensen**

- verhoging van *triglyceride* (een type bloedvet) in het bloed

- misselijkheid en braken, buikpijn, zachte ontlasting
- huiduitslag (roodheid, bultjes, jeuk) - als de huiduitslag ernstig is, kan het zijn dat u moet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel
- hoofdpijn, duizeligheid
- vermoeidheid
- verhoging in enzymen geproduceerd door de lever, genaamd *transaminases*, verhoging in enzymen geproduceerd door de alveesklier, genaamd *lipases*
- tintelend of doof gevoel rondom de lippen en mond

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 100 mensen**

- zwellingen in het gezicht, lippen en tong (*angio-oedeem*)

Zelden voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 1.000 mensen**

- een ernstige of levensbedreigende huidreactie (*syndroom van Stevens-Johnson*)

U kunt problemen met uw spieren ondervinden

Er zijn meldingen geweest over spierpijn, gevoelige of zwakke spieren, vooral bij antiretrovirale therapie met proteaseremmers en nucleoside-analogen. In zeldzame gevallen waren deze spieraandoeningen ernstig (*rabdomyolyse*). Indien u problemen met uw spieren ondervindt:

→ **vertel het uw arts.**

Hemofiliepatiënten kunnen meer bloeden

Bij patiënten met hemofilie type A en B zijn er meldingen geweest van optreden van ernstiger bloedingen bij het gebruik van proteaseremmers.

Indien u dit overkomt:

→ **neem onmiddellijk contact op met uw arts.**

Als u last van bijwerkingen krijgt:

→ **neem dan contact op met uw arts of apotheker.**

Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Andere bijwerkingen van antiretrovirale combinatietherapie tegen hiv

Oude infecties kunnen opnieuw de kop opsteken

Personen met gevorderde hiv-infectie (AIDS) hebben een zwak immuunsysteem en hebben meer kans op het ontwikkelen van ernstige infecties (opportunistische infecties). Wanneer deze personen starten met de behandeling, kunnen ze ondervinden dat oude, verborgen infecties de kop opsteken, die leiden tot tekenen en symptomen van een ontsteking. Deze symptomen worden waarschijnlijk veroorzaakt doordat het immuunsysteem van het lichaam sterker wordt en dat hierdoor het lichaam de infecties begint te bestrijden.

Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (aandoeningen die ontstaan wanneer het immuunsysteem gezond lichaamweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Als u symptomen van infectie of tekenen van een ontsteking krijgt tijdens het gebruik van Telzir:

→ **vertel het uw arts onmiddellijk. Neem geen andere geneesmiddelen in tegen de infectie** zonder het advies van uw arts.

U kunt problemen ondervinden met uw botten

Sommige personen die combinatietherapie tegen hiv gebruiken ontwikkelen een aandoening die *osteonecrose* heet. Deze aandoening heeft als gevolg dat het botweefsel afsterft door een verminderde bloedtoevoer naar het bot.

U heeft een groter risico om deze aandoening te krijgen:

- als u gedurende langere tijd combinatietherapie gebruikt
- als u ook geneesmiddelen gebruikt tegen ontstekingen, genaamd corticosteroiden
- als u alcohol drinkt
- als uw immuunsysteem verzwakt is
- als u overgewicht heeft

Signalen om op te letten zijn onder andere:

- stijfheid in de gewrichten
- **pijn en pijntjes** (vooral in de heupen, knieën of schouders)
- moeite met bewegen

Indien u een van deze signalen herkent:

→ **vertel het uw arts.**

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Niet in de vriezer bewaren. Voor Telzir zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de fles.

U moet de fles 28 dagen na eerste opening van de fles weggoien.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stof in dit middel is fosamprenavir.** Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 50 mg fosamprenavir als calciumfosamprenavir (overeenkomend met ongeveer 43 mg amprenavir).
- De andere stoffen in dit middel zijn: hypromellose, sucralose, polysorbaat 80, calciumchloridedihydraat, kunstmatige druivenkauwgumsmaakstof, natuurlijke

pepermuntsmaakstof, gezuiverd water, propyleenglycol, methylparahydroxybenzoaat (E218), propylparahydroxybenzoaat (E216).

Hoe ziet Telzir eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Telzir suspensie voor oraal gebruik wordt geleverd in plastic flessen met 225 ml suspensie. De verpakking bevat ook een doseerspuit met maatverdeling van 10 ml en adapter. De suspensie is wit tot gebroken wit.

Telzir is ook verkrijgbaar als 700 mg filmomhulde tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Fabrikant

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

of

Glaxo Operations UK Ltd
(handelend als GlaxoWellcome
Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Verenigd Koninkrijk

of

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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 recepacia.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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.