

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Telzir 700 mg filmdrasjerte tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 700 mg fosamprenavir som kalsiumfosamprenavir (tilsvarende omtrent 600 mg amprenavir).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt.. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Rosa filmdrasjerte, kapselformede, bikonvekse tabletter, merket med GXLL7 på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Telzir er i kombinasjon med lavdose ritonavir indisert for behandling av Humant Immunsvikt Virus Type 1 (HIV-1) infiserte voksne, ungdommer og barn fra 6 år og oppover i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler.

Hos voksne som tidligere har blitt moderat behandlet med antiretrovirale midler, har Telzir i kombinasjon med lavdose ritonavir ikke vist seg å være like effektiv som lopinavir/ritonavir. Ingen sammenlikningsstudier har blitt gjennomført for barn eller ungdommer.

Bruken av Telzir i kombinasjon med lavdose ritonavir til pasienter som tidligere har blitt omfattende behandlet har ikke blitt studert tilstrekkelig.

Hos pasienter som tidligere har blitt behandlet med proteasehemmere (PI) bør valget av Telzir baseres ut i fra individuell virusresistenstesting og pasientens behandlingshistorie (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Telzir må bare gis med lavdose ritonavir som farmakokinetisk forhøyer amprenavir og i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Preparatomtalen for ritonavir må derfor konsulteres før start av behandling med Telzir.

Behandlingen bør initieres av lege med erfaring i behandling av HIV-infeksjon.

Fosamprenavir er en forløper (pro-drug) for amprenavir og må ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder amprenavir.

Viktigheten av å overholde det anbefalte doseringsregimet fullstendig bør understrekes for alle pasienter.

Forsiktighet tilrådes om nedennevnte anbefalte doser av Telzir med ritonavir overskrides (se pkt. 4.4).

Telzir tablett administreres oralt.

Telzir tablett kan tas med eller uten mat.

Telzir er også tilgjengelig som en oral mikstur for bruk hos pasienter som ikke kan svelge tabletter og til pediatriske pasienter som veier mindre enn 39 kg (se preparatomtale for Telzir mikstur).

Voksne

Den anbefalte dose er 700 mg fosamprenavir to ganger daglig med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

Pediatriske pasienter fra 6 år

Barn som veier minst 39 kg og kan svelge tabletter vil kunne bruke voksen dose med Telzir tabletter 700 mg to ganger daglig med ritonavir to ganger daglig.

For barn som veier under 39 kg er Telzir mikstur det anbefalte valget for å få den mest nøyaktige doseringen til barn basert på kroppsvekt (se preparatomtalen for Telzir mikstur)

Barn under 6 år

Telzir med ritonavir er ikke anbefalt til barn under 6 år på grunn av manglende data vedrørende farmakokinetikk, sikkerhet og antiviral respons (se pkt. 5.2).

Eldre (over 65 år)

Farmakokinetikken for fosamprenavir har ikke blitt studert hos denne pasientpopulasjonen (se pkt. 5.2). Ingen doseringsanbefalinger kan derfor gis til denne pasientgruppen.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er vurdert som nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Til voksne med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score: 5-6) er anbefalt dose 700 mg fosamprenavir to ganger daglig med 100 mg ritonavir **én** gang daglig.

Til voksne med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score: 7-9) er anbefalt dose 450 mg fosamprenavir to ganger daglig med 100 mg ritonavir **én** gang daglig. Denne justerte dosen har ikke blitt undersøkt i kliniske studier og er utledet på bakgrunn av ekstrapolering (se pkt. 5.2). Ettersom denne fosamprenavirdosen ikke er mulig med tablettformuleringen, bør disse pasientene behandles med fosamprenavir mikstur.

Til voksne med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score: 10-15): bør fosamprenavir brukes med forsiktighet og med redusert dose av 300 mg fosamprenavir to ganger daglig med 100 mg ritonavir **én** gang daglig. Siden det ikke er mulig å oppnå denne dosen med tablettformuleringen, bør disse pasientene behandles med fosamprenavir mikstur.

Selv med disse dosejusteringene til voksne med nedsatt leverfunksjon, kan noen pasienter generelt sett ha høyere eller lavere plasmakonsentrasjoner av amprenavir og/eller ritonavir enn forventet sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Dette kan skyldes økte individuelle forskjeller (se pkt. 5.2). Nøyte monitorering av sikkerhet og virologisk respons er derfor anbefalt.

Ingen doseanbefalinger kan gis for barn og ungdommer med nedsatt leverfunksjon da ingen studier er blitt utført i disse aldersgruppene.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor fosamprenavir, amprenavir eller ritonavir eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Telzir må ikke gis samtidig med legemidler med smalt terapeutisk vindu som er substrater for cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), for eksempel alfuzosin, amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, dihydroergotamin, ergotamin, pimoziid, kvetiapin, kinidin, terfenadin, oralt administrert midazolam (se pkt. 4.5 for forsiktighetsregler når midazolam administreres parenteralt), oralt administrert triazolam, sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (for bruk av sildenafil hos pasienter med erektil dysfunksjon, se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administrering av paritaprevir og fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) er kontraindisert på grunn av den forventede økningen i eksponering for paritaprevir og mangel på klinisk data som har vurdert størrelsen av denne økningen (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av Telzir sammen med simvastatin eller lovastatin er kontraindisert på grunn av økt plasmakonsentrasjon av lovastatin og simvastatin. Dette kan øke risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.5).

Telzir med ritonavir må ikke gis samtidig med legemidler med smalt terapeutisk vindu som i høy grad er avhengig av CYP2D6 metabolisme, for eksempel flekainid og propafenon (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av rifampicin og Telzir med lavdose ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.5).

Naturmidler som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) må ikke brukes under behandling med Telzir på grunn av risikoen for nedsatt plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av amprenavir (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Pasienter bør informeres om at behandling med Telzir eller annen nåværende antiretroviral behandling ikke kurerer HIV, og at de fremdeles kan utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av HIV-infeksjon.

Fosamprenavir inneholder en sulfonamidenhet. Potensialet for kryssreaksjon (overfølsomhet) mellom legemidler i klassen sulfonamider og fosamprenavir er ukjent. I de pivotale studiene av Telzir, hos pasienter som fikk fosamprenavir med ritonavir ble det ikke bevist en økt risiko for utslett hos pasienter med historie for sulfonamidallergi kontra de som ikke hadde allergi mot sulfonamider. Likevel bør Telzir brukes med forsiktighet av pasienter med en kjent sulfonamidallergi.

Samtidig administrasjon av Telzir 700 mg to ganger daglig med ritonavirdoser større enn 100 mg to ganger daglig har ikke blitt evaluert klinisk. Bruken av høyere doser ritonavir kan endre sikkerhetsprofilen for kombinasjonen og er derfor ikke anbefalt.

Leversykdom

Telzir med ritonavir bør brukes med forsiktighet og ved reduserte doser hos voksne med mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C og som behandles med antiretroviral kombinasjonsterapi, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale legemidler mot hepatitt B eller C, vennligst også referer til relevante preparatomtaler for disse legemidlene.

Pasienter med tidligere leverdysfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av unormal leverfunksjon med antiretroviral kombinasjonsterapi, og må monitoreres etter standard praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, må det vurderes opphold

eller avbrytelse av behandlingen.

Legemidler- interaksjoner

Bruk av Telzir samtidig med halofantrin eller lidokain (systemisk) er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

PDE5 hemmere til behandling av erektil dysfunksjon: Bruk av Telzir samtidig med PDE5 hemmer (for eksempel sildenafil, tadalafil, vardenafil) er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon av Telzir med lavdose ritonavir og disse legemidlene forventes å øke konsentrasjonene betydelig og kan resultere i PDE5 hemmer-assosierte bivirkninger slik som hypotensjon, visuelle endringer og priapisme (se pkt. 4.5). Merk at samtidig administrering av Telzir med lavdose ritonavir og sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Det anbefales at doseringen av rifabutin reduseres med minst 75 % når det blir gitt samtidig med Telzir med ritonavir. Ytterligere dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Ved samtidig bruk av fosamprenavir, ritonavir og orale antikonseptiva kan det være økt risiko for forhøyede levertransaminasenivå, og endrede hormonnivå. Kvinner i fruktbar alder bør derfor anbefales alternative ikke-hormonelle antikonseptiva (se pkt. 4.5).

Det foreligger ingen data vedrørende samtidig bruk av fosamprenavir og ritonavir med østrogener og/eller progestogener ved hormonell substitusjonsbehandling. Effekten og sikkerheten av disse behandlingene med fosamprenavir og ritonavir er ikke etablert.

Antikonvulsiva (karbamazepin, fenobarbital) bør brukes med forsiktighet. Hos pasienter som tar disse legemidlene samtidig kan Telzir være mindre effektiv på grunn av nedsatte plasmakonsentrasjoner av amprenavir (se pkt. 4.5).

Monitorering av terapeutiske konsentrasjoner er anbefalt for immunsuppressive legemidler (cyklosporin, takrolimus, rapamycin) ved samtidig bruk av Telzir (se pkt. 4.5).

Monitorering av terapeutiske konsentrasjoner er anbefalt for trisykliske antidepressiva (for eksempel desipramin og nortriptylin) ved samtidig bruk av Telzir (se pkt. 4.5).

Når warfarin eller andre orale antikoagulasjonsmidler blir gitt samtidig med Telzir, er en hyppigere monitorering av INR (International normalised ratio) anbefalt (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av Telzir med ritonavir og flutikason eller andre glukokortikoider som metaboliseres via CYP3A4 anbefales ikke, så sant ikke behandlingens nytte står i rimelig forhold til risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon (se pkt. 4.5).

Hepatitt C-virus (HCV) direktevirkende antivirale legemidler: Når hepatitt C-virus direktevirkende antiviral legemidler, som metaboliseres av CYP3A4 eller inducerer/hemmer CYP3A4, administreres sammen med fosamprenavir/ritonavir, forventes endringer i plasmakonsentrasjonene av legemidler på grunn av hemming eller induksjon av CYP3A4 enzym aktivitet (se pkt. 4.3 og 4.5).

Utslett/hudreaksjoner

De fleste pasientene med milde eller moderate utslett kan fortsette med Telzir. Egnede antihistaminer (for eksempel cetirizindihydroklorid) kan redusere kløe og fremskynde tilhelingen av utslettet. Alvorlige og livstruende hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnson syndrom, ble rapportert hos færre enn 1 % av pasientene som deltok i det kliniske utviklingsprogrammet. Telzir bør avbrytes permanent ved tilfeller av alvorlig utslett, eller ved utslett av moderat intensitet der systemiske symptomer eller slimhinnene er involvert (se pkt. 4.8).

Hemofilipasienter

Det er rapportert økt blødningstendens, herunder spontane hudhematomer og hemartroser, hos hemofilipasienter (type A og B) som ble behandlet med proteasehemmere (PI). Til noen pasienter var det nødvendig å gi ekstra faktor VIII. I over halvparten av de rapporterte tilfellene ble behandling med proteasehemmer fortsatt eller gjenopptatt hvis den hadde vært avbrutt. En kausal sammenheng har vært vurdert, men eventuelle virkningsmekanismer er ikke klarlagt. Hemofilipasienter bør derfor gjøres oppmerksomme på mulighet for økt blødningstendens.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for en behandlingseffekt, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og Pneumocystis carinii pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Når fosamprenavir og ritonavir blir gitt samtidig, kan den metabolske legemiddelinteraksjonsprofilen for ritonavir dominere, fordi ritonavir er en mer potent CYP3A4 hemmer. Preparatomtalen for ritonavir må følgelig konsulteres før behandling med Telzir med ritonavir starter. Ritonavir hemmer også CYP2D6, men i mindre grad enn CYP3A4. Ritonavir induserer CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 og glukuronosyl transferase.

Både amprenavir, den aktive metabolitten av fosamprenavir, og ritonavir metaboliseres hovedsaklig i lever av CYP3A4. Legemidler som metaboliseres på samme måte eller modifierer aktiviteten av CYP3A4 kan dermed endre farmakokinetikken til amprenavir og ritonavir. Tilsvarende kan fosamprenavir med ritonavir modifisere farmakokinetikken til andre virkestoffer som deler denne metabolismeveien.

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Dersom ikke annet er beskrevet, er detaljene fra studiene nedenfor gjennomført med anbefalt dose av fosamprenavir/ritonavir (dvs 700/100 mg to ganger daglig). Interaksjonen ble vurdert under steady-state betingelser der legemidlene ble gitt i 10-21 dager.

| Legemidler inndelt i terapeutisk område | Interaksjon Geometrisk endring i gjennomsnitt (%) (mulig mekanisme) | Anbefaling vedrørende samtidig inntak |
|--|---|--|
| ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER | | |
| <i>Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere:</i> | | |
| Efavirenz 600 mg en gang daglig | Ingen klinisk signifikant interaksjon er observert | Ingen dosejustering er nødvendig. |
| Nevirapine 200 mg to ganger daglig | Ingen klinisk signifikant interaksjon er observert | Ingen dosejustering er nødvendig. |
| Etravirine (Studie utført på 8 pasienter) | Amprenavir AUC ↑ 69% Amprenavir C _{min} ↑ 77% Amprenavir C _{max} ↑ 62% Etravirine AUC ↔ ^a Etravirine C _{min} ↔ ^a Etravirine C _{max} ↔ ^a ^a Sammenligning basert på historikk kontroll. | Det kan være nødvendig å redusere dosen av Telzir (ved å bruke mikstur). |
| <i>Nukleosid/Nukleotid revers transkriptasehemmere:</i> | | |
| Abakavir Lamivudin Zidovudin Studie gjennomført med amprenavir Ingen FPV/RTV legemiddel-interaksjonsstudier | Ingen klinisk signifikant interaksjon er forventet | Ingen dosejustering er nødvendig. |
| Didanosin tyggbar tablett Ingen legemiddel-interaksjonsstudier | Ingen klinisk signifikant interaksjon er forventet | Ingen deling av dosen eller dosejustering er nødvendig (se antacida). |
| Didanosin mage-resistent kapsel Ingen legemiddel-interaksjonsstudier | Ingen klinisk signifikant interaksjon er forventet | Ingen dosejustering er nødvendig. |
| Tenofovir 300 mg en gang daglig | Ingen klinisk signifikant interaksjon er observert | Ingen dosejustering er nødvendig. |

Protease hemmere:

I henhold til gjeldende behandlingsretningslinjer er kombinasjonsbehandling med to proteasehemmere generelt ikke anbefalt.

| | | |
|---|--|--|
| <p>Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger daglig</p> <p>Lopinavir/ritonavir 533 mg/133 mg to ganger daglig</p> <p>(Telzir 1400 mg to ganger daglig)</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} ↔* *sammenlignet med lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger daglig</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 13 %* Amprenavir: AUC ↓ 26 %* Amprenavir: C_{min} ↓ 42 %* *sammenlignet med fosamprenavir /ritonavir 700 mg/100 mg to ganger daglig</p> <p>(Blandet CYP3A4 induksjon/hemming, Pgp induksjon)</p> | <p>Samtidig bruk er ikke anbefalt.</p> |
| <p>Indinavir Saquinavir Nelfinavir</p> <p>Ingen legemiddel- interaksjonsstudier.</p> | | <p>Ingen doseanbefalinger kan gis.</p> |
| <p>Atazanavir</p> <p>300 mg en gang daglig</p> | <p>Atazanavir: C_{max} ↓ 24 %* Atazanavir: AUC ↓ 22 %* Atazanavir: C_{min} ↔* *sammenlignet med atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg en gang daglig</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p> | <p>Ingen dosejustering er nødvendig.</p> |

| <i>Integrase hemmere</i> | | |
|--|--|---|
| <p>Raltegravir</p> <p>400 mg to ganger daglig</p> | <p><u>Fastende tilstand</u></p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓14 % (-36% til +15%) AUC ↓16 % (-36% til +8%) C_{min} ↓19 % (-42% til +13%)</p> <p>Raltegravir: C_{max} ↓51 % (-75 % til -3%) AUC ↓55% (-76% til -16%) C_{min} ↓36% (-57% til -3%)</p> <p><u>Etter inntak av mat</u></p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 25% (-41% til -4%) AUC ↓ 25% (-42% til -3%) C_{min} ↓ 33% (-50% til -10%)</p> <p>Raltegravir: C_{max} ↓56% (-70% til -34%) AUC ↓54% (-66% til -37%) C_{min} ↓54% (-74% til -18%)</p> | <p>Samtidig bruk er ikke anbefalt. Betydelig reduksjon i eksponering og C_{min} observert for både amprenavir og raltegravir (spesielt etter matinntak) kan resultere i virologisk svikt hos pasienter.</p> |
| <p>Dolutegravir</p> <p>50 mg en gang daglig</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>Ingen dosejustering av fosamprenavir eller dolutegravir er anbefalt basert på observert eksponering-responseforhold fra kliniske data. Forsiktighet skal utvises og tett monitorering er anbefalt når kombinasjonen gis til pasienter med resistens mot integrasehemmer.</p> |
| <i>CCR5-reseptorantagonister</i> | | |
| <p>Maraviroc</p> <p>300 mg to ganger daglig</p> | <p>Maraviroc: AUC_{12} ↑ 2,49 Maraviroc: C_{max} ↑ 1,52 Maraviroc: C_{12} ↑ 4,74</p> <p>Amprenavir: AUC_{12} ↓ 0,65 Amprenavir: C_{max} ↓ 0,66 Amprenavir: C_{12} ↓ 0,64</p> <p>Ritonavir: AUC_{12} ↓ 0,66 Ritonavir: C_{max} ↓ 0,61 Ritonavir: C_{12} ↔ 0,86</p> | <p>Samtidig bruk anbefales ikke. Signifikant reduksjon av observert amprenavir C_{min} kan resultere i virologisk svikt hos pasienter.</p> |

| <i>Anti-hepatitt C-virus legemidler</i> | | |
|--|--|---|
| Telaprevir <i>(PK-data fra produktinformasjonen til 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) Ukjent mekanisme. | Ikke anbefalt. |
| Boceprevir | Ikke undersøkt. Resultater fra studier med andre HIV protease-hemmere og boceprevir antyder at samtidig bruk av fosamprenavir/ritonavir og boceprevir sannsynligvis vil føre til subterapeutiske nivåer av fosamprenavir og boceprevir. | Ikke anbefalt. |
| Simeprevir Daklatasvir | Ikke undersøkt. Resultater fra studier med andre HIV protease-hemmere og simeprevir eller daklatasvir antyder at samtidig bruk av fosamprenavir/ritonavir sannsynligvis vil føre til økt plasmaeksposering for simeprevir eller daklatasvir pga. hemming av CYP3A4 enzymet. | Ikke anbefalt. |
| Paritaprevir (kombinasjonsformulering med ritonavir og ombitasvir og gitt samtidig med dasabuvir) | Ikke undersøkt. Resultater fra studier med andre HIV protease-hemmere og paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir antyder at samtidig bruk av fosamprenavir/ritonavir med paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir sannsynligvis vil føre til økt plasmaeksposering for paritaprevir pga. hemming av CYP3A4 enzymet og høyere ritonavir dose. | Kontraindisert (se pkt. 4.3). |
| ANTIARRYTMIKA | | |
| Amiodaron Bepridil Quinidin Flekainid Propafenon | Amiodaron: ↑ forventet Bepridil: ↑ forventet Quinidin: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) Flekainid: ↑ forventet Propafenon: ↑ forventet | Kontraindisert (se pkt. 4.3). Potensial for alvorlig og/eller livstruende reaksjoner slik som hjertearrytmier. |

| | | |
|---|--|---|
| | CYP2D6 hemming med RTV | |
| ERGOTDERIVATER | | |
| Dihydroergotamin Ergotamin Ergonovin Metylergonovin | Dihydroergotamin: ↑ forventet Ergonovin: ↑ forventet Ergotamin: ↑ forventet Metylergonovin: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Kontraindisert (se pkt. 4.3). Potensial for alvorlig og/eller livstruende reaksjoner slik som akutt ergottoksisitet kjennetegnet ved perifer vasospasme og iskemi i ekstremitetene og annet vev. |
| GASTROINTESTINAL MOTILITETSFREMMENDE MIDLER | | |
| Cisaprid | Cisaprid: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Kontraindisert (se pkt. 4.3). Potensial for alvorlig og/eller livstruende reaksjoner slik som hjertearrytmier. |
| ANTIISTAMINER (HISTAMIN H1 RESEPTOR ANTAGONISTER) | | |
| Astemizol Terfenadin | Astemizol: ↑ forventet Terfenadin: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Kontraindisert (se pkt. 4.3). Potensial for alvorlige og/eller livstruende reaksjoner slik som hjertearrytmier. |
| NEUROLEPTIKA | | |
| Pimozid | Pimozid: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Kontraindisert (se pkt. 4.3). Potensial for alvorlig og/eller livstruende reaksjoner slik som hjertearrytmier. |
| ANTIPSYKOTIKA | | |
| Kvetiapin | Konsentrasjonen av kvetiapin forventes å øke som følge av at Telzir hemmer CYP3A. | Samtidig bruk av Telzir og kvetiapin er kontraindisert da det kan medføre økt kvetiapin-relatert toksisitet. Økte plasmakonsentrasjoner av kvetiapin kan føre til koma. |
| INFEKSJON | | |
| <i>Antibakterielle midler:</i> | | |
| Klaritromycin Studie utført med amprenavir. Ingen FPV/RTV legemiddel-interaksjonsstudier | Klaritromycin: moderat ↑ forventet (CYP3A4 hemming) | Brukes med forsiktighet. |
| Erytromycin Ingen legemiddel-Interaksjonsstudier. | Erytromycin: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Brukes med forsiktighet. |
| <i>Antimikrobielle midler:</i> | | |
| Rifabutin | Rifabutin: C _{max} ↓ 14 %* | Økning av 25-O- |

| | | |
|---|--|---|
| 150 mg annenhver dag | Rifabutin: AUC(0-48) ↔* 25-O-desacetylriofabutin: C _{max} ↑ 6 ganger * 25-O-desacetylriofabutin: AUC(0-48) ↑ 11 ganger* *sammenlignet med rifabutin 300 mg en gang daglig Amprenavir eksponering uendret ved sammenligning med historiske data. (Blandet CYP3A4 induksjon/hemming) | desacetylriofabutin (aktiv metabolitt) kan potensielt føre til økning av rifabutin relaterte bivirkninger, særlig uveitt. En 75 % reduksjon av standard rifabutin dose (dvs 150 mg annenhver dag) er anbefalt. Ytterligere dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 4.4). |
| Rifampicin 600 mg en gang daglig (Amprenavir uten ritonavir) Ingen FPV/RTV legemiddel- interaksjonsstudier | Amprenavir: AUC ↓ 82 % Signifikant ↓ APV forventet (CYP3A4 induksjon med rifampicin) | Kontraindisert (se pkt. 4.3). Reduksjonen i amprenavir AUC kan resultere i virulogisk svikt og resistensutvikling. Det ble sett en høy frekvens av leverreaksjoner under forsøkene på å håndtere en redusert eksponering med å øke dosen av andre proteasehemmere med ritonavir. |
| <i>Antifungale midler:</i> | | |
| Ketokonazol 200 mg en gang daglig i 4 dager Itrakonazol Ingen legemiddel- Interaksjonsstudier | Ketokonazol: C _{max} ↑ 25 % Ketokonazol: AUC ↑ 2,69- ganger Amprenavir: C _{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C _{min} ↔ Itrakonazol: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Høye doser (> 200 mg/dag) av ketokonazol eller itrakonazol er ikke anbefalt) |
| ANTACIDA, HISTAMIN H₂ RESEPTOR ANTAGONIST OG PROTONPUMPE HEMMERE | | |
| Enkelt dose med 30 ml av en antacid suspensjon (ekvivalent til 3,6 g aluminiumhydroksid og 1,8 g magnesiumhydroksid) (Telzir 1400 mg enkelt dose) Ranitidin 300 mg enkelt dose | Amprenavir: C _{max} ↓ 35 % Amprenavir: AUC ↓ 18 % Amprenavir: C _{min} (C _{12h}) ↔ Amprenavir: C _{max} ↓ 51 % Amprenavir: AUC ↓ 30 % | Ingen dosejustering er nødvendig med antacida, protonpumpehemmere eller histamin H ₂ reseptorantagonister. |

| | | |
|---|---|--|
| (Telzir 1400 mg enkeltdose) | Amprenavir: $C_{\min}(C_{12h}) \leftrightarrow$ | |
| Esomeprazol 20 mg en gang daglig | Amprenavir: $C_{\max} \leftrightarrow$ Amprenavir: AUC \leftrightarrow Amprenavir: $C_{\min}(C_{12h}) \leftrightarrow$ (Økning i gastrisk pH) | |
| ANTI-KONVULSIVA | | |
| Fenytoin 300 mg en gang daglig | Fenytoin: $C_{\max} \downarrow 20\%$ Fenytoin: AUC $\downarrow 22\%$ Fenytoin: $C_{\min} \downarrow 29\%$ (Moderat induksjon av CYP3A4 med FPV/RTV) Amprenavir: $C_{\max} \leftrightarrow$ Amprenavir: AUC $\uparrow 20\%$ Amprenavir: $C_{\min} \uparrow 19\%$ | Det er anbefalt at plasmakonsentrasjoner av fenytoin overvåkes nøye og doser av fenytoin økes hensiktsmessig. |
| Fenobarbital Karbamazepin Ingen legemiddel-interaksjonsstudier | Amprenavir: \downarrow forventet (Moderat CYP3A4 induksjon) | Brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4). |
| Lidokain (systemisk administrering) Ingen legemiddel-interaksjonsstudier. | Lidokain: \uparrow forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Samtidig bruk er ikke anbefalt. Det kan forårsake alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). |
| Halofantrin Ingen legemiddel-Interaksjonsstudier. | Halofantrin: \uparrow forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Samtidig bruk er ikke anbefalt. Det kan forårsake alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). |
| PDE5-hemmere | | |
| Sildenafil Vardenafil Tadalafil Ingen legemiddel-interaksjonsstudier. | PDE5-hemmere: \uparrow forventet (CYP3A4 hemming FPV/RTV) | Samtidig bruk er ikke anbefalt. Det kan forårsake en økning i bivirkninger assosiert med PDE5-hemmere, inkludert hypotensjon, visuelle endringer og priapisme (se produktinformasjonen til PDE5 hemmere). Pasienter bør advares mot disse mulige bivirkningene når PDE5 hemmere brukes samtidig med Telzir/ritonavir (se pkt. 4.4). Merk at samtidig administrering av Telzir med lavdose ritonavir og sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon er kontraindisert (se pkt. 4.3). |

| INHALERTE/NASALE STEROIDER | | |
|--|--|---|
| <p>Flutikasonpropionat 50 µg intranasalt 4 ganger daglig i 7 dager</p> <p>(Ritonavir 100 mg kapsler to ganger daglig i 7 dager)</p> | <p>Flutikasonpropionat: ↑</p> <p>Kortisol ("intrinsic") nivå: ↓ 86 %.</p> <p>Effektene av høy systemisk eksponering av flutikason på plasmanivåene av ritonavir er ukjent.</p> <p>Større effekter kan forventes når flutikasonpropionat inhaleres.</p> <p>(CYP3A4 hemming med FPV/RTV)</p> | <p>Samtidig bruk er ikke anbefalt med unntak av tilfeller hvor den potensielle fordelene av behandling er større enn risikoen for systemiske kortikosteroid effekter (se pkt. 4.4). En dosereduksjon av glukokortikoid med nøye monitorering av lokale og systemiske effekter eller overgang til et glukokortikoid som ikke er et substrat for CYP3A4 (f.eks beklometason) bør vurderes. Dersom glukokortikoider blir seponert, kan det bli nødvendig med en progressiv dosereduksjon over en lengre periode (se pkt. 4.4).</p> |
| ADRENERGE ALFA1-RESEPTOR ANTAGONISTER | | |
| Alfuzosin | Potensial for økt alfuzosin konsentrasjon som kan resultere i hypotensjon. Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4 hemming med fosamprenavir/ritonavir. | Samtidig administrering av TELZIR/ritonavir med alfuzosin er kontraindisert (se pkt. 4.3). |
| PLANTEBASERTE LEGEMIDLER | | |
| Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>) | Amprenavir: ↓ forventet (CYP3A4 induksjon med Johannes urt/prikkperikum) | Plantebaserte legemidler som inneholder Johannesurt må ikke tas samtidig med Telzir (se pkt. 4.3). Dersom en pasient allerede tar Johannesurt, sjekk amprenavir, ritonavir og HIV RNA og stopp å ta Johannesurt. Amprenavir og ritonavir nivåene kan øke når man stopper å innta Johannesurt. Den induserende effekten kan vedvare i minst 2 uker etter opphør av behandling med Johannesurt. |
| HMG-COA REDUKTASEHEMMERE | | |
| <p>Lovastatin Simvastatin</p> <p>Ingen legemiddel-interaksjonsstudier</p> | <p>Lovastatin: ↑ forventet</p> <p>Simvastatin: ↑ forventet</p> <p>(CYP3A4 hemming med FPV/RTV)</p> | <p>Kontraindisert (se pkt 4.3).</p> <p>Økte konsentrasjoner av HMG-CoA reductasehemmere kan forårsake myopati, inkludert rabdomyelose. Pravastatin eller fluvastatin er anbefalt fordi deres metabolisme ikke er avhengig av CYP3A4 og interaksjoner er ikke forventet</p> |

| | | |
|---|--|--|
| | | med proteasehemmere. |
| Atorvastatin 10 mg en gang daglig i 4 dager | Atorvastatin: C_{max} ↑ 184 % Atorvastatin: AUC ↑ 153 % Atorvastatin: C_{min} ↑ 73 % Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔ (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Det bør ikke gis doser større enn 20 mg/dag av atorvastatin, med grundig monitorering av atorvastatin toksisitet. |
| IMMUNOSUPPRESSIVA | | |
| Cyclosporin Rapamycin Takrolimus Ingen legemiddel-interaksjonsstudier | Cyclosporin: ↑ forventet Rapamycin: ↑ forventet Takrolimus: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Hyppig monitorering av terapeutisk konsentrasjon av immunosuppressive nivåer er anbefalt inntil nivåene er stabilisert (se pkt. 4.4). |
| BENZODIAZEPINER | | |
| Midazolam Ingen legemiddel-interaksjonsstudier | Midazolam: ↑ forventet (3-4 ganger for parenteral midazolam) Basert på data med andre proteasehemmere, er plasmakonsentrasjonene av midazolam forventet å bli signifikant høyere når midazolam blir gitt oralt. (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Telzir/ritonavir bør ikke tas samtidig med oralt administrert midazolam (se pkt. 4.3), og forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av Telzir/ritonavir og parenteral midazolam. Hvis Telzir/ritonavir er administrert samtidig med parenteral midazolam, bør det gjøres ved en intensivavdeling eller andre steder som kan sikre nøye klinisk monitorering og riktig medisinsk håndtering ved tilfeller med respiratorisk depresjon og/eller forlenget sedasjon. Dosejustering for midazolam bør vurderes, spesielt dersom mer enn en dose midazolam blir gitt. |
| TRISYKLISKE ANTIDEPRESSIVA | | |
| Desipramin Nortriptylin Ingen legemiddel-Interaksjonsstudier. | Trisykliske antidepressiva: ↑ forventet (Mild CYP2D6 hemming med FPV/RTV) | Grundig monitorering av terapeutisk effekt og bivirkninger av trisykliske antidepressiva er anbefalt (se pkt. 4.4). |
| OPIOIDER | | |
| Metadon ≤200 mg en gang daglig | (R-) metadon: C_{max} ↓ 21 % (R-) metadon: AUC ↓ 18 % (CYP induksjon med FPV/RTV) | Reduksjon av (R-) metadon (aktiv enantiomer) er ikke forventet å være klinisk signifikant. Som en forsiktighetsregel, bør pasientene monitoreres for |

| | | |
|--|---|--|
| | | abstinenssymptomer. |
| ORALE ANTIKOAGULANTIA | | |
| Warfarin Andre orale antikoagulantia | Mulig ↓ eller ↑ antitrombotisk effekt. (Induksjon og/eller hemming av CYP2C9 med RTV) | Forsterket monitorering av INR er anbefalt (se pkt. 4.4). |
| Ingen legemiddel-interaksjonsstudier | | |
| ORALE KONTRASEPTIVA | | |
| Etinyløstradiol 0,035 mg/noretisteron 0,5 mg en gang daglig | <p>Etinyløstradiol: C_{max} ↓ 28 % Etinyløstradiol: AUC ↓ 37 %</p> <p>Noretisteron: C_{max} ↓ 38 % Noretisteron: AUC ↓ 34 % Noretisteron: C_{min} ↓ 26 %</p> <p>(CYP3A4 induksjon med FPV/RTV)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* *sammenlignet med historiske data</p> <p>Ritonavir: C_{max} ↑ 63 %* Ritonavir: AUC ↑ 45 %* *sammenlignet med historiske data</p> <p>Tilfeller av klinisk signifikant forhøyede nivåer av hepatisk transaminase</p> | Alternative ikke-hormonelle metoder som prevensjonsform er anbefalt for kvinner i fruktbar alder (se pkt. 4.4). |
| SELEKTIVE SERETONIN REOPPTAKSHEMMERE (SSRIer) | | |
| Paroksetin 20 mg en gang daglig | <p>Paroksetin: C_{max} ↓ 51 % Paroksetin: AUC ↓ 55 %</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* *sammenlignet med historiske data</p> <p>Mekanisme ukjent.</p> | Dosetitrering av paroksetin basert på klinisk vurdering av antidepressiv respons, er anbefalt. Pasienter som står på en stabil dose paroksetin, som starter behandling med Telzir og ritonavir, bør monitoreres for antidepressiv respons. |

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Når man beslutter å bruke antiretrovirale behandling av HIV-infeksjon hos gravide kvinner, og som følge av dette redusere risikoen for vertikal overføring av HIV til den nyfødte, må man som en

generell regel ta med i betraktning både data fra dyrestudier og klinisk erfaring fra gravide kvinner (se pkt. 5.3).

Det finnes begrenset klinisk erfaring (mindre enn 300 utfall av graviditeter) fra bruk av fosamprenavir på gravide kvinner. Overføring av amprenavir via placenten har forekommet hos mennesker.

I dyrestudier ved systemiske plasmaeksponeringer (AUC) for amprenavir som var lavere enn terapeutiske eksponeringer hos pasienter behandlet med Telzir, ble noe utviklingstoksitet observert (se pkt. 5.3). Når man tar den lave eksponeringen i reproduksjonstoksiske studier i betraktning, er risiko for utviklingstoksitet ved bruk av Telzir ikke blitt fullstendig klarlagt.

Telzir skal kun brukes under graviditet dersom fordel oppveier for en mulig risiko for fosteret.

Amming

Det er funnet amprenavirbeslektet materiale i melk hos rotte, men det er uvisst om amprenavir utskilles i human morsmelk. Rotteavkom som pre- og postnatale ble eksponert for amprenavir og fosamprenavir viste utviklingstoksitet (se pkt. 5.3).

Det er anbefalt at HIV-infiserte mødre ikke under noen omstendigheter ammer sine barn for å unngå overføring av HIV.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelig human data på effekten av fosamprenavir på fertilitet. Hos rotter, var det ingen stor effekt på fertilitet eller reproduksjonsprestasjon med fosamprenavir (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende effekten av Telzir i kombinasjon med ritonavir på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Bivirkningsprofilen for Telzir bør tas i betraktning når man vurderer pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningsprofilen var liknende for alle de respektive studiene av voksne: Antiretroviralt naive pasienter (APV30002, ESS100732) og pasienter som tidligere har blitt behandlet med proteasehemmere (dosering to ganger daglig, APV30003). Dette er basert på sikkerhetsdata fra totalt 864 pasienter eksponert for fosamprenavir/ritonavir i disse tre studiene.

De hyppigst (> 5 % av voksne pasienter behandlet) rapporterte bivirkningene med fosamprenavir/ritonavir kombinasjonen var gastrointestinale reaksjoner (kvalme, diare, magesmerter og oppkast) og hodepine. De fleste bivirkninger assosiert med fosamprenavir/ritonavir kombinasjonsterapi var milde til moderate i alvorlighet, oppstod tidlig og var sjelden behandlingsbegrensende. Alvorligere bivirkninger som alvorlig hudutslett og økning av levertransaminaser har også blitt rapportert (se pkt. et Beskrivelse av utvalgte bivirkninger).

Tabulert sammendrag av bivirkninger

Bivirkninger er listet opp etter MedDRA organklasser og absolutt frekvens. Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$) eller ikke kjent.

Frekvenskategorier for nedennevnte bivirkninger er basert på kliniske studier og data etter markedsføring.

Flesteparten av nedennevnte bivirkninger ble rapportert fra tre store kliniske studier av voksne, der bivirkningene var av i alle fall moderat intensitet (Grad 2 eller mer), forekom hos minst 1 % av pasientene og ble rapportert av utredere å kunne tilskrives legemidlene som ble brukt i studiene.

| Organklasser | Bivirkning | Frekvens |
|---|---|--------------------------|
| <i>Nevrologiske sykdommer</i> | Hodepine, svimmelhet, oral parestesi | Vanlige |
| <i>Gastrointestinale sykdommer</i> | Diaré Løs avføring, kvalme, oppkast, magesmerter | Svært vanlige Vanlige |
| <i>Hud- og underhudssykdommer</i> | Stevens-Johnson syndrom | Sjelden |
| | Angioødem | Mindre vanlig |
| | Utslett (se tekst nedenfor "Utslett/hudreaksjoner") | Vanlig |
| <i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonstedet</i> | Utmattelse | Vanlig |
| <i>Undersøkelser</i> | Forhøyet kolesterol i blodet | Svært vanlig |
| | Forhøyet triglyserider i blodet | Vanlig |
| | Forhøyet alanin aminotransferase | Vanlig |
| | Forhøyet aspartat aminotransferase | Vanlig |
| | Forhøyet lipase | Vanlig |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Utslett/hudreaksjoner: erytematøse eller makulopapulære huderupsjoner, med eller uten kløe, kan forekomme under behandlingen. Vanligvis forsvinner utslettet umiddelbart uten at det er nødvendig å avslutte behandling med fosamprenavir med ritonavir.

Alvorlige eller livstruende tilfeller av utslett, inkludert Stevens-Johnson syndrom er sjeldne. Behandling med fosamprenavir med ritonavir bør definitivt avsluttes ved tilfeller av alvorlig utslett eller ved utslett av mild eller moderat intensitet som er assosiert med systemiske symptomer eller slimhinner (se pkt. 4.4).

Unormal klinisk kjemi: Unormal klinisk kjemi (Grad 3 eller 4) som potensielt er relatert til behandling med fosamprenavir med ritonavir, og rapportert hos mer enn eller 1 % av voksne pasienter, inkluderte: Økt ALAT (*vanlig*), ASAT (*vanlig*), serum lipase (*vanlig*) og triglyserider (*vanlig*).

Metabolske parametre: Kroppsvekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Rabdomyolyse: En økning i CPK, myalgi, myositis, og sjeldent, rabdomyolyse, har blitt rapportert med proteasehemmere, mer spesifikt i forbindelse med nukleosidanaloger.

Immunt reaktiveringssyndrom: Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av

antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Osteonekrose: Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksposering overfor CART. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Pediatrike/andre populasjoner

Barn og ungdom: Bivirkningsprofilen for barn og ungdom er basert på integrerte sikkerhetsdata fra to studier (APV29005 Uke 24 data og APV20003 Uke 168 data [avsluttende data]) hvor 158 HIV-1-infiserte pasienter fra 2 til 18 år fikk fosamprenavir med ritonavir sammen med grunnbehandling med nukleosid reverstranskriptasehemmer (se pkt. 5.1 for informasjon om doseringsregime for hver aldersgruppe). 79 % av pasientene hadde mer enn 48 uker eksponering.

Generelt var sikkerhetsprofilen for disse 158 barna/ungdommene tilsvarende det som er observert for voksne. Oppkast forekom oftere hos pediatrike pasienter. Legemiddelrelaterte bivirkninger var hyppigere i APV20003 (57 %) hvor pasientene fikk fosamprenavir/ritonavir én gang daglig sammenlignet med APV29005 (33 %) hvor pasientene fikk fosamprenavir/ritonavir to ganger daglig. Ingen ny sikkerhetsproblemer ble identifisert fra analysene av 48 ukers data fra studiene APV29005 eller APV20002, hvor 54 personer i alderen 4 uker til <2 år fikk fosamprivir/ritonavir to ganger daglig sammen med grunnbehandlingen med nukleosid reverstranskriptasehemmere og 5 personer fikk bare enkeltdoser med fosamprivir med eller uten ritonavir.

Hemofilipasienter: Det er blitt rapportert økt spontan blødning hos hemofilipasienter som får antiretrovirale proteasehemmere (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen kjent antidot for Telzir. Det er ikke kjent om amprenavir kan fjernes ved peritoneal dialyse eller hemodialyse. Om overdosering forekommer, bør pasienten monitoreres for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8), og standard støttende behandling igangsettes ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale legemidler for systemisk bruk, proteasehemmere, ATC-kode: J05A E07

Virkningsmekanisme

Den antivirale aktiviteten som kan observeres for fosamprenavir *in vitro* skyldes tilstedeværelse av spormengder av amprenavir. Amprenavir er en konkurrerende hemmer av HIV-1 protease. Amprenavir binder seg til det aktive setet på HIV-1 protease og hindrer dermed prosesseringen av virale forløpere gag og gag-pol polyproteiner, som resulterer i dannelsen av umodne, ikke-infeksiøse viruspartikler.

Fosamprenavir 700 mg to ganger daglig med ritonavir 100 mg to ganger daglig gir plasmakonsentrasjoner av amprenavir (data fra studie APV30003 hos pasienter som tidligere har fått antiretroviral behandling) som gir proteinjusterte medianratioer av C_{min}/IC_{50} og C_{min}/IC_{95} på henholdsvis 21,7 (område 1,19-240) og 3,21 (område 0,26-30,0).

Antiviral aktivitet *in vitro*

Den antivirale aktivitet til amprenavir *in vitro* ble evaluert mot HIV-1 IIIB i både akutte og kronisk infiserte lymfoblast cellelinjer (MT-4, CEM-CCRF, H9) og i perifere blodlymfocytter. Amprenavirs 50 % inhibitoriske konsentrasjon (IC_{50}) spenner fra 0,012 til 0,08 μ M i akutt infiserte celler og var 0,41 μ M i kronisk infiserte celler (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Forholdet mellom *in vitro* anti-HIV-1 aktivitet av amprenavir og hemmingen av HIV-1 replikasjon i mennesker har ikke blitt definert.

Resistens

In vivo

a) Pasienter som tidligere ikke har fått antiretroviral terapi (ART-naïve pasienter) eller behandling med proteasehemmere (PI-naïve pasienter)

Flere behandlingsregimer har blitt evaluert i utviklingsprogrammene for amprenavir/fosamprenavir med og uten samtidig administrering av ritonavir. Analyser av prøvene med virologisk svikt i disse behandlingsregimene viste fire hovedveier for resistens: V32I+I47V, I50V, I54L/M og I84V. I tillegg ble det observert at følgende mutasjoner kan føre til resistens: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V, og I93L.

Disse mutasjonene ble sjelden sett når voksne ART-naïve pasienter ble behandlet med fosamprenavir/ritonavir i doser som er godkjent i dag. Dette gjelder også andre behandlingsregimer med proteasehemmere kombinert med ritonavir. 16 av 434 ART naïve pasienter som fikk fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg to ganger daglig i ESS100732 opplevde virologisk svikt innen uke 48 med 14 isolater som ble genotypet. 3 av 14 isolater hadde protease resistente mutasjoner. En resistensmutasjon ble observert i hver av 3 isolater: K20K/R, I54I/L og I93I/L.

Blant de 81 PI-naïve pediatriske pasientene behandlet med fosamprenavir/ritonavir, møtte 15 pasienter protokolldefinert virologisk svikt gjennem 48 uker i APV29005 og opp til 108 uker i APV20003. Behandlingsrelaterte store eller APV-assosierte proteasemutasjoner ble observert i virus isolater fra 2 pasienter. Resistens mønstre var like de observert hos voksne.

b) Pasienter som tidligere har fått behandling med proteasehemmere

Amprenavir

I studiene av voksne pasienter som tidligere hadde fått behandling med proteasehemmere, PRO30017 (amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg to ganger daglig i delstudie A og B med henholdsvis 80 og 37 pasienter), oppsto følgende mutasjoner hos pasienter med virologisk svikt: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M og I93L/M.

Fosamprenavir

I studiene av voksne pasienter som tidligere hadde fått behandling med proteasehemmere, APV30003 og utvidelsen av denne studien, APV30005 (fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg to ganger daglig: n=107), oppsto følgende mutasjoner hos pasienter som fikk virologisk svikt i løpet av 96 uker: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, og L90M.

I de pediatriske studiene APV2003 og APV29005 ble 77 pasienter som tidligere hadde fått behandling

med proteasehemmere behandlet med fosamprenavir/ritonavir baserte regimer og 43 pasienter møtte studiedefinerte virologisk svikt kriterier gjennom 48 uker i APV29005 og opp til 108 uker i APV20003. Behandlingsrelaterte store protease eller APV-assosierte mutasjoner ble observert i virus isolatet fra 1 pasient i APV29005 og 6 pasienter fra APV20003. Mutasjonsprofilene var liknende de som er beskrevet for voksne som tidligere har fått behandling med proteasehemmere som ble behandlet med fosamprenavir/ritonavir.

Antiviral aktivitet ifølge genotypisk/fenotypisk resistens

Genotypisk resistenstesting

Systemer for genotypiske tolkninger kan brukes for å estimere aktiviteten til amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos personer med proteasehemmerresistente isolater. Nåværende (juli 2006) ANRS AC-11 algoritme for fosamprenavir/ritonavir definerer resistens som tilstedeværelse av mutasjonene V32I+I47A/V, eller I50V, eller minst fire mutasjoner blant: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V og L90M og er forbundet med økt fenotypisk resistens mot fosamprenavir med ritonavir så vel som redusert sannsynlighet for virologisk respons (resistens). Konklusjoner om relevansen av bestemte mutasjoner eller mutasjonsmønstre er utsatt for endringer ved ytterligere data, og det er anbefalt å alltid konferere nåværende tolkningssystemer for å analysere resultater fra resistenstesting.

Fenotypisk resistenstesting

Kliniske validerte systemer for fenotypiske tolkninger kan brukes sammen med genotypiske data for å estimere aktiviteten til amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos pasienter med proteasehemmerresistente isolater. Firmaer som utøver diagnostisk resistenstesting har utviklet kliniske fenotypiske brytningspunkter for FPV/RTV som kan brukes til å tolke resultater fra resistenstester.

Klinisk erfaring

Klinisk erfaring med fosamprenavir "boosted" med ritonavir er hovedsakelig basert på to åpne studier. En med antiretroviralt naïve pasienter (studie ESS100732), og én studie ble utført med pasienter som tidligere var blitt behandlet med antiretrovirale midler (studie APV30003). Begge disse studiene sammenliknet fosamprenavir/ritonavir med lopinavir/ritonavir.

Antiretroviralt naïve voksne pasienter

I en randomisert åpen studie (ESS100732) med antiretroviralt naïve pasienter viste fosamprenavir (700 mg) med lavdose ritonavir (100 mg) to ganger daglig sammen med fast dosekombinasjon av abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg) én gang daglig en effekt etter 48 uker som er sammenliknbar med lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) to ganger daglig i kombinasjon med abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg én gang daglig).

"Non-inferiority" ble vist mellom fosamprenavir med ritonavir og lopinavir/ritonavir basert på andelen pasienter som hadde plasma HIV-1 RNA nivå <400 kopier/ml etter 48 uker (primært endepunkt). I analysen av tiden til tap av virologisk respons ("Time to loss of virological response", TLOVR) for ITT(E) populasjonen, var andelen pasienter som hadde <400 kopier/ml 73 % (315/434) i gruppen som fikk fosamprenavir med ritonavir, sammenliknet med 71 % (317/444) av pasientene som fikk lopinavir/ritonavir, med et 95 % konfidensintervall av forskjellen på [-4,84 %; 7,05 %].

Effektresultatene per subgruppe er beskrevet i tabellen under.

Tabell 1 Effekteresultater ved uke 48 i studien ESS100732 (Antiretroviralt naïve pasienter)

| | FPV/RTV 700 mg/100 mg to ganger dagli (n= 434) | LPV/RTV 400 mg/100 mg to ganger daglig (n=444) |
|--|---|---|
| ITT-E Populasjon TLOVR analyse | Andel med HIV-1 RNA < 400 kopier/ml | |
| Alle pasienter | 72,5 % | 71,4% |
| Baseline HIV-1 RNA < 100 000 kopier/ml | 69,5 % (n=197) | 69,4% (n=209) |
| Baseline HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopier/ml | 75,1% (n=237) | 73,2% (n=235) |
| | Andel med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml | |
| Alle pasienter | 66% | 65% |
| Baseline HIV-1 RNA < 100 000 kopier/ml | 67% (n=197) | 64% (n=209) |
| Baseline HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopier/ml | 65% (n=237) | 66% (n=235) |
| | Median endring fra baselin i CD4 celler (celler/mikroliter) | |
| ITT-E observert analyse | 176 (n=323) | 191 (n=336) |

Etter fullføring av den 48 uker lange studieperioden var pasienter ved de europeiske og canadiske sentrene valgbare til å delta i en forlengelsesstudie til uke 144. Pasientene beholdt behandlingsregimet som de fikk i den opprinnelige randomiseringen. Kun 22 % av den opprinnelige populasjonen i KLEAN studien ble innrullert i forlengelsesstudien.

Effekteresultatene er beskrevet i tabellen under.

Tabell 2 Effektrresultater ved uke 96 og 144 i ESS100732-forlengelsen (antiretroviralt naïve pasienter)

| | FPV/RTV 700 mg/100 mg to ganger daglig (n= 105) | LPV/RTV 400 mg/100 mg to ganger daglig (n=91) |
|---|---|--|
| ITT (Forlengelse) populasjon TLOVR analyse | Andel med HIV-1 RNA < 400 kopier/ml | |
| Uke 96 | 93% | 87% |
| Uke 114 | 83% | 70% |
| | Andel med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml | |
| Uke 96 | 85% | 75% |
| Uke 144 | 73% | 60% |
| ITT (Forlengelse) Observert analyse | Median endring fra baseline i CD4 celler (cells/mikroliter) | |
| Uke 96 | 292 (n=100) | 286 (n=84) |
| Uke 144 | 300 (n=87) | 335 (n=66) |

Voksne pasienter som tidligere har blitt behandlet med antiretrovirale midler

I en randomisert åpen studie (APV30003) av pasienter som tidligere var behandlet med proteasehemmere med virologisk svikt (færre enn eller tilsvarende to proteasehemmere) demonstrerte ikke kombinasjonen av fosamprenavir med ritonavir (700/100 mg to ganger daglig eller 1400/200 mg én gang daglig) "non-inferiority" med lopinavir/ritonavir med hensyn til viral suppressjon målt som gjennomsnittlig areal under kurven minus baseline (Average Area Under the Curve Minus Baseline =AAUCMB) for plasma HIV-1 RNA etter 48 uker (det primære endpunktet). Resultatene var i favør av lopinavir/ritonavir armen, som detaljert overfor.

Alle pasientene i denne studien hadde opplevd behandlingssvikt med et tidligere proteasehemmer regime (definert som plasma HIV-1 RNA som aldri kom under 1000 kopier/ml etter minst 12 uker med sammenhengende behandling, eller initial suppressjon av HIV-1 RNA som senere gikk tilbake til ≥ 1000 kopier/ml). Imidlertid, fikk bare 65 % av pasientene et proteasehemmerbasert regime ved studiestart.

Populasjonen som deltok bestod hovedsakelig av pasienter som tidligere var blitt moderat behandlet med antiretrovirale midler. De mediane varighetene av tidligere eksponering for nukleoside reverstranskriptasehemmere (NRTI) var 257 uker for pasienter som fikk fosamprenavir med ritonavir to ganger daglig (79 % hadde ≥ 3 foregående nukleoside reverstranskriptasehemmere(NRTI)) og 210 uker for pasienter som fikk lopinavir/ritonavir (64 % hadde ≥ 3 foregående nukleoside reverstranskriptasehemmere (NRTI)). De mediane varighetene av tidligere eksponering for proteasehemmere var 149 uker for pasienter som fikk fosamprenavir med ritonavir to ganger daglig (49 % fikk ≥ 2 foregående proteasehemmere (PI)) og 130 uker for pasienter som fikk lopinavir/ritonavir (40 % fikk ≥ 2 foregående proteasehemmere (PI)).

Den gjennomsnittlige AAUCMBs (\log_{10} c/ml) i ITT (E) populasjonen (observert analyse) etter 48 uker (primært endepunkt) og andre effektrresultater per subgruppe er beskrevet i tabellen nedenfor:

Tabell 3 Effektnesultater ved uke 48 i APV30003 ITT(E) populasjonen (pasienter som tidligere har fått antiretroviral behandling)

| | FPV/RTV to ganger daglig (N=107) | LPV/RTV to ganger daglig (N=103) |
|--|---|---|
| AAUCMB Observert analyse | Gjennomsnitt (n) | Gjennomsnitt (n) |
| Alle pasienter | -1,53 (105) | -1,76 (103) |
| 1000 – 10 000 kopier/ml | 1,53 (41) | -1,43 (43) |
| >10 000 – 100 000 kopier/ml | -1,59 (45) | -1,81 (46) |
| >100 000 kopier/ml | -1,38 (19) | -2,61 (14) |
| FPV/RTV to ganger daglig vs. LPV/RTV BID | AAUCMB Gjennomsnittlig differanse (97,5% KI) | |
| Alle pasienter | 0,244 (-0,047; 0,536) | |
| 1000 – 10 000 kopier/ml | -0,104 (-0,550; 0,342) | |
| >10 000 – 100 000 kopier/ml | 0,216 (-0,213; 0,664) | |
| >100 000 kopier/ml | 1,232 (0,512; 1,952) | |
| AAUCMB observert analyse | Gjennomsnitt (n) | Gjennomsnitt (n) |
| Alle pasienter | -1,53 (105) | -1,76 (103) |
| CD4-tall < 50 | -1,28 (7) | -2,45 (8) |
| CD4-tall ≥ 50 | -1,55 (98) | -1,70 (95) |
| CD4-tall < 200 | -1,68 (32) | -2,07 (38) |
| CD4-tall ≥ 200 | -1,46 (73) | -1,58 (65) |
| GSS to OBT¹ 0 | -1,42 (8) | -1,91 (4) |
| GSS to OBT¹ 1 | -1,30 (35) | -1,59 (23) |
| GSS to OBT¹ ≥ 2 | -1,68 (62) | -1,80 (76) |
| Alle pasienter, RD=F Analyse² | n (%) | n(%) |
| Pasienter (%) med plasma HIV-1 RNA < 50 kopier/ml | 49 (46%) | 52 (50%) |
| Pasienter (%) med plasma HIV-1 RNA < 400 kopier/ml | 62 (58%) | 63 (61%) |

| | | |
|--|------------|------------|
| Pasienter med > 1 log₁₀ endring fra baseline i plasma HIV-1 RNA | 62 (58%) | 71 (69%) |
| Endring fra baseline i CD4 celler (cells/mikroliter) | median (n) | median (n) |
| Alle pasienter | 81 (79) | 91 (85) |

¹GSS to OBT: Genotypic Sensitivity Score to Optimised Background. GSS ble utledet ved å bruke ANRS 2007 guidelines.

²RD=F: “Rebound or discontinuation” erlik “failure” analyse som er ekvivalent med TLOVR.

FPV/RTV – Fosamprenavir med ritonavir

LPV/RTV – Lopinavir / ritonavir

Tabell 4 AAUCMB ved uke 48 ved genotypisk sensitivitetsscore i OBT og baseline resistens overfor FPV/RTV

| | Uke 48 AAUCMB (n) | | |
|-----------------------|----------------------|--|---|
| | Alle pasienter | Følsom overfor FPV/RTV < 4 musjoner fra score | Resistent overfor FPV/RTV ≥ 4 musjoner fra 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 pasienter | -1,53 (105) | -1,65 (89) | -0,85 (16) |

Som vist i tabellen over, var det kun 16 pasienter med baselinge virus med resistens overfor FPV/RTV ifølge ANRS score. Data fra så få pasienter med videre analyse på GSS subgruppen må fortolkes med forsiktighet.

Det er utilstrekkelig med data til å kunne anbefale bruken av fosamprenavir med ritonavir til pasienter som tidligere har blitt omfattende behandlet med proteasehemmer.

Barn og ungdommer over 6 år

Fosamprenavir tablett og mikstur med ritonavir i kombinasjon med nukleosid reverstranskriptasehemmere (NRTI) har blitt evaluert hos barn og ungdommer som tidligere ikke har blitt behandlet med proteasehemmer (naïve pasienter), og hos barn og ungdommer som tidligere har blitt behandlet med proteasehemmer. Fordelen hos denne aldersgruppen har hovedsakelig blitt hentet fra studien APV29005, en åpen studie over 48 uker som evaluerer de farmakokinetiske profilene, sikkerheten og antiviral aktivitet til fosamprenavir med ritonavir administrert to ganger daglig til pasienter fra 2 til 18 år som tidligere ikke har blitt behandlet med HIV 1-proteasehemmer, og pasienter som tidligere har blitt behandlet med HIV 1-proteasehemmer. Resultater gjennom 48 uker med behandling er angitt nedenfor.

APV29005 inkluderte 30 pasienter i alderen 6 til 11 år (der flesteparten ble behandlet med fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg to ganger daglig eller tablettregimet for voksne), og 40 pasienter i alderen 12 til 18 år (der flesteparten ble behandlet med tablettregimet for voksne).

Tabell 5 Baseline karakteristikker og effektresultater ved Uke 48 i APV29005 IIT(E) populasjonen

| | Pasienter i alderen 6 til 11 år N=30 | Pasienter i alderen 12 til 18 år N=40 |
|--|--|---|
| Baseline karakteristikker | | |
| ART/PI status, n (%) | | |
| ART-naïve | 2 (7) | 14 (35) |
| ART-erfarne, PI-naïve | 8 (27) | 12 (30) |
| PI-erfarne | 20 (67) | 14 (35) |
| Median varighet av tidligere eksponering for ART, uker | | |
| NRTI | 386 | 409 |
| PI | 253 | 209 |
| Median plasma HIV-1 RNA log ₁₀ kopier/ml | 4,6 (n=29) | 4,7 |
| >100 000 kopier/ml, n (%) | 9 (31) | 13 (33) |
| Median CD4 celler/μl | 470 | 250 |
| CD4 tall < 350 celler/μl, n (%) | 10 (33) | 27 (68) |
| Effekt resultater | | |
| Pasienter med plasma HIV-1 RNA <400 kopier/ml, Snapshot analyse | 16 (53%) | 25 (63%) |
| Median endring fra baseline i CD4 celler (celler/μl), observasjons analyse | 210 (n=21) | 140 (n=35) |

Disse dataene ble ytterligere bekreftet ved den støttende studien APV20003; imidlertid ble det brukt et annet doseringsregime enn det som ble benyttet i studien APV29005.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter oral administrasjon, blir fosamprenavir raskt og nesten fullstendig hydrolysert til amprenavir og uorganisk fosfat før det når den systemiske sirkulasjonen. Omdannelsen av fosamprenavir til amprenavir ser hovedsakelig ut til å forekomme i tarmepitelet.

De farmakokinetiske egenskapene til amprenavir som følger etter samtidig administrasjon av Telzir med ritonavir har blitt evaluert hos friske voksne og hos HIV-infiserte pasienter. Ingen vesentlig forskjell ble observert mellom disse to gruppene.

Telzir formuleringene tablett og mikstur gir begge faste, supplerte ekvivalente plasma amprenavir AUC_∞ verdier, og Telzir mikstur ga en 14 % høyere plasma amprenavir C_{max} sammenliknet med tablett formuleringen.

Absorpsjon

Etter administrasjon av enkeltdoser fosamprenavir, blir maksimum plasmakonsentrasjoner av amprenavir observert omtrent 2 timer etter administrasjon. Fosamprenavir AUC verdier er generelt mindre enn 1 % av de observert for amprenavir. Den absolutte biotilgjengeligheten av fosamprenavir hos mennesker har ikke blitt etablert.

Etter gjentatt dosering av ekvivalente doser fosamprenavir og amprenavir, ble det observert sammenliknbare amprenavir AUC verdier; imidlertid, var C_{max} verdier omtrent 30 % lavere og C_{min} verdier omtrent 28 % høyere med fosamprenavir.

Administrering av ritonavir sammen med fosamprenavir øker amprenavir plasma AUC med omtrent 2 ganger og plasma C_{τ,ss} med 4 til 6 ganger sammenliknet med verdier for fosamprenavir administrert alene.

Etter gjentatt dosering av fosamprenavir 700 mg med ritonavir 100 mg to ganger daglig, ble amprenavir raskt absorbert med en geometrisk gjennomsnittlig (95 % CI) steady state maksimal plasma amprenavir konsentrasjon (C_{max}) på 6,08 (5,38-6,86) µg/ml etter omtrent 1,5 (0,75-5,0) timer etter dosering (t_{max}). Den gjennomsnittlige steady state plasma amprenavir konsentrasjonen rett før neste dose ble gitt (C_{min}) var 2,12 (1,77-2,54) µg/ml og AUC_{0-tau} var 39,6 (34,5-45,3) t.µg/ml.

Når fosamprenavir tablettformulering ble gitt samtidig med mat (standardisert fettriakt måltid: 967 kcal, 67 gram fett, 33 gram proteiner, 58 gram karbohydrater) ble ikke farmakokinetikken (C_{max} , t_{max} eller $AUC_{0-\infty}$) til amprenavir i plasma endret, sammenliknet med når denne formuleringen ble gitt på tom mage. Telzir tabletter kan tas uavhengig av matinntak.

Samtidig inntak av amprenavir med grapefruktjuice ble ikke assosiert med klinisk signifikante endringer i farmakokinetikken til amprenavir i plasma.

Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet av amprenavir som følger etter administrasjon av Telzir er omtrent 430 l (6 l/kg, forutsatt en kroppsvekt på 70 kg), som antyder et stort distribusjonsvolum der amprenavir penetrerer fritt til vev utenfor den systemiske sirkulasjon. Denne verdien reduseres med omtrent 40 % når Telzir gis samtidig med ritonavir, mest sannsynlig på grunn av en økning i amprenavirs biotilgjengelighet.

I *in vitro* studier, er proteinbindingen av amprenavir omtrent 90 %. Det bindes til alfa-1-syre glykoprotein (AAG) og albumin, men har en høyere affinitet for AAG. Konsentrasjoner av AAG har blitt vist å avta under den antiretrovirale behandlingen. Denne endringen vil nedsette den totale konsentrasjonen av virkestoffet i plasma, imidlertid vil mengden ubundet amprenavir, som er den aktive delen, mest sannsynlig være uforandret.

CSF penetrasjon av amprenavir er ubetydelig hos mennesker. Amprenavir ser ut til å gå over i sæd, sædkonsentrasjon rett før neste dose blir gitt er lavere enn plasmakonsentrasjoner.

Biotransformasjon

Etter oral administrasjon blir fosamprenavir raskt og nesten fullstendig hydrolysert til amprenavir og uorganisk fosfat idet det absorberes gjennom tarmepitelet. Amprenavir blir hovedsakelig metabolisert i lever med mindre enn 1 % som utskilles uforandret i urinen. Metabolismeveien er hovedsakelig via cytokrom P450 3A4 enzymet. Amprenavirs metabolisme hemmes av ritonavir, ved hemming av CYP3A4, som resulterer i økte plasmakonsentrasjoner av amprenavir. Amprenavir er i tillegg også en hemmer av CYP3A4 enzymet, men i mindre grad enn ritonavir. Derfor, må legemidler som er induktorer, hemmere eller substrater for CYP3A4 brukes med forsiktighet når de gis samtidig med Telzir med ritonavir (se pkt. 4.3 og 4.5).

Eliminasjon

Etter administrasjon av Telzir, er halveringstiden av amprenavir 7,7 timer. Når Telzir blir gitt samtidig med ritonavir, er halveringstiden for amprenavir økt til 15 – 23 timer.

Eliminasjonen av amprenavir skjer hovedsakelig via metabolisme i lever med mindre enn 1 % som utskilles uforandret i urinen, og amprenavir er ikke detekterbart i faeces. Av dosen amprenavir som blir administrert, utgjør metabolitter i urinen omtrent 14 %, og i faeces omtrent 75 %.

Spesielle populasjoner

Barn og ungdommer

I en klinisk studie av farmakokinetikken til fosamprenavir hos ungdommer fikk 8 personer i alderen

12 til 18 år standarddoseringen av fosamprenavir tabletter til voksne på 700 mg to ganger daglig (med ritonavir 100 mg to ganger daglig). Sammenliknet med den historiske voksne populasjonen som fikk fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg to ganger daglig, hadde personer i alderen 12 til 18 år 20 % lavere plasma APV AUC(0-24), 23 % lavere C_{maks} , og 20 % lavere C_{min} verdier. Barn 6 til 11 år (n=9) som fikk fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg to ganger daglig hadde 26 % høyere AUC(0-24) og liknende C_{maks} og C_{min} verdier når sammenliknet med den historiske voksne populasjonen som fikk fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg to ganger daglig.

APV20002 er en 48 ukers åpen fase II-studie designet for å evaluere farmakokinetikken, sikkerheten, toleransen og antiviral aktivitet til fosamprenavir med og uten ritonavir hos barn fra 4 uker til < 2 år. Sammenliknet med den historiske voksne populasjonen som fikk fosamprenavir med ritonavir 700 mg/100 mg to ganger daglig, viste en gruppe på 5 barn i alderen 6 til < 24-måneder som fikk fosamprenavir/ritonavir 45/7 mg/kg to ganger daglig at til tross for en omtrentlig 5-ganger økning i doser av fosamprenavir og ritonavir på mg/kg basis var plasma amprenavir AUC(0- τ) omtrent 48 % lavere, C_{maks} 26 % lavere, og C_{τ} 29 % lavere hos barna. Ingen doseringsanbefalinger kan gis for de svært unge (barn < 2 år) og Telzir med ritonavir er ikke anbefalt til denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

Eldre

Farmakokinetikken til fosamprenavir i kombinasjon med ritonavir har ikke blitt studert hos pasienter over 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt studert spesielt. Mindre enn 1 % av terapeutisk dose av amprenavir blir utskilt uforandret i urinen. Renal clearance av ritonavir er også ubetydelig; derfor vil innvirkningen av nedsatt nyrefunksjon på eliminasjonen av amprenavir og ritonavir være minimal.

Nedsatt leverfunksjon

Fosamprenavir omdannes hos mennesker til amprenavir. Den hovedsakelige eliminasjonsveien for amprenavir og ritonavir er metabolisme i lever.

Farmakokinetikken til amprenavir i plasma ble evaluert i en 14 dagers studie med gjentatt dosering hos HIV-1 infiserte voksne med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon som fikk fosamprenavir med ritonavir, sammenliknet med passende kontrollpersoner med normal leverfunksjon.

Hos personer med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score på 5-6) ga doseringsregimet med fosamprenavir 700 mg to ganger daglig med en redusert doseringsfrekvens av ritonavir 100 mg én gang daglig lett forhøyet plasma-amprenavir C_{maks} (17 %), lett forhøyet plasma-amprenavir AUC(0-12)(22 %), liknende totale amprenavir C₁₂-verdier i plasma og omtrent 117 % høyere ubundet amprenavir C₁₂-verdier i plasma sammenliknet med personer med normal leverfunksjon som fikk standardregimet fosamprenavir/ritonavir 700mg/100 mg to ganger daglig.

Hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score på 7-9) forventes en redusert dose av fosamprenavir 450 mg to ganger daglig med en redusert doseringsfrekvens av ritonavir 100 mg én gang daglig å gi liknende plasma-amprenavir C_{maks} og AUC(0-12), men omtrent 35 % lavere totale amprenavir C₁₂-verdier i plasma og omtrent 88 % høyere ubundet amprenavir C₁₂-verdier i plasma enn hos personer med normal leverfunksjon som fikk standardregimet fosamprenavir med ritonavir 700mg/100 mg to ganger daglig. Den antatte eksponeringen er basert på ekstrapolering av dataene som er observert etter administrasjon av 300 mg fosamprenavir to ganger daglig sammen med 100 mg ritonavir en gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon.

Hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score på 10-13) ga en redusert dose av fosamprenavir 300 mg to ganger daglig med en redusert doseringsfrekvens av ritonavir 100 mg én gang daglig 19 % lavere plasma-amprenavir C_{maks} , 23 % lavere AUC (0-12) og 38 % lavere C₁₂

verdier, men lik ubunden plasma-amprenavir C12 verdier sammenliknet med personer med normal leverfunksjon som fikk standardregimet fosamprenavir med ritonavir 700 mg/100 mg to ganger daglig. Til tross for redusert dosefrekvens av ritonavir, hadde personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon 64 % høyere ritonavir C_{maks}, 40 % høyere ritonavir AUC(0-24), og 38 % høyere ritonavir C12 verdier sammenliknet med personer med normal leverfunksjon som fikk standardregimet fosamprenavir med ritonavir 700 mg/100 mg to ganger daglig.

Fosamprenavir med ritonavir ble vanligvis tolerert godt hos personer med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, og disse regimene hadde liknende bivirkningsprofil og klinisk laboratorieprofil som tidligere studier av HIV-1 infiserte personer med normal leverfunksjon.

Graviditet

Amprenavir (APV) farmakokinetikk ble studert hos gravide kvinner som fikk FPV/RTV 700/100 mg to ganger daglig under andre trimester (n=6) eller tredje trimester (n=9) og postpartum. APV-eksponering var 25-35 % lavere under graviditet. APV geometrisk gjennomsnitt (95 % CI) og C_{tau}-verdier var henholdsvis 1,31 (0,97, 1,77), 1,34 (0,95, 1,89), og 2,03 (1,46, 2,83) mikrog/ml for andre trimester, tredje trimester, og postpartum, og innen variasjonsbredde av verdier hos ikke-gravide pasienter på de samme regimene som inneholdt FPV/RTV.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet var liknende som for amprenavir og forekom ved plasmaeksponeringsnivå av amprenavir lavere enn human eksponering etter behandling med fosamprenavir i kombinasjon med ritonavir ved den anbefalte dose.

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos voksne rotter og hunder, viste fosamprenavir gastrointestinale forstyrrelser (salivasjon, oppkast og bløt til vandig avføring), og leverforandringer (økt levervekt, forhøyet aktivitet av leverenzymmer i serum og mikroskopiske endringer, inkludert nekrose av hepatocytter). Toksisitet ble ikke forverret når unge dyr ble behandlet sammenliknet med voksne dyr, men dataene indikerte en brattere doserespons.

I reproduksjonstoksiske studier med fosamprenavir i rotter, ble ikke fertilitet påvirket hos hannkjønn. Ved høy dose ble det hos hunkjønn påvist en reduksjon i livmorvekt (0-16 %) sannsynligvis grunnet en reduksjon i antall ovarie corpora lutea og implantasjoner. Hos drektige rotter og kaniner var det ingen omfattende effekter på embryo-føtal utvikling. Imidlertid, økte antall aborter. Hos kaniner, var den systemiske eksponeringen ved høydose nivået bare 0,3 ganger human eksponering ved den maksimale kliniske dosen, og følgelig har ikke utviklingstoksisiteten for fosamprenavir blitt fullstendig fastslått. Hos rotter eksponert pre- og postnatalt for fosamprenavir, viste avkom nedsatt fysisk og funksjonell utvikling og redusert vekst. Antall avkom som overlevde ble redusert. I tillegg, ble det sett nedgang i antall implantasjonssteder per kull og en forlengelse av drektighetsperioden når avkommene ble modne og parret seg.

Fosamprenavir var ikke mutagent eller gentoksisisk i en rekke standard *in vitro* og *in vivo* tester.

I langtidskarsinogenitetsstudier med fosamprenavir hos mus og rotter, ble det sett økninger i hepatocellulære adenomer og hepatocellulære karsinomer hos mus ved eksponeringsnivå ekvivalent med 0,1 til 0,3 ganger de hos mennesker som ble gitt fosamprenavir 700 mg med ritonavir 100 mg to ganger daglig. Det ble også sett økninger i hepatocellulære adenomer og adenomer i tyreoidas follikkelceller hos rotter ved eksponeringsnivå ekvivalent med 0,3 til 0,6 ganger de hos mennesker som ble gitt fosamprenavir 700 mg med ritonavir 100 mg to ganger daglig.

Det er uvisst om de hepatocellulære funnene i gnagerne har betydning for mennesker; det er imidlertid ingen bevis, verken fra kliniske studier eller markedsføring, som tyder på at disse funnene er av klinisk betydning. Studier med gjentatt dosering av fosamprenavir i rotter viste effekter i overensstemmelse med induksjon av leverenzymmer, hvilket predisponerer rotter for tyreoidale neoplasmer. Det tumorfremkallende potensialet for tyreoida antas å være artsspesifikt. Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke kjent. Kun hos rotter var det en økning i interstitialcellehyperplasi

hos hannkjønn ved eksponeringsnivå ekvivalent med 0,5 ganger de hos mennesker, og en økning i adenokarsinom i livmorslimhinnen hos hunnkjønn ved eksponeringsnivå ekvivalent med 1,1 ganger de hos mennesker. Forekomsten av funn i livmorslimhinnen var noe økt i kontroller som ble gjennomført parallellt, men innenfor basisområdet for hunnrotter. Betydningen av adenokarsinomene i livmorslimhinnen for mennesker er uvisst; det er imidlertid ingen bevis, verken fra kliniske studier eller markedsføring, som tyder på at disse funnene er av klinisk betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Povidon K30
Magnesiumstearat
Kolloidal vannfri silika

Filmdrasjering:

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Glyseroltriacetat
Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE flasker med barnesikker polypropylen lukkeanordning. Inneholder 60 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/282/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. juli 2004

Dato for siste fornyelse: 15. mai 2009

10. OPPDATERINGSDATO:

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. LEGEMIDLETS NAVN

Telzir 50 mg/ml mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur inneholder 50 mg fosamprenavir som kalsiumfosamprenavir (tilsvarende omtrent 43 mg amprenavir).

Hjelpestoffer:

Metylparahydroksybenzoat (E218) 1,5 mg/ml

Propylparahydroksybenzoat (E216) 0,2 mg/ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt.. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon

Suspensjonen har en hvit til gråhvitt farge.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Telzir er i kombinasjon med lavdose ritonavir indisert for behandling av Humant Immunsivikt Virus Type 1 (HIV-1) infiserte voksne, ungdommer og barn fra 6 år og oppover i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler.

Hos voksne som tidligere har blitt moderat behandlet med antiretrovirale midler, har Telzir i kombinasjon med lavdose ritonavir ikke vist seg å være like effektiv som lopinavir/ritonavir. Ingen sammenlikningsstudier har blitt gjennomført for barn eller ungdommer.

Bruken av Telzir i kombinasjon med lavdose ritonavir til pasienter som tidligere har blitt omfattende behandlet har ikke blitt studert tilstrekkelig.

Hos pasienter som tidligere har blitt behandlet med proteasehemmere (PI) bør valget av Telzir baseres ut i fra individuell virusresistenstesting og pasientens behandlingshistorie (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Telzir må bare gis med lavdose ritonavir som farmakokinetisk forhøyer amprenavir og i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Preparatomtalen for ritonavir må derfor konsulteres før start av behandling med Telzir.

Behandlingen bør initieres av lege med erfaring i behandling av HIV-infeksjon.

Fosamprenavir er en forløper (pro-drug) for amprenavir og må ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder amprenavir.

Viktigheten av å overholde det anbefalte doseringsregimet fullstendig bør understrekes for alle pasienter.

Forsiktighet tilrådes om nedennevnte anbefalte dose av fosamprenavir med ritonavir overskrides (se

pkt. 4.4)

Telzir mikstur administreres oralt.

Rist flasken kraftig i 20 sekunder før første dose tas og i 5 sekunder før hver påfølgende dose

Telzir er også tilgjengelig som 700 mg filmdrasjerte tabletter

Voksne

For voksne **bør** miksturen tas **uten** mat og på tom mage.

Se i tabellen nedenfor for doseanbefalinger til voksne.

Barn (fra 6 år)

For pediatriske pasienter **bør** miksturen tas **med** mat for å gjøre den mer velsmakende og bedre compliance (se pkt. 5.2).

Telzir mikstur er det anbefalte valget for den mest nøyaktige dosen til barn basert på kroppsvekt.

Se i tabellen nedenfor for doseringsanbefalinger til pediatriske pasienter.

Ingen doseringsanbefalinger kan gis til barn som veier mindre enn 25 kg.

Barn under 6 år

Telzir med ritonavir er ikke anbefalt til barn under 6 år på grunn av manglende data vedrørende farmakokinetikk, sikkerhet og antiviral respons (se pkt. 5.2).

Doseringsanbefalinger for Telzir med ritonavir

| Alder | Kroppsvekt | Telzirdose (TO GANGER DAGLIG) | Ritonavirdose (TO GANGER DAGLIG) |
|--------------------|------------|---|-------------------------------------|
| Voksne (≥18 år) | | Tablett eller mikstur 700 mg (1 tablett eller 14 ml mikstur) Mikstur bør tas uten mat | Kapsel eller mikstur 100 mg |
| 6-17 år | ≥39 kg | Tablett eller mikstur 700 mg (1 tablett eller 14 ml mikstur) Mikstur bør tas med mat | Kapsel eller mikstur 100 mg |
| | 33-38 kg | Mikstur 18 mg/kg (0,36 ml/kg); maksimalt 700 mg eller 14 ml Mikstur bør tas med mat | Kapsel eller mikstur 100 mg |
| | 25-32 kg | Mikstur 18 mg/kg (0,36 ml/kg) Mikstur bør tas med mat | Mikstur 3 mg/kg |
| | <25 kg | Ingen doseringsanbefalinger | |

| | | | |
|-------|--|---------------|--|
| <6 år | | Ikke anbefalt | |
|-------|--|---------------|--|

Eldre (over 65 år)

Farmakokinetikken for fosamprenavir har ikke blitt studert hos denne pasientpopulasjonen (se pkt. 5.2). Ingen doseringsanbefalinger kan derfor gis til denne pasientgruppen.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er vurdert som nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Til voksne med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score: 5-6) er anbefalt dose 700 mg fosamprenavir to ganger daglig med 100 mg ritonavir én gang daglig.

Til voksne med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score: 7-9) er anbefalt dose 450 mg fosamprenavir (tilsvarende 9 ml Telzir mikstur) to ganger daglig med 100 mg ritonavir **én** gang daglig. Denne justerte dosen har ikke blitt undersøkt i kliniske studier og er utledet på bakgrunn av ekstrapolering (se pkt. 5.2).

Til voksne med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score: 10-15): bør fosamprenavir brukes med forsiktighet og med redusert dose av 300 mg fosamprenavir to ganger daglig med 100 mg ritonavir **én** gang daglig.

Selv med disse dosejusteringene til voksne med nedsatt leverfunksjon, kan noen pasienter generelt sett ha høyere eller lavere plasmakonsentrasjoner av amprenavir og/eller ritonavir enn forventet sammenliknet med pasienter med normal leverfunksjon. Dette kan skyldes økte individuelle forskjeller (se pkt. 5.2). Nøye monitorering av sikkerhet og virologisk respons er derfor anbefalt.

I denne pasientgruppen, **bør** miksturen tas **uten** mat og på tom mage.

Ingen doseanbefalinger kan gis for barn og ungdommer med nedsatt leverfunksjon da ingen studier er blitt utført i disse aldersgruppene.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor fosamprenavir, amprenavir eller ritonavir eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Telzir må ikke gis samtidig med legemidler med smalt terapeutisk vindu som er substrater for cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), for eksempel alfuzosin, amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, dihydroergotamin, ergotamin, pimoqid, kvetiapin, kinidin, terfenadin, oralt administrert midazolam (se pkt. 4.5 for forsiktighetsregler når midazolam administreres parenteralt), oralt administrert triazolam, sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (for bruk hos pasienter med erektil dysfunksjon, se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administrering av paritaprevir og fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) er kontraindisert på grunn av den forventede økningen i eksponering for paritaprevir og mangel på klinisk data som har vurdert størrelsen av denne økningen (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av Telzir sammen med simvastatin eller lovastatin er kontraindisert på grunn av økt plasmakonsentrasjon av lovastatin og simvastatin. Dette kan øke risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.5).

Telzir med ritonavir må ikke gis samtidig med legemidler med smalt terapeutisk vindu som i høy grad

er avhengig av CYP2D6 metabolisme, for eksempel flekainid og propafenon (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av rifampicin og Telzir med lavdose ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.5).

Naturmidler som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) må ikke brukes under behandling med Telzir på grunn av risikoen for nedsatt plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av amprenavir (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv om effektiv viral suppresjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Pasienter bør informeres om at behandling med Telzir eller annen nåværende antiretroviral behandling ikke kurerer HIV, og at de fremdeles kan utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av HIV-infeksjon.

Fosamprenavir inneholder en sulfonamidenhet. Potensialet for kryssreaksjon (overfølsomhet) mellom legemidler i klassen sulfonamider og fosamprenavir er ukjent. I de pivotale studiene av Telzir, hos pasienter som fikk fosamprenavir med ritonavir ble det ikke bevist en økt risiko for utslett hos pasienter med historie for sulfonamidallergi kontra de som ikke hadde allergi mot sulfonamider. Likevel bør Telzir brukes med forsiktighet av pasienter med en kjent sulfonamidallergi.

Telzir mikstur inneholder propyl- og metylparahydroksybenzoat. Disse innholdsstoffene kan forårsake en allergisk reaksjon hos noen individer. Denne reaksjonen kan være forsinket.

Samtidig administrasjon av Telzir 700 mg to ganger daglig med ritonavirdoser større enn 100 mg to ganger daglig har ikke blitt evaluert klinisk. Bruken av høyere doser ritonavir kan endre sikkerhetsprofilen for kombinasjonen og er derfor ikke anbefalt.

Leversykdom

Telzir med ritonavir bør brukes med forsiktighet og ved reduserte doser hos voksne med mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Pasienter med kronisk hepatitt B eller C og som behandles med antiretroviral kombinasjonsterapi, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale legemidler mot hepatitt B eller C, vennligst også referer til relevante preparatomtaler for disse legemidlene.

Pasienter med tidligere leverdysfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av unormal leverfunksjon med antiretroviral kombinasjonsterapi, og må monitoreres etter standard praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, må det vurderes opphold eller avbrytelse av behandlingen.

Legemidler- interaksjoner

Bruk av Telzir samtidig med halofantrin eller lidokain (systemisk) er ikke anbefalt.

PDE5 hemmere til behandling av erektil dysfunksjon: Bruk av Telzir samtidig med PDE5 hemmer (for eksempel sildenafil, tadalafil, vardenafil) er ikke anbefalt (se pkt. 4.5). Samtidig administrasjon av Telzir med lavdose ritonavir og disse legemidlene forventes å øke konsentrasjonene betydelig og kan resultere i PDE5 hemmer-assosierte bivirkninger slik som hypotensjon, visuelle endringer og priapisme (se pkt. 4.5). Merk at samtidig administrering av Telzir med lavdose ritonavir og sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Det anbefales at doseringen av rifabutin reduseres med minst 75 % når det blir gitt samtidig med Telzir med ritonavir. Ytterligere dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 4.5).

Ved samtidig bruk av fosamprenavir, ritonavir og orale antikonseptiva kan det være økt risiko for forhøyede levertransaminasnivå, og endrede hormonnivå. Kvinner i fruktbar alder bør derfor anbefales alternative ikke-hormonelle antikonseptiva (se pkt. 4.5).

Det foreligger ingen data vedrørende samtidig bruk av fosamprenavir og ritonavir med østrogener og/eller progestogener ved hormonell substitusjonsbehandling. Effekten og sikkerheten av disse behandlingene med fosamprenavir og ritonavir er ikke etablert.

Antikonvulsiva (karbamazepin, fenobarbital) bør brukes med forsiktighet. Hos pasienter som tar disse legemidlene samtidig kan Telzir være mindre effektiv på grunn av nedsatte plasmakonsentrasjoner av amprenavir (se pkt. 4.5).

Monitorering av terapeutiske konsentrasjoner er anbefalt for immunsuppressive legemidler (cyklosporin, takrolimus, rapamycin) ved samtidig bruk av Telzir (se pkt. 4.5).

Monitorering av terapeutiske konsentrasjoner er anbefalt for trisykliske antidepressiva (for eksempel desipramin og nortriptylin) ved samtidig bruk av Telzir (se pkt. 4.5).

Når warfarin eller andre orale antikoagulasjonsmidler blir gitt samtidig med Telzir, er en hyppigere monitorering av INR (International normalised ratio) anbefalt (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av Telzir med ritonavir og flutikason eller andre glukokortikoider som metaboliseres via CYP3A4 anbefales ikke, så sant ikke behandlingens nytte står i rimelig forhold til risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon (se pkt. 4.5).

Hepatitt C-virus (HCV) direktevirkende antivirale legemidler: Når hepatitt C-virus direktevirkende antivirale legemidler, som metaboliseres av CYP3A4 eller inducerer/hemmer CYP3A4, administreres sammen med fosamprenavir/ritonavir, forventes endringer i plasmakonsentrasjonene av legemidler på grunn av hemming eller induksjon av CYP3A4 enzym aktivitet (se pkt. 4.3 og 4.5).

Utslett/hudreaksjoner

De fleste pasientene med milde eller moderate utslett kan fortsette med Telzir. Egnede antihistaminer (for eksempel cetirizindihydroklorid) kan redusere kløe og fremskynde tilhelingen av utslettet. Alvorlige og livstruende hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnson syndrom, ble rapportert hos færre enn 1 % av pasientene som deltok i det kliniske utviklingsprogrammet. Telzir bør avbrytes permanent ved tilfeller av alvorlig utslett, eller ved utslett av moderat intensitet der systemiske symptomer eller slimhinnene er involvert (se pkt. 4.8).

Hemofilipasienter

Det er rapportert økt blødningstendens, herunder spontane hudhematomer og hemartroser, hos hemofilipasienter (type A og B) som ble behandlet med proteasehemmere (PI). Til noen pasienter var det nødvendig å gi ekstra faktor VIII. I over halvparten av de rapporterte tilfellene ble behandling med proteasehemmer fortsatt eller gjenopptatt hvis den hadde vært avbrutt. En kausal sammenheng har vært vurdert, men eventuelle virkningsmekanismer er ikke klarlagt. Hemofilipasienter bør derfor gjøres oppmerksomme på mulighet for økt blødningstendens.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for en behandlingseffekt, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik

det anses klinisk hensiktsmessig.

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis carinii* pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og kan forekomme mange måneder etter behandlingsstart.

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegesproblemer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Når fosamprenavir og ritonavir blir gitt samtidig, kan den metabolske legemiddelinteraksjonsprofilen for ritonavir dominere, fordi ritonavir er en mer potent CYP3A4 hemmer. Preparatomtalen for ritonavir må følgelig konsulteres før behandling med Telzir med ritonavir starter. Ritonavir hemmer også CYP2D6, men i mindre grad enn CYP3A4. Ritonavir inducerer CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 og glukuronosyl transferase.

Både amprenavir, den aktive metabolitten av fosamprenavir, og ritonavir metaboliseres hovedsaklig i lever av CYP3A4. Legemidler som metaboliseres på samme måte eller modifierer aktiviteten av CYP3A4 kan dermed endre farmakokinetikken til amprenavir og ritonavir. Tilsvarende kan fosamprenavir med ritonavir modifisere farmakokinetikken til andre virkestoff som deler denne metabolismeveien.

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Dersom ikke annet er beskrevet, er detaljene fra studiene nedenfor gjennomført med anbefalt dose av fosamprenavir/ritonavir (dvs 700/100 mg to ganger daglig). Interaksjonen ble vurdert under steady-state betingelser der legemidlene ble gitt i 10-21 dager.

| Legemidler inndelt i terapeutisk område | Interaksjon Geometrisk endring i gjennomsnitt (%) (mulig mekanisme) | Anbefaling vedrørende samtidig inntak |
|--|---|---------------------------------------|
| ANTIRETROVIRALE LEGEMIDLER | | |
| <i>Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere:</i> | | |
| Efavirenz 600 mg en gang daglig | Ingen klinisk signifikant interaksjon er observert | Ingen dosejustering er nødvendig. |
| Nevirapine 200 mg to ganger daglig | Ingen klinisk signifikant interaksjon er observert | Ingen dosejustering er nødvendig. |

| | | |
|--|--|--|
| Etravirine (Studie utført på 8 pasienter) | Amprenavir AUC ↑ 69% Amprenavir C _{min} ↑ 77% Amprenavir C _{max} ↑ 62% Etravirine AUC ↔ ^a Etravirine C _{min} ↔ ^a Etravirine C _{max} ↔ ^a ^a Sammenligning basert på historikk kontroll. | Det kan være nødvendig å redusere dosen av Telzir (ved å bruke mikstur). |
| <i>Nukleosid/Nukleotid revers transkriptasehemmere:</i> | | |
| Abakavir Lamivudin Zidovudin Studie gjennomført med amprenavir Ingen FPV/RTV legemiddel-interaksjonsstudier | Ingen klinisk signifikant interaksjon er forventet. | Ingen dosejustering er nødvendig. |
| Didanosin tyggbar tablett Ingen legemiddel-interaksjonsstudier | Ingen klinisk signifikant interaksjon er forventet. | Ingen deling av dosen eller dosejustering er nødvendig (se antacida). |
| Didanosin mage-resistent kapsel Ingen legemiddel-interaksjonsstudier | Ingen klinisk signifikant interaksjon er forventet. | Ingen dosejustering er nødvendig. |
| Tenofovir 300 mg en gang daglig | Ingen klinisk signifikant interaksjon er observert. | Ingen dosejustering er nødvendig. |
| <i>Protease hemmere:</i> I henhold til gjeldende behandlingsretningslinjer er kombinasjonsbehandling med to proteasehemmere generelt ikke anbefalt. | | |
| Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger daglig | Lopinavir: C _{max} ↑ 30 % Lopinavir: AUC ↑ 37 % Lopinavir: C _{min} ↑ 52 % Amprenavir: C _{max} ↓ 58 % Amprenavir: AUC ↓ 63 % Amprenavir: C _{min} ↓ 65 % Lopinavir: C _{max} ↔* Lopinavir: AUC ↔* Lopinavir: C _{min} ↔* *sammenlignet med lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg to ganger daglig | Samtidig bruk er ikke anbefalt. |

| | | |
|---|---|--|
| <p>Lopinavir/ritonavir 533 mg/133 mg to ganger daglig</p> <p>(Telzir 1400 mg to ganger daglig)</p> | <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 13 %* Amprenavir: AUC ↓ 26 %* Amprenavir: C_{min} ↓ 42 %* *sammenlignet med fosamprenavir /ritonavir 700 mg/100 mg to ganger daglig</p> <p>(Blandet CYP3A4 induksjon/hemming, Pgp induksjon)</p> | |
| <p>Indinavir Saquinavir Nelfinavir</p> <p>Ingen legemiddel-interaksjonsstudier</p> | | <p>Ingen doseanbefalinger kan gis.</p> |
| <p>Atazanavir</p> <p>300 mg en gang daglig</p> | <p>Atazanavir: C_{max} ↓ 24 %* Atazanavir: AUC ↓ 22 %* Atazanavir: C_{min} ↔* *sammenlignet med atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg en gang daglig</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p> | <p>Ingen dosejustering er nødvendig.</p> |
| <p><i>Integrase hemmere</i></p> | | |
| <p>Raltegravir</p> <p>400 mg to ganger daglig</p> | <p>Fastende tilstand</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 14 % (-36% til +15%) AUC ↓ 16 % (-36% til +8%) C_{min} ↓ 19 % (-42% til +13%)</p> <p>Raltegravir: C_{max} ↓ 51 % (-75 % til -3%) AUC ↓ 55% (-76% til -16%) C_{min} ↓ 36% (-57% til -3%)</p> <p>Etter inntak av mat</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 25% (-41% til -4%) AUC ↓ 25% (-42% til -3%) C_{min} ↓ 33% (-50% til -10%)</p> <p>Raltegravir: C_{max} ↓ 56% (-70% til -34%) AUC ↓ 54% (-66% til -37%) C_{min} ↓ 54% (-74% til -18%)</p> | <p>Samtidig bruk er ikke anbefalt. Betydelig reduksjon i eksponering og C_{min} observert for både amprenavir og raltegravir (spesielt etter matinntak) kan resultere i virologisk svikt hos pasienter.</p> |
| <p>Dolutegravir</p> <p>50 mg en gang daglig</p> | <p><u>Dolutegravir</u></p> <p>C_{max} ↓ 24%</p> | <p>Ingen dosejustering av fosamprenavir eller dolutegravir er anbefalt basert</p> |

| | | |
|---|---|---|
| | <p>AUC ↓ 35%</p> <p>C_{τ} ↓ 49%</p> <p>Amprenavir: C_{\max} ↔</p> <p>Amprenavir: AUC ↔</p> <p>Amprenavir: C_{\min} ↔</p> | på observert eksponering-responseforhold fra kliniske data. Forsiktighet skal utvises og tett monitorering er anbefalt når kombinasjonen gis til pasienter med resistens mot integrasehemmer. |
| <i>CCR5-reseptorantagonister</i> | | |
| <p>Maraviroc</p> <p>300 mg to ganger daglig</p> | <p>Maraviroc: AUC₁₂ ↑ 2,49</p> <p>Maraviroc: C_{\max} ↑ 1,52</p> <p>Maraviroc: C₁₂ ↑ 4,74</p> <p>Amprenavir: AUC₁₂ ↓ 0,65</p> <p>Amprenavir: C_{\max} ↓ 0,66</p> <p>Amprenavir: C₁₂ ↓ 0,64</p> <p>Ritonavir: AUC₁₂ ↓ 0,66</p> <p>Ritonavir: C_{\max} ↓ 0,61</p> <p>Ritonavir: C₁₂ ↔ 0,86</p> | Samtidig bruk anbefales ikke. Signifikant reduksjon av observert amprenavir C_{\min} kan resultere i virologisk svikt hos pasienter. |
| <i>Anti-hepatitt C-virus legemidler</i> | | |
| <p>Telaprevir</p> <p>(PK-data fra produktinformasjonen til telaprevir)</p> | <p>Amprenavir ↓</p> <p>AUC 0,53 (0,49-0,58)</p> <p>C_{\max} 0,65 (0,59-0,70)</p> <p>C_{\min} 0,44 (0,40-0,50)</p> <p>Telaprevir ↓</p> <p>AUC 0,68 (0,63-0,72)</p> <p>C_{\max} 0,67 (0,63-0,71)</p> <p>C_{\min} 0,70 (0,64-0,77)</p> <p>Ukjent mekanisme.</p> | Ikke anbefalt. |
| Boceprevir | Ikke undersøkt. Resultater fra studier med andre HIV protease-hemmere og boceprevir antyder at samtidig bruk av fosamprenavir/ritonavir og boceprevir sannsynligvis vil føre til subterapeutiske nivåer av fosamprenavir og boceprevir. | Ikke anbefalt. |
| Simeprevir Daklatasvir | Ikke undersøkt. Resultater fra studier med andre HIV protease-hemmere og simeprevir eller daklatasvir antyder at samtidig bruk av fosamprenavir/ritonavir sannsynligvis vil føre til økt plasmaeksponering for simeprevir eller daklatasvir pga. hemming av CYP3A4 enzymet. | Ikke anbefalt. |
| Paritaprevir (kombinasjonsformulering) | Ikke undersøkt. Resultater fra studier med andre | Kontraindisert (se pkt. 4.3). |

| | | |
|--|--|---|
| med ritonavir og ombitasvir og gitt samtidig med dasabuvir) | HIV protease-hemmere og paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir antyder at samtidig bruk av fosamprenavir/ritonavir med paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir sannsynligvis vil føre til økt plasmaeksponering for paritaprevir pga. hemming av CYP3A4 enzymet og høyere ritonavir dose. | |
| ANTIARRYTMIKA | | |
| Amiodaron Bepridil Quinidin Flekainid Propafenon | Amiodaron: ↑ forventet Bepridil: ↑ forventet Quinidin: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) Flekainid: ↑ forventet Propafenon: ↑ forventet (CYP2D6 hemming med RTV) | Kontraindisert (se pkt. 4.3). Potensial for alvorlig og/eller livstruende reaksjoner slik som hjertearrytmier. |
| ERGOTDERIVATER | | |
| Dihydroergotamin Ergotamin Ergonovin Metylergonovin | Dihydroergotamin: ↑ forventet Ergonovin: ↑ forventet Ergotamin: ↑ forventet Metylergonovin: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Kontraindisert (se pkt. 4.3). Potensial for alvorlig og/eller livstruende reaksjoner slik som akutt ergottoksisitet kjennetegnet ved perifer vasospasme og iskemi i ekstremitetene og annet vev. |
| GASTROINTESTINAL MOTILITETSFREMMENDE MIDLER | | |
| Cisaprid | Cisaprid: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Kontraindisert (se pkt. 4.3). Potensial for alvorlig og/eller livstruende reaksjoner slik som hjertearrytmier. |
| ANTIISTAMINER (HISTAMIN H1 RESEPTOR ANTAGONISTER) | | |
| Astemizol Terfenadin | Astemizol: ↑ forventet Terfenadin: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Kontraindisert (se pkt. 4.3). Potensial for alvorlige og/eller livstruende reaksjoner slik som hjertearrytmier. |
| NEUROLEPTIKA | | |
| Pimozid | Pimozid: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Kontraindisert (se pkt. 4.3). Potensial for alvorlig og/eller livstruende reaksjoner slik som hjertearrytmier. |
| ANTIPSYKOTIKA | | |

| | | |
|---|---|---|
| Kvetiapin | Konsentrasjonen av kvetiapin forventes å øke som følge av at Telzir hemmer CYP3A. | Samtidig bruk av Telzir og kvetiapin er kontraindisert da det kan medføre økt kvetiapin-relatert toksisitet. Økte plasmakonsentrasjoner av kvetiapin kan føre til koma. |
| INFEKSJON | | |
| <i>Antibakterielle midler:</i> | | |
| Klaritromycin Studie utført med amprenavir. Ingen FPV/RTV legemiddel-interaksjonsstudier | Klaritromycin: moderat ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Brukes med forsiktighet. |
| Erytromycin Ingen legemiddel-Interaksjonsstudier. | Erytromycin: ↑ forventet (CYP3A4 hemming) | Brukes med forsiktighet. |
| <i>Antimikrobielle midler:</i> | | |
| Rifabutin 150 mg annenhver dag | Rifabutin: C _{max} ↓ 14 %* Rifabutin: AUC(0-48) ↔* 25-O-desacetylrifabutin: C _{max} ↑ 6 ganger * 25-O-desacetylrifabutin: AUC(0-48) ↑ 11 ganger* *sammenlignet med rifabutin 300 mg en gang daglig Amprenavir eksponering uendret ved sammenligning med historiske data. (Blandet CYP3A4 induksjon/hemming) | Økning av 25-O-desacetylrifabutin (aktiv metabolitt) kan potensielt føre til økning av rifabutin relaterte bivirkninger, særlig uveitt. En 75 % reduksjon av standard rifabutin dose (dvs 150 mg annenhver dag) er anbefalt. Ytterligere dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 4.4). |
| Rifampicin 600 mg en gang daglig (Amprenavir uten ritonavir) Ingen FPV/RTV legemiddel-interaksjonsstudier | Amprenavir: AUC ↓ 82 % Signifikant ↓ APV forventet (CYP3A4 induksjon med rifampicin) | Kontraindisert (se pkt. 4.3) Reduksjonen i amprenavir AUC kan resultere i virulogisk svikt og resistensutvikling. Det ble sett en høy frekvens av leverreaksjoner under forsøkene på å håndtere en redusert eksponering med å øke dosen av andre proteasehemmere med ritonavir. |
| <i>Antifungale midler:</i> | | |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Ketokonazol 200 mg en gang daglig i 4 dager</p> <p>Itrakonazol Ingen legemiddel- Interaksjonsstudier</p> | <p>Ketokonazol: C_{max} ↑ 25 % Ketokonazol: AUC ↑ 2,69-ganger</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p> <p>Itrakonazol: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV)</p> | <p>Høye doser (> 200 mg/dag) av ketokonazol eller itraconazol er ikke anbefalt).</p> |
| <p>ANTACIDA, HISTAMIN H₂ RESEPTOR ANTAGONIST OG PROTONPUMPE HEMMERE</p> | | |
| <p>Enkeltdose med 30 ml av en antacidsuspensjon (ekvivalent til 3,6 g aluminiumhydroksid og 1,8 g magnesiumhydroksid) (Telzir 1400 mg enkeltdose)</p> <p>Ranitidin 300 mg enkeltdose (Telzir 1400 mg enkeltdose)</p> <p>Esomeprazol 20 mg en gang daglig</p> | <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 35 % Amprenavir: AUC ↓ 18 % Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 51 % Amprenavir: AUC ↓ 30 % Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>(Økning i gastrisk pH)</p> | <p>Ingen dosejustering er nødvendig med antacida, protonpumpehemmere eller histamin H₂ reseptorantagonister.</p> |
| <p>ANTI-KONVULSIVA</p> | | |
| <p>Fenytoin 300 mg en gang daglig</p> | <p>Fenytoin: C_{max} ↓ 20 % Fenytoin: AUC ↓ 22 % Fenytoin: C_{min} ↓ 29 %</p> <p>(Moderat induksjon av CYP3A4 med FPV/RTV)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20 % Amprenavir: C_{min} ↑ 19 %</p> | <p>Det er anbefalt at plasmakonsentrasjoner av fenytoin overvåkes nøye og doser av fenytoin økes hensiktsmessig.</p> |
| <p>Fenobarbital Karbamazepin Ingen legemiddel- interaksjonsstudier</p> | <p>Amprenavir: ↓ forventet (Moderat CYP3A4 induksjon)</p> | <p>Brukes med forsiktighet (se pkt. 4.4).</p> |

| | | |
|---|---|---|
| Lidokain (systemisk administrering) Ingen legemiddel- interaksjonsstudier. | Lidokain: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Samtidig bruk er ikke anbefalt. Det kan forårsake alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). |
| Halofantrin Ingen legemiddel- interaksjonsstudier. | Halofantrin: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Samtidig bruk er ikke anbefalt. Det kan forårsake alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.4). |
| LEGEMIDLER MOT EREKTIL DYSFUNKSJON (PDE5-hemmere) | | |
| Sildenafil Vardenafil Tadalafil Ingen legemiddel- interaksjonsstudier. | PDE5-hemmere: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Samtidig bruk er ikke anbefalt. Det kan forårsake en økning i bivirkninger assosiert med PDE5-hemmere, inkludert hypotensjon, visuelle endringer og priapisme (se produktinformasjonen til PDE5 hemmere). Pasienter bør advares mot disse mulige bivirkningene når PDE5 hemmere brukes samtidig med Telzir/ritonavir (se pkt. 4.4). Merk at samtidig administrering av Telzir med lavdose ritonavir og sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon er kontraindisert (se pkt. 4.3). |
| INHALERTE/NASALE STEROIDER | | |
| Flutikasonpropionat 50 µg intranasalt 4 ganger daglig i 7 dager (Ritonavir 100 mg kapsler to ganger daglig i 7 dager) | Flutikasonpropionat: ↑ Kortisol ("intrinsic") nivå: ↓ 86 %. Effektene av høy systemisk eksponering av flutikason på plasmanivåene av ritonavir er ukjent. Større effekter kan forventes når flutikasonprpionat inhaleres. (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Samtidig bruk er ikke anbefalt med unntak av tilfeller hvor den potensielle fordelene av behandling er større enn risikoen for systemiske kortikosteroid effekter (se pkt. 4.4). En dosereduksjon av glukokortikoid med nøye monitorering av lokale og systemiske effekter eller overgang til et glukokortikoid som ikke er et substrat for CYP3A4 (f.eks beklometason) bør vurderes. Dersom glukokortikoider blir seponert, kan det bli nødvendig med en progressiv dosereduksjon over en lengre periode (se pkt. 4.4). |
| Adrenerge alfa1-reseptor antagonister | | |
| Alfuzosin | Potensial for økt alfuzosin konsentrasjon som kan resultere i hypotensjon. Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4 hemming med fosamprenavir/ritonavir | Samtidig administrering av TELZIR/ritonavir med alfuzosin er kontraindisert (se pkt. 4.3). |

| PLANTEBASERTE LEGEMIDLER | | |
|---|---|---|
| Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>) | Amprenavir: ↓ forventet (CYP3A4 induksjon med Johannes urt/prikkperikum) | Plantebaserte legemidler som inneholder Johannesurt må ikke tas samtidig med Telzir (se pkt. 4.3). Dersom en pasient allerede tar Johannesurt, sjekk amprenavir, ritonavir og HIV RNA og stopp å ta Johannesurt. Amprenavir og ritonavir nivåene kan øke når man stopper å innta Johannesurt. Den induserende effekten kan vedvare i minst 2 uker etter opphør av behandling med Johannesurt. |
| HMG-COA REDUKTASEHEMMERE | | |
| Lovastatin Simvastatin Ingen legemiddel-interaksjonsstudier | Lovastatin: ↑ forventet Simvastatin: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med med FPV/RTV) | Kontraindisert (se pkt. 4.3). Økte konsentrasjoner av HMG-CoA reductasehemmere kan forårsake myopati, inkludert rabdomyelose. Pravastatin eller fluvastatin er anbefalt fordi deres metabolisme ikke er avhengig av CYP3A4 og interaksjoner er ikke forventet med proteasehemmere. |
| Atorvastatin 10 mg en gang daglig i 4 dager | Atorvastatin: C_{max} ↑ 184 % Atorvastatin: AUC ↑ 153 % Atorvastatin: C_{min} ↑ 73 % Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔ (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Det bør ikke gis doser større enn 20 mg/dag av atorvastatin, med grundig monitorering av atorvastatin toksisitet. |
| IMMUNOSUPPRESSIVA | | |
| Cyclosporin Rapamycin Takrolimus Ingen legemiddel-interaksjonsstudier | Cyclosporin: ↑ forventet Rapamycin: ↑ forventet Takrolimus: ↑ forventet (CYP3A4 hemming med FPV/RTV) | Hyppig monitorering av terapeutisk konsentrasjon av immunosuppressive nivåer er anbefalt inntil nivåene er stabilisert (se pkt. 4.4). |
| BENZODIAZEPINER | | |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Midazolam</p> <p>Ingen legemiddel-interaksjonsstudier</p> | <p>Midazolam: ↑ forventet (3-4 ganger for parenteral midazolam)</p> <p>Basert på data med andre proteasehemmere, er plasmakonsentrasjonene av midazolam forventet å bli signifikant høyere når midazolam blir gitt oralt.</p> <p>(CYP3A4 hemming med FPV/RTV)</p> | <p>Telzir/ritonavir bør ikke tas samtidig med oralt administrert midazolam (se pkt. 4.3), og forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av Telzir/ritonavir og parenteral midazolam.</p> <p>Hvis Telzir/ritonavir er administrert samtidig med parenteral midazolam, bør det gjøres ved en intensivavdeling eller andre steder som kan sikre nøye klinisk monitorering og riktig medisinsk håndtering ved tilfeller med respiratorisk depresjon og/eller forlenget sedasjon. Dosejustering for midazolam bør vurderes, spesielt dersom mer enn en dose midazolam blir gitt.</p> |
| <p>TRISYKLISKE ANTIDEPRESSIVA</p> | | |
| <p>Desipramin Nortriptylin</p> <p>Ingen legemiddel-Interaksjonsstudier.</p> | <p>Trisykliske antidepressiva: ↑ forventet</p> <p>(Mild CYP2D6 hemming med RTV)</p> | <p>Grundig monitorering av terapeutisk effekt og bivirkninger av trisykliske antidepressiva er anbefalt (se pkt. 4.4).</p> |
| <p>OPIOIDER</p> | | |
| <p>Metadon</p> <p>≤200 mg en gang daglig</p> | <p>(R-) metadon: C_{max} ↓ 21 % (R-) metadon: AUC ↓ 18 %</p> <p>(CYP induksjon med FPV/RTV)</p> | <p>Reduksjon av (R-) metadon (aktiv enantiomer) er ikke forventet å være klinisk signifikant. Som en forsiktighetsregel, bør pasientene monitoreres for abstinenssymptomer.</p> |
| <p>ORALE ANTIKOAGULANTIA</p> | | |
| <p>Warfarin Andre orale antikoagulantia</p> <p>Ingen legemiddel-interaksjonsstudier</p> | <p>Mulig ↓ eller ↑ antitrombotisk effekt.</p> <p>(Induksjon og/eller hemming av CYP2C9 med RTV)</p> | <p>Forsterket monitorering av INR er anbefalt (se pkt. 4.4).</p> |
| <p>ORALE KONTRASEPTIVA</p> | | |

| | | |
|--|---|--|
| Etinyløstradiol 0,035 mg/noretisteron 0,5 mg en gang daglig | Etilnyløstradiol: C _{max} ↓ 28 % Etilnyløstradiol: AUC ↓ 37 % Noretisteron: C _{max} ↓ 38 % Noretisteron: AUC ↓ 34 % Noretisteron: C _{min} ↓ 26 % (CYP3A4 induksjon med FPV/RTV) Amprenavir: C _{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C _{min} ↔* *sammenlignet med historiske data Ritonavir: C _{max} ↑ 63 %* Ritonavir: AUC ↑ 45 %* *sammenlignet med historiske data Tilfeller av klinisk signifikant forhøyede nivåer av hepatisk transaminase. | Alternative ikke-hormonelle metoder som prevensjonsform er anbefalt for kvinner i fruktbar alder (se pkt. 4.4). |
| SELEKTIVE SERETONIN REOPPTAKSHEMMERE (SSRIer) | | |
| Paroksetin 20 mg en gang daglig | Paroksetin: C _{max} ↓ 51 % Paroksetin: AUC ↓ 55 % Amprenavir: C _{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C _{min} ↔* *sammenlignet med historiske data Mekanisme ukjent. | Dosetitrering av paroksetin basert på klinisk vurdering av antidepressiv respons, er anbefalt. Pasienter som står på en stabil dose paroksetin, som starter behandling med Telzir og ritonavir, bør monitoreres for antidepressiv respons. |

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Når man beslutter å bruke antiretrovirale behandling av HIV-infeksjon hos gravide kvinner, og som følge av dette redusere risikoen for vertikal overføring av HIV til den nyfødte, må man som en generell regel ta med i betrakning både data fra dyrestudier og klinisk erfaring fra gravide kvinner (se pkt.5.3).

Det finnes begrenset klinisk erfaring (mindre enn 300 utfall av graviditeter) fra bruk av fosamprenavir på gravide kvinner. Overføring av amprenavir via placenta har forekommet hos mennesker.

I dyrestudier ved systemiske plasmaeksponeringer (AUC) for amprenavir som var lavere enn terapeutiske eksponeringer hos pasienter behandlet med Telzir, ble noe utviklingstoksitet observert (se pkt. 5.3). Når man tar den lave eksponeringen i reproduksjonstoksiske studier i betrakning, er risiko for utviklingstoksitet ved bruk av Telzir ikke blitt fullstendig klarlagt.

Telzir skal kun brukes under graviditet dersom fordel oppveier for en mulig risiko for fosteret.

Amming

Det er funnet amprenavirbeslektet materiale i melk hos rotte, men det er uvisst om amprenavir utskilles i human morsmelk. Rotteavkom som pre- og postnatale ble eksponert for amprenavir og fosamprenavir viste utviklingstoksitet (se pkt. 5.3).

Det er anbefalt at HIV-infiserte mødre ikke under noen omstendigheter ammer sine barn for å unngå overføring av HIV.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelig human data på effekten av fosamprenavir på fertilitet. Hos rotter, var det ingen stor effekt på fertilitet eller reproduksjonsprestasjon med fosamprenavir (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende effekten av Telzir i kombinasjon med ritonavir på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Bivirkningsprofilen for Telzir bør tas i betraktning når man vurderer pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Det bør legges merke til at Telzir mikstur ikke har blitt evaluert klinisk hos voksne, og at bivirkningsprofilen som er detaljert i dette pkt. er basert på erfaring hos voksne med Telzir filmdrasjerte tabletter.

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkningsprofilen var liknende for alle de respektive studiene av voksne: Antiretrovirale naive pasienter (APV30002, ESS100732) og pasienter som tidligere har blitt behandlet med proteasehemmere (dosering to ganger daglig, APV30003). Dette er basert på sikkerhetsdata fra totalt 864 pasienter eksponert for fosamprenavir/ritonavir i disse tre studiene.

De hyppigst (> 5 % av voksne pasienter behandlet) rapporterte bivirkningene med fosamprenavir/ritonavir kombinasjonen var gastrointestinale reaksjoner (kvalme, diare, magesmerter og oppkast) og hodepine. De fleste bivirkninger assosiert med fosamprenavir/ritonavir kombinasjonsterapi var milde til moderate i alvorlighet, oppstod tidlig og var sjelden behandlingsbegrensende. Alvorligere bivirkninger som alvorlig hudutslett og økning av levertransaminaser har også blitt rapportert (se pkt. Beskrivelse av utvalgte bivirkninger).

Tabulert sammendrag av bivirkninger

Bivirkninger er listet opp etter MedDRA organklasser og absolutt frekvens. Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent.

Frekvenskategorier for nedennevnte bivirkninger er basert på kliniske studier og data etter markedsføring.

Flesteparten av nedennevnte bivirkninger ble rapportert fra tre store kliniske studier av voksne, der bivirkningene var av i alle fall moderat intensitet (Grad 2 eller mer), forekom hos minst 1 % av pasientene og ble rapportert av utredere å kunne tilskrives legemidlene som ble brukt i studiene.

| Organklassesytem | Bivirkning | Frekvens |
|---|---|---------------|
| <i>Nevrologiske sykdommer</i> | Hodepine, svimmelhet, oral parestesi | Vanlige |
| <i>Gastrointestinale sykdommer</i> | Diaré | Svært vanlig |
| | Løs avføring, kvalme, oppkast, magesmerter | Vanlige |
| <i>Hud- og underhudssykdommer</i> | Stevens-Johnson syndrom | Sjelden |
| | Angioødem | Mindre vanlig |
| | Utslett (se tekst nedenfor "Utslett/hudreaksjoner") | Vanlig |
| <i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonstedet</i> | Utmattelse | Vanlig |
| <i>Undersøkelser</i> | Forhøyet kolesterol i blodet | Svært vanlig |
| | Forhøyet triglyserider i blodet | Vanlig |
| | Forhøyet alaninaminotransferase | Vanlig |
| | Forhøyet aspartataminotransferase | Vanlig |
| | Forhøyet lipase | Vanlig |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Utslett/hudreaksjoner: erytematøse eller makulopapulære huderupsjoner, med eller uten kløe, kan forekomme under behandlingen. Vanligvis forsvinner utslettet umiddelbart uten at det er nødvendig å avslutte behandling med fosamprenavir med ritonavir.

Alvorlige eller livstruende tilfeller av utslett, inkludert Stevens-Johnson syndrom er sjeldne. Behandling med fosamprenavir med ritonavir bør definitivt avsluttes ved tilfeller av alvorlig utslett eller ved utslett av mild eller moderat intensitet som er assosiert med systemiske symptomer eller slimhinner (se pkt. 4.4).

Unormal klinisk kjemi: Unormal klinisk kjemi (Grad 3 eller 4) som potensielt er relatert til behandling med fosamprenavir med ritonavir, og rapportert hos mer enn eller 1 % av voksne pasienter, inkluderte: Økt ALAT (*vanlig*), ASAT (*vanlig*), serum lipase (*vanlig*) og triglyserider (*vanlig*).

Metabolske parametre: Kroppsvekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Rabdomyolyse: En økning i CPK, myalgi, myositis, og sjeldent, rabdomyolyse, har blitt rapportert med proteasehemmere, mer spesifikt i forbindelse med nukleosidanaloger.

Immunt reaktiveringssyndrom: Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som f.eks. Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen. Det rapporterte tidspunktet for utbrudd er imidlertid mer variabelt og disse hendelsene kan forekomme

mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Osteonekrose: Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksposering overfor CART. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Pediatrike/andre populasjoner

Barn og ungdom: Bivirkningsprofilen for barn og ungdom er basert på integrerte sikkerhetsdata fra to studier (APV29005 Uke 24 data og APV20003 Uke 168 data [avsluttende data]) hvor 158 HIV-1-infiserte pasienter fra 2 til 18 år fikk fosamprenavir med ritonavir sammen med grunnbehandling med nukleosid reverstranskriptasehemmer (se pkt. 5.1 for informasjon om doseringsregime for hver aldersgruppe). 79 % av pasientene hadde mer enn 48 uker eksponering.

Generelt var sikkerhetsprofilen for disse 158 barna/ungdommene tilsvarende det som er observert for voksne. Oppkast forekom oftere hos pediatrike pasienter. Legemiddelrelaterte bivirkninger var hyppigere i APV20003 (57 %) hvor pasientene fikk fosamprenavir/ritonavir én gang daglig sammenlignet med APV29005 (33 %) hvor pasientene fikk fosamprenavir/ritonavir to ganger daglig. Ingen ny sikkerhetsproblemer ble identifisert fra analysene av 48 ukers data fra studiene APV29005 eller APV20002, hvor 54 personer i alderen 4 uker til <2 år fikk fosamprenavir/ritonavir to ganger daglig sammen med grunnbehandlingen med nukleosid reverstranskriptasehemmere og 5 personer fikk bare enkelt-doser med fosamprenavir med eller uten ritonavir.

Hemofilipasienter: Det er blitt rapportert økt spontan blødning hos hemofilipasienter som får antiretrovirale proteasehemmere (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen kjent antidot for Telzir. Det er ikke kjent om amprenavir kan fjernes ved peritoneal dialyse eller hemodialyse. Om overdosering forekommer, bør pasienten monitoreres for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8), og standard støttende behandling igangsettes ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale legemidler for systemisk bruk, proteasehemmere, ATC-kode: J05A E07

Virkningsmekanisme

Den antivirale aktiviteten som kan observeres for fosamprenavir *in vitro* skyldes tilstedeværelse av spormengder av amprenavir. Amprenavir er en konkurrerende hemmer av HIV-1 protease. Amprenavir binder seg til det aktive setet på HIV-1 protease og hindrer dermed prosesseringen av virale forløpere gag og gag-pol polyproteiner, som resulterer i dannelsen av umodne, ikke-infeksiøse viruspartikler.

Fosamprenavir 700 mg to ganger daglig med ritonavir 100 mg to ganger daglig gir plasmakonsentrasjoner av amprenavir (data fra studie APV30003 hos pasienter som tidligere har fått antiretroviral behandling) som gir proteinjusterte medianratioer av C_{min}/IC_{50} og C_{min}/IC_{95} på

henholdsvis 21,7 (område 1,19-240) og 3,21 (område 0,26-30,0).

Antiviral aktivitet *in vitro*

Den antivirale aktivitet til amprenavir *in vitro* ble evaluert mot HIV-1 IIIB i både akutte og kronisk infiserte lymfoblast cellelinjer (MT-4, CEM-CCRF, H9) og i perifere blodlymfocytter. Amprenavirs 50 % inhibitoriske konsentrasjon (IC₅₀) spenner fra 0,012 til 0,08 µM i akutt infiserte celler og var 0,41 µM i kronisk infiserte celler (1 µM = 0,50 µg/ml). Forholdet mellom *in vitro* anti-HIV-1 aktivitet av amprenavir og hemmingen av HIV-1 replikasjon i mennesker har ikke blitt definert.

Resistens

In vivo

a) Pasienter som tidligere ikke har fått antiretroviral terapi eller (ART-naïve pasienter) behandling med proteasehemmere (PI-naïve pasienter)

Flere behandlingsregimer har blitt evaluert i utviklingsprogrammene for amprenavir/fosamprenavir med og uten samtidig administrering av ritonavir. Analyser av prøvene med virologisk svikt i disse behandlingsregimene viste fire hovedveier for resistens: V32I+I47V, I50V, I54L/M og I84V. I tillegg ble det observert at følgende mutasjoner kan føre til resistens: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V, og I93L.

Disse mutasjonene ble sjelden sett når ART-naïve pasienter ble behandlet med fosamprenavir/ritonavir i doser som er godkjent i dag. Dette gjelder også andre behandlingsregimer med proteasehemmere kombinert med ritonavir. 16 av 434 ART naïve pasienter som fikk fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg to ganger daglig i ESS100732 opplevde virologisk svikt innen uke 48 med 14 isolater som ble genotypet. 3 av 14 isolater hadde protease resistente mutasjoner. En resistensmutasjon ble observert i hver av 3 isolater: K20K/R, I54I/L og I93I/L.

Blant de 81 PI-naïve pediatriske pasientene behandlet med fosamprenavir/ritonavir, møtte 15 pasienter protokolldefinert virologisk svikt gjennemom 48 uker i APV29005 og opp til 108 uker i APV20003. Behandlingsrelaterte store eller APV-assosierte proteasemutasjoner ble observert i virus isolater fra 2 pasienter. Resistens mønstre var like de observert hos voksne.

b) Pasienter som tidligere har fått behandling med proteasehemmere

Amprenavir

I studiene av voksne pasienter som tidligere hadde fått behandling med proteasehemmere, PRO30017 (amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg to ganger daglig i delstudie A og B med henholdsvis 80 og 37 pasienter), oppsto følgende mutasjoner hos pasienter med virologisk svikt: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M og I93L/M.

Fosamprenavir

I studiene av voksne pasienter som tidligere hadde fått behandling med proteasehemmere, APV30003 og utvidelsen av denne studien, APV30005 (fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg to ganger daglig: n=107), oppsto følgende mutasjoner hos pasienter som fikk virologisk svikt i løpet av 96 uker: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, og L90M.

I de pediatriske studiene APV2003 og APV29005 ble 77 pasienter som tidligere hadde fått behandling med proteasehemmere behandlet med fosamprenavir/ritonavir baserte regimer og 43 pasienter møtte studiedefinerte virologisk svikt kriterier gjennom 48 uker i APV29005 og opp til 108 uker i APV20003. Behandlingsrelaterte store protease eller APV-assosierte mutasjoner ble observert i virus isolatet fra 1 pasient i APV290005 og 6 pasienter fra APV20003. Mutasjonsprofilene var liknende de

som er beskrevet for voksne som tidligere har fått behandling med proteasehemmere som ble behandlet med fosamprenavir/ritonavir.

Antiviral aktivitet ifølge genotypisk/fenotypisk resistens

Genotypisk resistenstesting

Systemer for genotypiske tolkninger kan brukes for å estimere aktiviteten til amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos personer med proteasehemmerresistente isolater. Nåværende (juli 2006) ANRS AC-11 algoritme for fosamprenavir/ritonavir definerer resistens som tilstedeværelse av mutasjonene V32I+I47A/V, eller I50V, eller minst fire mutasjoner blant: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V og L90M og er forbundet med økt fenotypisk resistens mot fosamprenavir med ritonavir så vel som redusert sannsynlighet for virologisk respons (resistens). Konklusjoner om relevansen av bestemte mutasjoner eller mutasjonsmønstre er utsatt for endringer ved ytterligere data, og det er anbefalt å alltid konferere nåværende tolkningssystemer for å analysere resultater fra resistenstesting.

Fenotypisk resistenstesting

Kliniske validerte systemer for fenotypiske tolkninger kan brukes sammen med genotypiske data for å estimere aktiviteten til amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos pasienter med proteasehemmerresistente isolater. Firmaer som utøver diagnostisk resistenstesting har utviklet kliniske fenotypiske brytningspunkter for FPV/RTV som kan brukes til å tolke resultater fra resistenstester.

Klinisk erfaring

Klinisk erfaring med fosamprenavir "boosted" med ritonavir er hovedsakelig basert på tre åpne studier. En med antiretroviralt naïve pasienter, (studie ESS100732), og én studie ble utført med pasienter som tidligere var blitt behandlet med antiretrovirale midler. Begge disse studiene sammenliknet fosamprenavir/ritonavir med lopinavir/ritonavir.

Antiretroviralt naïve voksne pasienter

I en randomisert åpen studie (ESS100732) med antiretroviralt naïve pasienter viste fosamprenavir (700 mg) med lavdose ritonavir (100 mg) to ganger daglig sammen med fast dosekombinasjon av abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg) én gang daglig en effekt etter 48 uker som er sammenliknbar med lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) to ganger daglig i kombinasjon med abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg én gang daglig).

"Non-inferiority" ble vist mellom fosamprenavir med ritonavir og lopinavir/ritonavir basert på andelen pasienter som hadde plasma HIV-1 RNA nivå <400 kopier/ml etter 48 uker (primært endepunkt). I analysen av tiden til tap av virologisk respons ("Time to loss of virological response", TLOVR) for ITT(E) populasjonen, var andelen pasienter som hadde <400 kopier/ml 73 % (315/434) i gruppen som fikk fosamprenavir med ritonavir, sammenliknet med 71 % (317/444) av pasientene som fikk lopinavir/ritonavir, med et 95 % konfidensintervall av forskjellen på [-4,84 %; 7,05 %].

Effektresultatene per subgruppe er beskrevet i tabellen under.

Tabell 1 Effekteresultater ved uke 48 i studien ESS100732 (Antiretroviralt naïve pasienter)

| | FPV/RTV 700 mg/100 mg to ganger dagli (n= 434) | LPV/RTV 400 mg/100 mg to ganger daglig (n=444) |
|--|---|---|
| ITT-E Populasjon TLOVR analyse | Andel med HIV-1 RNA < 400 kopier/ml | |
| Alle pasienter | 72,5 % | 71,4% |
| Baseline HIV-1 RNA < 100 000 kopier/ml | 69,5 % (n=197) | 69,4% (n=209) |
| Baseline HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopier/ml | 75,1% (n=237) | 73,2% (n=235) |
| | Andel med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml | |
| Alle pasienter | 66% | 65% |
| Baseline HIV-1 RNA < 100 000 kopier/ml | 67% (n=197) | 64% (n=209) |
| Baseline HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopier/ml | 65% (n=237) | 66% (n=235) |
| | Median endring fra baselin i CD4 celler (celler/mikroliter) | |
| ITT-E observert analyse | 176 (n=323) | 191 (n=336) |

Etter fullføring av den 48 uker lange studieperioden var pasienter ved de europeiske og canadiske sentrene valgbare til å delta i en forlengelsesstudie til uke 144. Pasientene beholdt behandlingsregimet som de fikk i den opprinnelige randomiseringen. Kun 22 % av den opprinnelige populasjonen i KLEAN studien ble innrullert i forlengelsesstudien.

Effekteresultatene er beskrevet i tabellen under.

Tabell 2 Effektnesultater ved uke 96 og 144 i ESS100732-forlengelsen (antiretroviralt naive pasienter)

| | FPV/RTV 700 mg/100 mg to ganger daglig (n= 105) | LPV/RTV 400 mg/100 mg to ganger daglig (n=91) |
|---|---|--|
| ITT (Forlengelse) populasjon TLOVR analyse | Andel med HIV-1 RNA < 400 kopier/ml | |
| Uke 96 | 93% | 87% |
| Uke 114 | 83% | 70% |
| | Andel med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml | |
| Uke 96 | 85% | 75% |
| Uke 144 | 73% | 60% |
| ITT (Forlengelse) Observert analyse | Median endring fra baseline i CD4 celler (cells/mikroliter) | |
| Uke 96 | 292 (n=100) | 286 (n=84) |
| Uke 144 | 300 (n=87) | 335 (n=66) |

Voksne pasienter som tidligere har blitt behandlet med antiretrovirale midler

I en randomisert åpen studie (APV30003) av pasienter som tidligere var behandlet med proteasehemmere med virologisk svikt (færre enn eller tilsvarende to proteasehemmere) demonstrerte ikke kombinasjonen av fosamprenavir med ritonavir (700/100 mg to ganger daglig eller 1400/200 mg én gang daglig) "non-inferiority" med lopinavir/ritonavir med hensyn til viral suppressjon målt som gjennomsnittlig areal under kurven minus baseline (Average Area Under the Curve Minus Baseline =AAUCMB) for plasma HIV-1 RNA etter 48 uker (det primære endpunktet). Resultatene var i favør av lopinavir/ritonavir armen, som detaljert overfor.

Alle pasientene i denne studien hadde opplevd behandlingssvikt med et tidligere proteasehemmer regime (definert som plasma HIV-1 RNA som aldri kom under 1000 kopier/ml etter minst 12 uker med sammenhengende behandling, eller initial suppressjon av HIV-1 RNA som senere gikk tilbake til ≥ 1000 kopier/ml). Imidlertid, fikk bare 65 % av pasientene et proteasehemmerbasert regime ved studiestart.

Populasjonen som deltok bestod hovedsakelig av pasienter som tidligere var blitt moderat behandlet med antiretrovirale midler. De mediane varighetene av tidligere eksponering for nukleoside reverstranskriptasehemmere (NRTI) var 257 uker for pasienter som fikk fosamprenavir med ritonavir to ganger daglig (79 % hadde ≥ 3 foregående nukleoside reverstranskriptasehemmere(NRTI)) og 210 uker for pasienter som fikk lopinavir/ritonavir (64 % hadde ≥ 3 foregående nukleoside reverstranskriptasehemmere (NRTI)). De mediane varighetene av tidligere eksponering for proteasehemmere var 149 uker for pasienter som fikk fosamprenavir med ritonavir to ganger daglig (49 % fikk ≥ 2 foregående proteasehemmere (PI)) og 130 uker for pasienter som fikk lopinavir/ritonavir (40 % fikk ≥ 2 foregående proteasehemmere (PI)).

Den gjennomsnittlige AAUCMBs (\log_{10} c/ml) i ITT (E) populasjonen (observert analyse) etter 48 uker (primært endepunkt) og andre effektnesultater per subgruppe er beskrevet i tabellen nedenfor:

Tabell 3 Effekteresultater ved uke 48 i APV30003 ITT(E) populasjonen (pasienter som tidligere har fått antiretroviral behandling)

| | FPV/RTV to ganger daglig (N=107) | LPV/RTV to ganger daglig (N=103) |
|--|---|---|
| AAUCMB Observert analyse | Gjennomsnitt (n) | Gjennomsnitt (n) |
| Alle pasienter | -1,53 (105) | -1,76 (103) |
| 1000 – 10 000 kopier/ml | 1,53 (41) | -1,43 (43) |
| >10 000 – 100 000 kopier/ml | -1,59 (45) | -1,81 (46) |
| >100 000 kopier/ml | -1,38 (19) | -2,61 (14) |
| FPV/RTV to ganger daglig vs. LPV/RTV BID | AAUCMB Gjennomsnittlig differanse (97,5% KI) | |
| Alle pasienter | 0,244 (-0,047; 0,536) | |
| 1000 – 10 000 kopier/ml | -0,104 (-0,550; 0,342) | |
| >10 000 – 100 000 kopier/ml | 0,216 (-0,213; 0,664) | |
| >100 000 kopier/ml | 1,232 (0,512; 1,952) | |
| AAUCMB observert analyse | Gjennomsnitt (n) | Gjennomsnitt (n) |
| Alle pasienter | -1,53 (105) | -1,76 (103) |
| CD4-tall < 50 | -1,28 (7) | -2,45 (8) |
| CD4-tall ≥ 50 | -1,55 (98) | -1,70 (95) |
| CD4-tall < 200 | -1,68 (32) | -2,07 (38) |
| CD4-tall ≥ 200 | -1,46 (73) | -1,58 (65) |
| GSS to OBT¹ 0 | -1,42 (8) | -1,91 (4) |
| GSS to OBT¹ 1 | -1,30 (35) | -1,59 (23) |
| GSS to OBT¹ ≥ 2 | -1,68 (62) | -1,80 (76) |
| Alle pasienter, RD=F Analyse² | n (%) | n(%) |
| Pasienter (%) med plasma HIV-1 RNA < 50 kopier/ml | 49 (46%) | 52 (50%) |
| Pasienter (%) med plasma HIV-1 RNA < 400 kopier/ml | 62 (58%) | 63 (61%) |
| Pasienter med > 1 log₁₀ endring fra | 62 (58%) | 71 (69%) |

| | | |
|---|------------|------------|
| baseline i plasma HIV-1 RNA | | |
| Endring fra baseline i CD4 celler (cells/mikroliter) | median (n) | median (n) |
| Alle pasienter | 81 (79) | 91 (85) |

¹GSS to OBT: Genotypic Sensitivity Score to Optimised Background. GSS ble utledet ved å bruke ANRS 2007 guidelines.

²RD=F: “Rebound or discontinuation” erlik “failure” analyse som er ekvivalent med TLOVR.

FPV/RTV – Fosamprenavir med ritonavir

LPV/RTV – Lopinavir / ritonavir

Tabell 4 AAUCMB ved uke 48 ved genotypisk sensitivitetsscore i OBT og baseline resistens overfor FPV/RTV

| | Uke 48 AAUCMB (n) | | |
|-----------------------|----------------------|--|---|
| | Alle pasienter | Følsom overfor FPV/RTV < 4 musjoner fra score | Resistent overfor FPV/RTV ≥ 4 musjoner fra 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 pasienter | -1,53 (105) | -1,65 (89) | -0,85 (16) |

Det er utilstrekkelig med data til å kunne anbefale bruken av fosamprenavir med ritonavir til pasienter som tidligere har blitt omfattende behandlet med proteasehemmer.

Barn og ungdommer over 6 år

Fosamprenavir tablett og mikstur med ritonavir i kombinasjon med nukleosid reverstranskriptasehemmere (NRTI) har blitt evaluert hos barn og ungdommer som tidligere ikke har blitt behandlet med proteasehemmer (naïve pasienter), og hos barn og ungdommer som tidligere har blitt behandlet med proteasehemmer. Fordelen hos denne aldersgruppen har hovedsakelig blitt hentet fra studien APV29005, en åpen studie over 48 uker som evaluerer de farmakokinetiske profilene, sikkerheten og antiviral aktivitet til fosamprenavir med ritonavir administrert to ganger daglig til pasienter fra 2 til 18 år som tidligere ikke har blitt behandlet med HIV 1-proteasehemmer, og pasienter som tidligere har blitt behandlet med HIV 1-proteasehemmer. Resultater gjennom 48 uker med behandling er angitt nedenfor.

APV29005 inkluderte 30 pasienter i alderen 6 til 11 år (der flesteparten ble behandlet med fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg to ganger daglig eller tablettregimet for voksne), og 40 pasienter i alderen 12 til 18 år (der flesteparten ble behandlet med tablettregimet for voksne).

Tabell 5 Baseline karakteristikker og effektresultater ved Uke 48 i APV29005 IIT(E) populasjonen

| | Pasienter i alderen 6 til 11 år N=30 | Pasienter i alderen 12 til 18 år N=40 |
|--|--|---|
| Baseline karakteristikker | | |
| ART/PI status, n (%) | | |
| ART-naïve | 2 (7) | 14 (35) |
| ART-erfarne, PI-naïve | 8 (27) | 12 (30) |
| PI-erfarne | 20 (67) | 14 (35) |
| Median varighet av tidligere eksponering for ART, uker | | |
| NRTI | 386 | 409 |
| PI | 253 | 209 |
| Median plasma HIV-1 RNA log ₁₀ kopier/ml | 4,6 (n=29) | 4,7 |
| >100 000 kopier/ml, n (%) | 9 (31) | 13 (33) |
| Median CD4 celler/μl | 470 | 250 |
| CD4 tall < 350 celler/μl, n (%) | 10 (33) | 27 (68) |
| Effekt resultater | | |
| Pasienter med plasma HIV-1 RNA <400 kopier/ml, Snapshot analyse | 16 (53%) | 25 (63%) |
| Median endring fra baseline i CD4 celler (celler/μl), observasjons analyse | 210 (n=21) | 140 (n=35) |

Disse dataene ble ytterligere bekreftet ved den støttende studien APV20003; imidlertid ble det brukt et annet doseringsregime enn det som ble benyttet i studien APV29005.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter oral administrasjon, blir fosamprenavir raskt og nesten fullstendig hydrolysert til amprenavir og uorganisk fosfat før det når den systemiske sirkulasjonen. Omdannelsen av fosamprenavir til amprenavir ser hovedsakelig ut til å forekomme i tarmepitelet.

De farmakokinetiske egenskapene til amprenavir som følger etter samtidig administrasjon av Telzir med ritonavir har blitt evaluert hos friske voksne og hos HIV-infiserte pasienter. Ingen vesentlig forskjell ble observert mellom disse to gruppene.

Telzir formuleringene tablett og mikstur, begge gitt fastende, supplerte ekvivalente plasma amprenavir AUC_∞ verdier, og Telzir mikstur ga en 14 % høyere plasma amprenavir C_{max} sammenliknet med tablett formuleringen. Imidlertid, kunne ikke bioekvivalens demonstreres når miksturen ble gitt samtidig med mat. Derfor skal voksne pasienter ta Telzir mikstur **uten mat** og på tom mage (se pkt. 4.2).

Absorpsjon

Etter administrasjon av enkeltdoser fosamprenavir, blir maksimum plasmakonsentrasjoner av amprenavir observert omtrent 2 timer etter administrasjon. Fosamprenavir AUC verdier er generelt mindre enn 1 % av de observert for amprenavir. Den absolutte biotilgjengeligheten av fosamprenavir hos mennesker har ikke blitt etablert.

Etter gjentatt dosering av ekvivalente doser fosamprenavir og amprenavir, ble det observert sammenliknbare amprenavir AUC verdier; imidlertid, var C_{max} verdier omtrent 30 % lavere og C_{min} verdier omtrent 28 % høyere med fosamprenavir.

Administrering av ritonavir sammen med fosamprenavir øker amprenavir plasma AUC med omtrent 2 ganger og plasma C_{τ,ss} med 4 til 6 ganger sammenliknet med verdier for fosamprenavir administrert

alene.

Etter gjentatt dosering av fosamprenavir 700 mg med ritonavir 100 mg to ganger daglig, ble amprenavir raskt absorbert med en geometrisk gjennomsnittlig (95 % CI) steady state maksimal plasma amprenavir konsentrasjon (C_{max}) på 6,08 (5,38-6,86) $\mu\text{g/ml}$ etter omtrent 1,5 (0,75-5,0) timer etter dosering (t_{max}). Den gjennomsnittlige steady state plasma amprenavir konsentrasjonen rett før neste dose ble gitt (C_{min}) var 2,12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/ml}$ og $AUC_{0-\tau}$ var 39,6 (34,5-45,3) $\text{t}\cdot\mu\text{g/ml}$.

Når fosamprenavir miksturformuleringen ble gitt med et fettrikt måltid (967 kcal, 67 gram fett, 33 gram proteiner, 58 gram karbohydrater) ble amprenavir $AUC(0-\infty)$ i plasma redusert med 28 % og C_{maks} med 46 % og T_{maks} forsinket med 0,72 timer. For voksne pasienter bør fosamprenavir mikstur tas **uten** mat og på tom mage. Til barn og ungdommer bør fosamprenavir mikstur tas **med** mat. Doseringsanbefalingene til denne pasientgruppen tar derfor hensyn til den observerte effekten av mat (se pkt. 4,2),

Samtidig inntak av amprenavir med grapefruktjuice ble ikke assosiert med klinisk signifikante endringer i farmakokinetikken til amprenavir i plasma.

Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet av amprenavir som følger etter administrasjon av Telzir er omtrent 430 l (6 l/kg, forutsatt en kroppsvekt på 70 kg), som antyder et stort distribusjonsvolum der amprenavir penetrerer fritt til vev utenfor den systemiske sirkulasjon. Denne verdien reduseres med omtrent 40 % når Telzir gis samtidig med ritonavir, mest sannsynlig på grunn av en økning i amprenavirs biotilgjengelighet.

I *in vitro* studier, er proteinbindingen av amprenavir omtrent 90 %. Det bindes til alfa-1-syre glykoprotein (AAG) og albumin, men har en høyere affinitet for AAG. Konsentrasjoner av AAG har blitt vist å avta under den antiretrovirale behandlingen. Denne endringen vil nedsette den totale konsentrasjonen av virkestoffet i plasma, imidlertid vil mengden ubundet amprenavir, som er den aktive delen, mest sannsynlig være uforandret.

CSF penetrasjon av amprenavir er ubetydelig hos mennesker. Amprenavir ser ut til å gå over i sæd, sædkonsentrasjon rett før neste dose blir gitt er lavere enn plasmakonsentrasjoner. Metabolisme

Biotransformasjon

Etter oral administrasjon blir fosamprenavir raskt og nesten fullstendig hydrolysert til amprenavir og uorganisk fosfat idet det absorberes gjennom tarmepitelet. Amprenavir blir hovedsakelig metabolisert i lever med mindre enn 1 % som utskilles uforandret i urinen. Metabolismeveien er hovedsakelig via cytokrom P450 3A4 enzymet. Amprenavirs metabolisme hemmes av ritonavir, ved hemming av CYP3A4, som resulterer i økte plasmakonsentrasjoner av amprenavir. Amprenavir er i tillegg også en hemmer av CYP3A4 enzymet, men i mindre grad enn ritonavir. Derfor, må legemidler som er induktorer, hemmere eller substrater for CYP3A4 brukes med forsiktighet når de gis samtidig med Telzir med ritonavir (se pkt. 4.3 og 4.5).

Eliminasjon

Etter administrasjon av Telzir, er halveringstiden av amprenavir 7,7 timer. Når Telzir blir gitt samtidig med ritonavir, er halveringstiden for amprenavir økt til 15 – 23 timer.

Eliminasjonen av amprenavir skjer hovedsakelig via metabolisme i lever med mindre enn 1 % som utskilles uforandret i urinen, og amprenavir er ikke detekterbart i faeces. Av dosen amprenavir som blir administrert, utgjør metabolitter i urinen omtrent 14 %, og i faeces omtrent 75 %.

Spesielle populasjoner

Barn og ungdommer

I en klinisk studie av farmakokinetikken til fosamprenavir hos ungdommer fikk 8 personer i alderen 12 til 18 år standarddoseringen av fosamprenavir tabletter til voksne på 700 mg to ganger daglig (med ritonavir 100 mg to ganger daglig). Sammenliknet med den historiske voksne populasjonen som fikk fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg to ganger daglig, hadde personer i alderen 12 til 18 år 20 % lavere plasma APV AUC(0-24), 23 % lavere C_{maks} , og 20 % lavere C_{min} verdier. Barn 6 til 11 år (n=9) som fikk fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg to ganger daglig hadde 26 % høyere AUC(0-24) og liknende C_{maks} og C_{min} verdier når sammenliknet med den historiske voksne populasjonen som fikk fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg to ganger daglig.

APV20002 er en 48 ukers åpen fase II-studie designet for å evaluere farmakokinetikken, sikkerheten, toleransen og antiviral aktivitet til fosamprenavir med og uten ritonavir hos barn fra 4 uker til < 2 år. Sammenliknet med den historiske voksne populasjonen som fikk fosamprenavir med ritonavir 700 mg/100 mg to ganger daglig, viste en gruppe på 5 barn i alderen 6 til < 24-måneder som fikk fosamprenavir/ritonavir 45/7 mg/kg to ganger daglig at til tross for en omtrentlig 5-ganger økning i doser av fosamprenavir og ritonavir på mg/kg basis var plasma amprenavir AUC(0- τ) omtrent 48 % lavere, C_{maks} 26 % lavere, og C_{τ} 29 % lavere hos barna. Ingen doseringsanbefalinger kan gis for de svært unge (barn < 2 år) og Telzir med ritonavir er ikke anbefalt til denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

Eldre

Farmakokinetikken til fosamprenavir i kombinasjon med ritonavir har ikke blitt studert hos pasienter over 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt studert spesielt. Mindre enn 1 % av terapeutisk dose av amprenavir blir utskilt uforandret i urinen. Renal clearance av ritonavir er også ubetydelig; derfor vil innvirkningen av nedsatt nyrefunksjon på eliminasjonen av amprenavir og ritonavir være minimal.

Nedsatt leverfunksjon

Fosamprenavir omdannes hos mennesker til amprenavir. Den hovedsakelige eliminasjonsveien for amprenavir og ritonavir er metabolisme i lever.

Farmakokinetikken til amprenavir i plasma ble evaluert i en 14 dagers studie med gjentatt dosering hos HIV-1 infiserte voksne med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon som fikk fosamprenavir med ritonavir, sammenliknet med passende kontrollpersoner med normal leverfunksjon.

Hos personer med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score på 5-6) ga doseringsregimet med fosamprenavir 700 mg to ganger daglig med en redusert doseringsfrekvens av ritonavir 100 mg én gang daglig lett forhøyet plasma-amprenavir C_{maks} (17 %), lett forhøyet plasma-amprenavir AUC(0-12)(22 %), liknende totale amprenavir C₁₂-verdier i plasma og omtrent 117 % høyere ubundet amprenavir C₁₂-verdier i plasma sammenliknet med personer med normal leverfunksjon som fikk standardregimet fosamprenavir/ritonavir 700mg/100 mg to ganger daglig.

Hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score på 7-9) forventes en redusert dose av fosamprenavir 450 mg to ganger daglig med en redusert doseringsfrekvens av ritonavir 100 mg én gang daglig å gi liknende plasma-amprenavir C_{maks} og AUC(0-12), men omtrent 35 % lavere totale amprenavir C₁₂-verdier i plasma og omtrent 88 % høyere ubundet amprenavir C₁₂-verdier i plasma enn hos personer med normal leverfunksjon som fikk standardregimet fosamprenavir med ritonavir 700mg/100 mg to ganger daglig. Den antatte eksponeringen er basert på ekstrapolering av dataene som er observert etter administrasjon av 300 mg fosamprenavir to ganger daglig sammen med 100 mg

ritonavir en gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon.

Hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score på 10-13) ga en redusert dose av fosamprenavir 300 mg to ganger daglig med en redusert doseringsfrekvens av ritonavir 100 mg én gang daglig 19 % lavere plasma-amprenavir C_{maks} , 23 % lavere AUC (0-12) og 38 % lavere C12 verdier, men lik ubunden plasma-amprenavir C12 verdier sammenliknet med personer med normal leverfunksjon som fikk standardregimet fosamprenavir med ritonavir 700 mg/100 mg to ganger daglig. Til tross for redusert dosefrekvens av ritonavir, hadde personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon 64 % høyere ritonavir C_{maks} , 40 % høyere ritonavir AUC(0-24), og 38 % høyere ritonavir C12 verdier sammenliknet med personer med normal leverfunksjon som fikk standardregimet fosamprenavir med ritonavir 700 mg/100 mg to ganger daglig.

Fosamprenavir med ritonavir ble vanligvis tolerert godt hos personer med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, og disse regimene hadde liknende bivirkningsprofil og klinisk laboratorieprofil som tidligere studier av HIV-1 infiserte personer med normal leverfunksjon.

Graviditet

Amprenavir (APV) farmakokinetikk ble studert hos gravide kvinner som fikk FPV/RTV 700/100 mg to ganger daglig under andre trimester (n=6) eller tredje trimester (n=9) og postpartum. APV-eksponering var 25-35 % lavere under graviditet. APV geometrisk gjennomsnitt (95 % CI) og C_{tau}-verdier var henholdsvis 1,31 (0,97, 1,77), 1,34 (0,95, 1,89), og 2,03 (1,46, 2,83) mikrog/ml for andre trimester, tredje trimester, og postpartum, og innen variasjonsbredde av verdier hos ikke-gravide pasienter på de samme regimene som inneholdt FPV/RTV.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet var liknende som for amprenavir og forekom ved plasmaeksponeringsnivå av amprenavir lavere enn human eksponering etter behandling med fosamprenavir i kombinasjon med ritonavir ved den anbefalte dose.

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos voksne rotter og hunder, viste fosamprenavir gastrointestinale forstyrrelser (salivasjon, oppkast og bløt til vandig avføring), og leverforandringer (økt levervekt, forhøyet aktivitet av leverenzymmer i serum og mikroskopiske endringer, inkludert nekrose av hepatocytter). Toksisitet ble ikke forverret når unge dyr ble behandlet sammenliknet med voksne dyr, men dataene indikerte en brattere doserespons.

I reproduksjonstoksiske studier med fosamprenavir i rotter, ble ikke fertilitet påvirket hos hannkjønn. Ved høy dose ble det hos hunnkjønn påvist, en reduksjon i livmorvekt (0-16 %) sannsynligvis grunnet en reduksjon i antall ovarie corpora lutea og implantasjoner. Hos drektige rotter og kaniner var det ingen omfattende effekter på embryo-føtal utvikling. Imidlertid, økte antall aborter. Hos kaniner, var den systemiske eksponeringen ved høydose nivået bare 0,3 ganger human eksponering ved den maksimale kliniske dosen, og følgelig har ikke utviklingstoksisiteten av fosamprenavir blitt fullstendig fastslått. Hos rotter eksponert pre- og postnalt for fosamprenavir, viste avkom nedsatt fysisk og funksjonell utvikling og redusert vekst. Antall avkom som overlevde ble redusert. I tillegg, ble det sett nedgang i antall implantasjonssteder per kull og en forlengelse av drektighetsperioden når avkommene ble modne og parret seg.

Fosamprenavir var ikke mutagent eller gentoksisisk i en rekke standard *in vitro* og *in vivo* tester. I langtidskarsinogenitetsstudier med fosamprenavir hos mus og rotter, ble det sett økninger i hepatocellulære adenomer og hepatocellulære karsinomer hos mus ved eksponeringsnivå ekvivalent med 0,1 til 0,3 ganger de hos mennesker som ble gitt fosamprenavir 700 mg med ritonavir 100 mg to ganger daglig. Det ble også sett økninger i hepatocellulære adenomer og adenomer i tyreoidas follikkelceller hos rotter ved eksponeringsnivå ekvivalent med 0,3 til 0,6 ganger de hos mennesker som ble gitt fosamprenavir 700 mg med ritonavir 100 mg to ganger daglig. Det er uvisst om de hepatocellulære funnene i gnagerne har betydning for mennesker; det er imidlertid

ingen bevis, verken fra kliniske studier eller markedsføring, som tyder på at disse funnene er av klinisk betydning. Studier med gjentatt dosering av fosamprenavir i rotter viste effekter i overensstemmelse med induksjon av leverenzymmer, hvilket predisponerer rotter for tyreoidale neoplasmer. Det tumorfremkallende potensialet for tyreoida antas å være artsspesifikt. Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke kjent. Kun hos rotter var det en økning i interstitialcellehyperplasi hos hannkjønn ved eksponeringsnivå ekvivalent med 0,5 ganger de hos mennesker, og en økning i adenokarsinom i livmorslimhinnen hos hunnkjønn ved eksponeringsnivå ekvivalent med 1,1 ganger de hos mennesker. Forekomsten av funn i livmorslimhinnen var noe økt i kontroller som ble gjennomført parallellt, men innenfor basisområdet for hunnrotter. Betydningen av adenokarsinomen i livmorslimhinnen for mennesker er uvisst; det er imidlertid ingen bevis, verken fra kliniske studier eller markedsføring, som tyder på at disse funnene er av klinisk betydning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hypromellose
Sukralose
Propylenglykol
Metylparahydroksibenzoat (E218)
Propylparahydroksibenzoat (E216)
Polysorbat 80
Kalsiumkloriddihydrat
Kunstig drue tyggegummismakstoff
Naturlig peppermynte smaksstoff
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år
Åpnet flaske er holdbar i 28 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Må ikke fryses

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE flasker med barnesikker polypropylen lukkeanordning. Inneholder 225 ml mikstur. Pakningen inneholder også et adapter av polyetylen til sprøyten og en 10 ml oral doseringssprøyte, bestående av en polypropylensylinder (med målestrek per ml) og et stempel av polyetylen.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62

3705 LZ Zeist
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/282/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. juli 2004

Dato for siste fornyelse: 15. mai 2009

10. OPPDATERINGSDATO:

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Tabletter, filmdrasjerte:

Glaxo Wellcome Operations, Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG 12 ODJ, Storbritannia

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

Mikstur, suspensjon:

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

eller

Glaxo Operations UK Ltd (handler som GlaxoWellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, Co. Durham DL12 8DT, Storbritannia

eller

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i URD-listen (Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83 og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Telzir 700 mg filmdrasjerte tabletter
Fosamprenavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 700 mg fosamprenavir som kalsiumfosamprenavir (tilsvarende omtrent 600 mg amprenavir)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/282/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

telzir 700 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:



OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

FLASKE ETIKETT FOR TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Telzir 700 mg filmdrasjerte tabletter
Fosamprenavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 700 mg fosamprenavir som kalsiumfosamprenavir (tilsvarende omtrent 600 mg amprenavir)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/282/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kun relevant for ytterkartong

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR MIKSTUR

1. LEGEMIDLETS NAVN

Telzir 50 mg/ml mikstur, suspensjon
Fosamprenavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur inneholder 50 mg fosamprenavir som kalsiumfosamprenavir (tilsvarende omtrent 43 mg amprenavir)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette produktet inneholder også konserveringsmidler:
metylparahydroksybenzoat (E218) og propylparahydroksybenzoat (E216), se pakningsvedlegg for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flaske med 225 ml mikstur, suspensjon

En 10 ml graduert doseringssprøyte og adapter er også vedlagt i pakningen.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

Rist flasken kraftig før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Åpnet flaske er holdbar i 28 dager

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke fryses

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/282/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

telzir 50 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:



OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

FLASKE ETIKETT FOR MIKSTUR

1. LEGEMIDLETS NAVN

Telzir 50 mg/ml mikstur, suspensjon
Fosamprenavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml mikstur inneholder 50 mg fosamprenavir som kalsiumfosamprenavir (tilsvarende omtrent 43 mg amprenavir)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette produktet inneholder også konserveringsmidler:
metylparahydroksybenzoat (E218) og propylparahydroksybenzoat (E216), se pakningsvedlegg for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

225 ml mikstur, suspensjon

En 10 ml graduert doseringsprøyte og adapter er også vedlagt pakningen.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk

Rist flasken kraftig før bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Åpnet flaske er holdbar i 28 dager

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke fryses

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/282/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Kun relevant for ytterkartong

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Telzir 700 mg filmdrasjerte tabletter fosamprenavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- **Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.**

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Telzir er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Telzir
3. Hvordan du bruker Telzir
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Telzir
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Telzir er og hva det brukes mot

Telzir brukes for å behandle HIV (humant immunsvikt virus) infeksjon.

Telzir er et antiretroviralt legemiddel. Det tas samtidig med lave doser av et annet legemiddel, ritonavir, som forhøyer nivået av Telzir i blodet. Telzir tilhører en gruppe antiretrovirale legemidler som kalles *proteasehemmere*. Protease er et enzym som produseres av HIV, og som gjør at viruset kan formere seg i hvite blodceller (*CD4 celler*) i blodet. Ved å hindre at protease virker, stanser Telzir HIV fra å formere seg og infisere flere CD4 celler.

Telzir med lave doser av ritonavir brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (kombinasjonsbehandling) for å behandle voksne, ungdommer og barn fra 6 år og oppover som er infisert med HIV.

HIV kan bli resistent overfor legemidler mot HIV. For å unngå at dette forekommer og for å hindre at sykdommen forverres, er det svært viktig at du fortsetter å ta alle legemidlene dine nøyaktig slik legen har forskrevet.

Telzir vil ikke hindre at du kan overføre HIV. HIV-infeksjon spres ved seksuell kontakt med noen som har infeksjonen, eller ved overføring av infisert blod (for eksempel ved å dele nåler).

2. Hva du må vite før du bruker Telzir

Telzir skal tas i kombinasjon med lave doser av ritonavir, og andre antiretrovirale legemidler.

Det er derfor viktig at du nøye leser pakningsvedlegget som er vedlagt disse legemidlene. Rådfør deg med legen din eller apoteket hvis du har ytterligere spørsmål om ritonavir, eller noen av de andre legemidlene som er forskrevet.

Bruk ikke Telzir:

- **hvis du er allergisk** overfor fosamprenavir, amprenavir eller ett av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6), eller overfor ritonavir.
- **hvis du tar noen av disse legemidlene:**
 - alfuzosin (brukt til å behandle **et prostata problem**)

- astemizol eller terfenadin (vanligvis brukt for å behandle symptomer på **allergi** - disse legemidlene kan være tilgjengelige reseptfritt)
- pimozid (brukt for å behandle **schizofreni**)
- kvetiapin (brukt for å behandle **schizofreni, bipolare lidelser** og **depressive episoder**)
- cisaprid (brukt for å lette **fordøyelsesproblemer**)
- ergotderivater (brukt for å behandle **hodepine**)
- rifampicin (brukt for å behandle **tuberkulose**)
- amiodaron, kinidin, flekainid og propafenon (**hjertemedisiner**)
- bepridil (brukt for å behandle **høyt blodtrykk**)
- midazolam eller triazolam inntatt gjennom munnen (brukt til å behandle **angst**)
- produkter som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*)
- lovastatin eller simvastatin (brukt for å senke **kolesterol**)
- sildenafil dersom brukt til å behandle **pulmonal arteriell hypertensjon**, (en tilstand som påvirker blodårene til lungene dine)
- paritaprevir (brukt til å behandle hepatitt C-virusinfeksjon)

→Rådfør deg med legen din dersom noe av dette gjelder deg.

Vis forsiktighet ved bruk av Telzir

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Telzir:

- **Om du har en kjent allergi overfor legemidler som inneholder sulfonamider.** Du kan også være allergisk overfor Telzir.
- **Om du har leversykdom.** Legen din kan redusere dosen av Telzir og ritonavir basert på omfanget av leverskaden. Du vil bli fulgt opp nøye mens du tar Telzir. Om leversykdommen forverres er det mulig at du må slutte å ta Telzir for en periode, eller permanent. Personer med hepatitt B eller C som tar kombinasjonsbehandling har økt risiko for å få alvorlige leverproblemer.
- **Om du har hemofili.** Økt blødningstendens kan forekomme mens du tar proteasehemmere (slik som Telzir). Årsaken til dette er ukjent. Det kan være du trenger ekstra faktor VIII for å kontrollere blødninger.
- **Om du har diabetes.** Hos noen pasienter som tar antiretrovirale legemidler, inkludert proteasehemmere, har det vært rapportert økt mengde sukker i blodet og forverring av diabetes. I tillegg har noen personer blitt diabetikere mens de tok disse legemidlene.
- Om du tar noen andre legemidler. Se avsnitt "Andre legemidler og Telzir".

→Rådfør deg med legen din dersom noe av dette gjelder deg. Du vil ha behov for ekstra oppfølging, inkludert blodprøver, mens du tar legemidlet.

Legen din vil følge opp ditt glukosenivå i blodet før og i løpet av behandlingen med Telzir.

Vær oppmerksom på viktige symptomer

Noen personer som tar legemidler mot HIV-infeksjon utvikler andre lidelser, som kan være alvorlige. Disse inkluderer:

- Oppblussing av gamle infeksjoner
- Forandring i din kroppsform
- Problemer med dine ben

Du må vite om viktige tegn og symptomer som du må være oppmerksom på mens du tar Telzir.

Vennligst les informasjonen under "Andre bivirkninger av kombinasjonsbehandling for HIV" i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget. Om du har noen spørsmål om denne informasjonen eller rådet som er gitt:

→Rådfør deg med legen din.

Du kan få et hudutslett. Du kan imidlertid fortsette å ta Telzir. Utslettet kan behandles med antihistaminer. I sjeldne tilfeller kan hudutslettet være av omfattende og alvorlig karakter (*Stevens-Johnson syndrom*). Hvis dette forekommer må du omgående slutte å ta Telzir, og du må aldri ta det igjen.

Beskytt andre personer. Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette

legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Andre legemidler og Telzir

Fortell legen din eller apoteket om du tar andre legemidler eller nylig har brukt andre legemidler – dette inkluderer naturlegemidler og andre reseptfrie legemidler. Legen din vil avgjøre om du kan ta disse legemidlene sammen med Telzir og ritonavir. Dette er **svært viktig**, siden Telzir eller ritonavir kan forsterke eller svekke effekten av andre legemidler. Dette kan av og til få alvorlige medisinske konsekvenser.

Det er noen legemidler som ikke må tas sammen med Telzir. Du må sjekke listen over legemidler under "Bruk ikke Telzir" i begynnelsen av avsnitt 2 i dette pakningsvedlegget.

Følgende legemidler er ikke anbefalt med Telzir/ritonavir:

- doser av ketokonazol og itrakonazol som er større enn 200 mg per dag (brukt for å behandle **soppinfeksjoner**)
- doser av rifabutin som er større enn 150 mg annenhver dag (et **antibiotikum**)
- lidokain gitt som injeksjon
- halofantrin (brukt for å behandle **malaria**)
- sildenafil, vardenafil eller tadalafil (brukt for å behandle **erektile dysfunksjon**)
- doser av atorvastatin som er større enn 20 mg per dag (brukt for å senke **kolesterol**)
- flutikasonpropionat og liknende legemidler som brukes for å behandle **astma**, med mindre det er vurdert som nødvendig. I dette tilfellet er nøye oppfølging påkrevet.
- lopinavir/ritonavir i kombinasjon (brukt til å behandle **HIV-infeksjon**)
- raltegravir (brukt til å behandle **HIV-infeksjon**)
- telaprevir, boceprevir, simeprevir, daklatasvir (brukt til å behandle **hepatitt C-virusinfeksjon**)
- maraviroc (brukt til å behandle **HIV-infeksjon**)

Du vil følges opp nøye hvis du tar disse legemidlene sammen med Telzir/ritonavir:

- atorvastatin opptil 20 mg per dag (brukt for å senke **kolesterol**)
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (brukt for å behandle **epilepsi**)
- cyklosporin, rapamycin, takrolimus (brukt for å undertrykke **immunforsvaret**)
- dolutegravir (brukt for å behandle **HIV-infeksjon**)
- desipramin, nortriptylin, paroksetin og liknende legemidler (brukt for å behandle **depresjon**)
- warfarin og andre legemidler som **hindrer at blodet koagulerer**
- injiserbar midazolam (brukt til å behandle **angst**)
- klaritromycin, erytromycin (et **antibiotikum**)
- metadon (et **heroinsubstitutt**)

Din dose av Telzir kan behøve å endres dersom du tar

- etravirin (brukt til å behandle HIV-infeksjon)

Hormonell prevensjon

Bruk av Telzir og ritonavir samtidig med p-pillen kan skade leveren, og kan hindre at prevensjonsmidlet (p-pillen) virker som det skal.

→ **Bruk en alternativ ikke-hormonell form for prevensjon som for eksempel et kondom.**

Ingen studier har blitt gjennomført vedrørende bruken av Telzir/ritonavir sammen med andre hormonbehandling, slik som hormonell substitusjonsbehandling (HRT).

Graviditet

Hvis du er gravid, tror at du kan være gravid eller om du planlegger å bli gravid:

→ **Rådfør deg med legen din eller apotek før du tar dette legemidlet.**

Amming

HIV-positive kvinner må ikke amme, fordi HIV-infeksjon kan overføres til barnet i morsmelk. Det er ikke kjent om innholdsstoffene i Telzir også kan skilles ut i morsmelk. Hvis du ammer, eller du

vurderer å amme:

→ **Rådfør deg med legen din umiddelbart.**

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan bli svimmel av Telzir, og du kan få andre bivirkninger som gjør deg mindre årvåken.

→ **Ikke kjør bil eller bruk maskiner** med mindre du føler deg bra.

Ha regelmessig kontakt med legen din

Telzir hjelper til med å kontrollere helsetilstanden din, men kurerer ikke HIV-infeksjon. Du må fortsette å ta legemidlet hver dag for å hindre at sykdommen forverres. Du kan fremdeles utvikle andre infeksjoner og sykdommer knyttet til HIV-infeksjon.

→ **Ha regelmessig kontakt med legen din, og ikke slutt å ta Telzir** uten å ha rådført deg med legen din først.

3. Hvordan du bruker Telzir

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Det er svært viktig at du tar hele den daglige dosen av Telzir og ritonavir som legen har forskrevet. **Du må ikke ta mer** enn den anbefalte dosen. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Svelg tablettene hele, med vann eller annen drikke. Telzir tabletter kan tas med eller uten mat. Telzir er også tilgjengelig som en flytende formulering (mikstur) for personer som ikke kan svelge tabletter. (Les pakningsvedlegget for Telzir mikstur for informasjon om den skal tas med eller uten mat.)

Voksne

Den anbefalte dosen er **én 700 mg Telzir tablett to ganger daglig** med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

Barn fra 6 år som veier minst 39 kg

Barn kan ta voksen tablettdose som er **én 700 mg Telzir tablett to ganger daglig** med ritonavir 100 mg to ganger daglig hvis de kan svelge tablettene hele.

Barn fra 6 år som veier mindre enn 39 kg

Bruk Telzir mikstur.

Voksne med leversykdom

Hvis du har mild leversykdom, er dosen **én Telzir tablett (700 mg) to ganger daglig** med 100 mg ritonavir **kun én gang daglig**. Hvis du har moderat eller alvorlig leversykdom må dosen Telzir reduseres. Denne dosejusteringen kan ikke oppnås med Telzir tabletter. Du må bruke Telzir mikstur.

Dersom du tar for mye av Telzir

Hvis du har tatt mer enn forskrevet dose av Telzir:

→ **Kontakt legen din eller apoteket omgående for råd.**

Dersom du har glemt å ta Telzir

Hvis du glemmer å ta en dose av Telzir, ta den så snart du husker det og fortsett deretter behandlingen som før. **Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.**

Ikke avbryt behandling med Telzir uten råd fra lege

Ta Telzir så lenge legen din anbefaler det. Du må ikke slutte med mindre legen din anbefaler deg å gjøre det.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Ved behandling av HIV kan det være vanskelig å avgjøre om bivirkninger skyldes Telzir, andre legemidler som tas samtidig eller selve HIV-sykdommen. Det er derfor svært viktig at du **informerer legen din om alle endringer i din helsetilstand.**

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan ses hos **flere enn 1 av 10 personer:**

- Diaré
- Økning i kolesterol (en type fett i blodet).

Vanlige bivirkninger

Disse kan ses hos **opptil 1 av 10 personer:**

- Økning i triglyserider (en type fett i blodet).
- Kvalme, oppkast, magesmerter, løs avføring
- Hudutslett (rødhet, hevelse eller kløe) – om hudutslettet er alvorlig er det mulig at du må slutte å ta dette legemidlet
- Hodepine, svimmelhet
- Utmattelse
- Økning av enzymer som produseres i leveren som kalles *transaminaser*, økning av et enzym som produseres i bukspyttkjertelen som kalles *lipase*
- Prikking eller nummenhet rundt lepper og munn

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan ses hos **opptil 1 av 100 personer:**

- Opphovning av ansiktet, lepper og tunge (*angioødem*)

Sjeldne bivirkninger

Disse kan ses hos **opptil 1 av 1000 personer:**

- En alvorlig eller livstruende hudreaksjon (*Stevens-Johnsons syndrom*)

Du kan få muskelproblemer

Det er rapportert muskelsmerter, ømhet eller svakhet, særlig ved antiretroviral behandling med proteasehemmere og nukleosidanaloger. I sjeldne tilfeller har disse muskellidelsene vært alvorlige (*rabdomyolyse*). Dersom du får muskelproblemer:

→**Rådfør deg med legen din.**

Personer med hemofili kan blø mer

Hos pasienter med **hemofili type A og B**, er det rapportert økt blødningstendens ved behandling med proteasehemmere.

Skulle dette skje deg:

→**Ta kontakt med legen din omgående.**

Dersom du får bivirkninger

→**Kontakt legen din eller apoteket dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger** som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Andre bivirkninger av kombinasjonsbehandling for HIV

Gamle infeksjoner kan blusse opp

Personer med langtkommet HIV-infeksjon (AIDS) har et svakt immunforsvar, og har større sannsynlighet for å utvikle alvorlige infeksjoner (opportunistiske infeksjoner). Når disse personene starter med behandling kan de merke at gamle, maskerte infeksjoner blusser opp, og gir tegn og symptomer på betennelse. Disse symptomene skyldes trolig at kroppens immunforsvar blir sterkere, slik at kroppen begynner å bekjempe disse infeksjonene.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner kan også autoimmune sykdommer (en sykdom der immunsystemet angriper friskt kroppsvev) oppstå etter at du har begynt å bruke legemidler for behandling av din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart. Ta umiddelbart kontakt med legen din for å få nødvendig behandling hvis du merker noen symptomer på infeksjon eller andre symptomer som f.eks. muskelsvakhet, begynnende svakhet i hender og føtter som beveger seg mot kroppsstammen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet.

Dersom du får symptomer på infeksjon eller tegn på betennelse mens du tar Telzir:

→**Ta kontakt med legen din omgående. Du må ikke ta andre legemidler mot infeksjonen uten å rådføre deg med legen din først.**

Du kan få benproblemer

Noen personer som tar kombinasjonsbehandling for HIV utvikler en tilstand som kalles *osteonekrose*. Ved denne tilstanden dør deler av benvevet på grunn av manglende blodforsyning til benet.

Noen personer kan ha større sannsynlighet for å få denne tilstanden:

- Dersom de har tatt kombinasjonsbehandling over en lengre periode
- Dersom de også bruker antiinflammatoriske legemidler som kalles kortikosteroider
- Dersom de drikker alkohol
- Dersom immunforsvaret deres er svært svakt
- Dersom de er overvektige.

Tegn man skal se etter er:

- **Leddstivhet**
- **Verk og smerter** (spesielt i hofte, kne eller skulder)
- **Bevegelsesproblemer.**

Dersom du opplever noen av disse symptomene:

→**Rådfør deg med legen din.**

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Telzir

Dette legemidlet skal oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og flasken.

Telzir krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Telzir inneholder

- **Virkestoffet er fosamprenavir.** Hver tablett inneholder 700 mg fosamprenavir som kalsiumfosamprenavir (tilsvarende omtrent 600 mg amprenavir).
- De andre innholdsstoffene er: mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSkarmellosenatrium, povidon K30, magnesiumstearat, kolloidal vannfri silika, hypromellose, titandioksid (E171), glyseroltriacetat, rødt jernoksid (E172).

Hvordan Telzir ser ut og innholdet i pakningen:

Telzir leveres i plastflasker som inneholder 60 filmdrasjerte tabletter. Tablettene er kapselformede, bikonvekse, rosa og merket med "GXLL7" på den ene siden.

Telzir finnes også som en oral mikstur for de pasientene som ikke kan svelge tablettene.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Tilvirker

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Storbritannia

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

| | |
|---|---|
| België/Belgique/Belgien ViiV Healthcare sprl/bvba Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00 | Lietuva GlaxoSmithKline Lietuva UAB Tel: + 370 5 264 90 00 info.lt@gsk.com |
| България ГлаксоСмитКлайн ЕООД Тел.: + 359 2 953 10 34 | Luxembourg/Luxemburg ViiV Healthcare sprl/bvba Belgique/Belgien Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00 |
| Česká republika GlaxoSmithKline s.r.o. Tel: + 420 222 001 111 cz.info@gsk.com | Magyarország GlaxoSmithKline Kft. Tel.: + 36 1 225 5300 |

| | |
|--|---|
| <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 viiv.med.info@viivhealthcare.com</p> | <p>Nederland ViiV Healthcare BV Tel: + 31 (0)30 6986060 contact-nl@viivhealthcare.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@viivhealthcare.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@viivhealthcare.com</p> | <p>Portugal ViiV HIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA. Tel: + 351 21 094 08 01 viiv.fi.pt@viivhealthcare.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> |
| <p>Ireland GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Tel: + 353 (0)1 4955000</p> | <p>Slovenija GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 386 (0)1 280 25 00 medical.x.si@gsk.com</p> |
| <p>Ísland Vistor hf. Sími: + 354 535 7000</p> | <p>Slovenská republika GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o. Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11 repcia.sk@gsk.com</p> |
| <p>Italia ViiV Healthcare S.r.l. Tel: + 39 (0)45 9212611</p> | <p>Suomi/Finland GlaxoSmithKline Oy Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30 Finland.tuoteinfo@gsk.com</p> |
| <p>Κύπρος GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd Τηλ: + 357 22 39 70 00 gskcyprus@gsk.com</p> | <p>Sverige GlaxoSmithKline AB Tel: + 46 (0)8 638 93 00 info.produkt@gsk.com</p> |

| | |
|--|---|
| 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 |
|--|---|

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Telzir 50 mg/ml mikstur, suspensjon fosamprenavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- **Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.**

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Telzir er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite til før du bruker Telzir
3. Hvordan du bruker Telzir
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Telzir
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Telzir er og hva det brukes mot

Telzir brukes for å behandle HIV (humant immunsvikt virus) infeksjon.

Telzir er et antiretroviralt legemiddel. Det tas samtidig med lave doser av et annet legemiddel, ritonavir, som forhøyer nivået av Telzir i blodet. Telzir tilhører en gruppe antiretrovirale legemidler som kalles *proteasehemmere*. Protease er et enzym som produseres av HIV, og som gjør at viruset kan formere seg i hvite blodceller (*CD4 celler*) i blodet. Ved å hindre at protease virker, stanser Telzir HIV fra å formere seg og infisere flere CD4 celler.

Telzir med lave doser av ritonavir brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (kombinasjonsbehandling) for å behandle voksne, ungdommer og barn fra 6 år og oppover som er infisert med HIV.

HIV kan bli resistent overfor legemidler mot HIV. For å unngå at dette forekommer og for å hindre at sykdommen forverres, er det svært viktig at du fortsetter å ta alle legemidlene dine nøyaktig slik legen har forskrevet.

Telzir vil ikke hindre at du kan overføre HIV. HIV-infeksjon spres ved seksuell kontakt med noen som har infeksjonen, eller ved overføring av infisert blod (for eksempel ved å dele nåler).

2. Hva du må vite før du bruker Telzir

Telzir skal tas i kombinasjon med lave doser av ritonavir, og andre antiretrovirale legemidler.

Det er derfor viktig at du nøye leser pakningsvedlegget som er vedlagt disse legemidlene. Rådfør deg med legen din eller apoteket hvis du har ytterligere spørsmål om ritonavir, eller noen av de andre legemidlene som er forskrevet.

Bruk ikke Telzir:

- **hvis du er allergisk** overfor fosamprenavir, amprenavir eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6), eller overfor ritonavir.

Bruk ikke Telzir:

- **hvis du er allergisk** overfor fosamprenavir, amprenavir eller ett av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6), eller overfor ritonavir.
- **hvis du tar noen av disse legemidlene:**
 - alfuzosin (brukt til å behandle **et prostata problem**)
 - astemizol eller terfenadin (vanligvis brukt for å behandle symptomer på **allergi** - disse legemidlene kan være tilgjengelige reseptfritt)
 - pimozid (brukt for å behandle **schizofreni**)
 - kvetiapin (brukt for å behandle **schizofreni, bipolare lidelser og depressive episoder**)
 - cisaprid (brukt for å lette **fordøyelsesproblemer**)
 - ergotderivater (brukt for å behandle **hodepine**)
 - rifampicin (brukt for å behandle **tuberkulose**)
 - amiodaron, kinidin, flekainid og propafenon (**hjertemedisiner**)
 - bepridil (brukt for å behandle **høyt blodtrykk**)
 - midazolam eller triazolam inntatt gjennom munnen (brukt til å behandle **angst**)
 - produkter som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*)
 - lovastatin eller simvastatin (brukt for å senke **kolesterol**)
 - sildenafil dersom brukt til å behandle **pulmonal arteriell hypertensjon**, (en tilstand som påvirker blodårene til lungene dine)
 - paritaprevir (brukt for å behandle hepatitt C-virusinfeksjon)

→**Rådfør deg med legen din dersom noe av dette gjelder deg.**

Vis forsiktighet ved bruk av Telzir

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Telzir:

- **Om du har en kjent allergi overfor legemidler som inneholder sulfonamider.** Du kan også være allergisk overfor Telzir.
- **Om du har leversykdom.** Legen din kan redusere dosen av Telzir og ritonavir basert på omfanget av leverskaden. Du vil bli fulgt opp nøye mens du tar Telzir. Om leversykdommen forverres er det mulig at du må slutte å ta Telzir for en periode, eller permanent. Personer med hepatitt B eller C som tar kombinasjonsbehandling har økt risiko for å få alvorlige leverproblemer.
- **Om du har hemofili.** Økt blødningstendens kan forekomme mens du tar proteasehemmere (slik som Telzir). Årsaken til dette er ukjent. Det kan være du trenger ekstra faktor VIII for å kontrollere blødninger.
- **Om du har diabetes.** Hos noen pasienter som tar antiretrovirale legemidler, inkludert proteasehemmere, har det vært rapportert økt mengde sukker i blodet og forverring av diabetes. I tillegg har noen personer blitt diabetikere mens de tok disse legemidlene.
- Om du tar noen andre legemidler. Se avsnitt "Andre legemidler og Telzir".

→**Rådfør deg med legen din dersom noe av dette gjelder deg.** Du vil ha behov for ekstra oppfølging, inkludert blodprøver, mens du tar legemidlet.

Legen din vil følge opp ditt glukosenivå i blodet før og i løpet av behandling med Telzir.

Vær oppmerksom på viktige symptomer

Noen personer som tar legemidler mot HIV- infeksjon utvikler andre lidelser, som kan være alvorlige. Disse inkluderer:

- Oppblussing av gamle infeksjoner
- Forandring i din kroppsform
- Problemer med dine ben

Du må vite om viktige tegn og symptomer som du må være oppmerksom på mens du tar Telzir.

Vennligst les informasjonen under "Andre bivirkninger av kombinasjonsbehandling for HIV" i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget. Om du har noen spørsmål om denne informasjonen eller rådet som er gitt:

→**Rådfør deg med legen din.**

Du kan få et hudutslett

Du kan imidlertid fortsette å ta Telzir. Utslettet kan behandles med antihistaminer. I sjeldne tilfeller kan hudutslettet være av omfattende og alvorlig karakter (*Stevens-Johnson syndrom*). Hvis dette forekommer må du omgående slutte å ta Telzir, og du må aldri ta det igjen.

Beskytt andre personer. Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Andre legemidler og Telzir

Fortell legen din eller apoteket om du tar andre legemidler eller nylig har brukt andre legemidler – dette inkluderer naturlegemidler og andre reseptfrie legemidler. Legen din vil avgjøre om du kan ta disse legemidlene sammen med Telzir og ritonavir. Dette er **svært viktig**, siden Telzir eller ritonavir kan forsterke eller svekke effekten av andre legemidler. Dette kan av og til få alvorlige medisinske konsekvenser.

Det er noen legemidler som ikke må tas sammen med Telzir. Du må sjekke listen over legemidler under ”Bruk ikke Telzir” i begynnelsen av avsnitt 2 i dette pakningsvedlegget.

Følgende legemidler er ikke anbefalt med Telzir/ritonavir:

- doser av ketokonazol og itrakonazol som er større enn 200 mg per dag (brukt for å behandle **soppinfeksjoner**)
- doser av rifabutin som er større enn 150 mg annenhver dag (et **antibiotikum**)
- lidokain gitt som injeksjon
- halofantrin (brukt for å behandle **malaria**)
- sildenafil, vardenafil eller tadalafil (brukt for å behandle **erektile dysfunksjon**)
- doser av atorvastatin som er større enn 20 mg per dag (brukt for å senke **kolesterol**)
- flutikasonpropionat og liknende legemidler som brukes for å behandle **astma**, med mindre det er vurdert som nødvendig. I dette tilfellet er nøye oppfølging påkrevet.
- lopinavir/ritonavir kombinasjon (brukt til behandling av **HIV infeksjon**)
- raltegravir (brukt til å behandle **HIV-infeksjon**)
- telaprevir, boceprevir, simeprevir, daklatasvir (brukt til å behandle **hepatitt C-virusinfeksjon**)
- maraviroc (brukt til å behandle **HIV-infeksjon**)

Du vil følges opp nøye hvis du tar disse legemidlene sammen med Telzir/ritonavir:

- atorvastatin opptil 20 mg per dag (brukt for å senke **kolesterol**)
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (brukt for å behandle **epilepsi**)
- cyklosporin, rapamycin, takrolimus (brukt for å undertrykke **immunforsvaret**)
- dolutegravir (brukt for å behandle **HIV-infeksjon**)
- desipramin, nortriptylin, paroksetin og liknende legemidler (brukt for å behandle **depresjon**)
- warfarin og andre legemidler som **hindrer at blodet koagulerer**
- injiserbar midazolam (brukt til å behandle **angst**)
- klaritromycin, erytromycin (et **antibiotikum**)
- **metadon (et heroinsubstitutt)**

Din dose av Telzir kan behøve å endres dersom du tar

- etravirin (brukt til å behandle HIV-infeksjon)

Hormonell prevensjon

Bruk av Telzir og ritonavir samtidig med p-pillen kan skade leveren, og kan hindre at prevensjonsmidlet (p-pillen) virker som det skal.

→**Bruk en alternativ ikke-hormonell form for prevensjon som for eksempel et kondom.**

Ingen studier har blitt gjennomført vedrørende bruken av Telzir/ritonavir sammen med andre hormonbehandlinger, slik som hormonell substitusjonsbehandling (HRT).

Inntak av Telzir sammen med mat

Voksne bør ta Telzir mikstur **uten mat** og på tom mage.

Barn og ungdommer bør ta Telzir mikstur **med mat**.

Graviditet

Hvis du er gravid, tror at du kan være gravid eller om du planlegger å bli gravid:

→ **Rådfør deg med legen din eller apotek før** du tar dette legemidlet.

Amming

HIV-positive kvinner må ikke amme, fordi HIV-infeksjon kan overføres til barnet via morsmelk.

Det er ikke kjent om innholdsstoffene i Telzir også kan skilles ut i morsmelk. Hvis du ammer, eller du vurderer å amme:

→ **Rådfør deg med legen din umiddelbart**.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Telzir mikstur

Telzir mikstur inneholder **propyl-** og **metylparahydroksybenzoat**. Disse innholdsstoffene kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinket).

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan bli svimmel av Telzir, og du kan få andre bivirkninger som gjør deg mindre årvåken.

→ **Ikke kjør bil eller bruk maskiner** med mindre du føler deg bra.

Ha regelmessig kontakt med legen din

Telzir hjelper til med å kontrollere helsetilstanden din, men kurerer ikke HIV-infeksjon. Du må fortsette å ta legemidlet hver dag for å hindre at sykdommen forverres. Du kan fremdeles utvikle andre infeksjoner og sykdommer knyttet til HIV-infeksjon.

→ **Ha regelmessig kontakt med legen din, og ikke slutt å ta Telzir** uten å ha rådført deg med legen din først.

3. Hvordan du bruker Telzir

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Det er svært viktig at du tar **hele** den daglige dosen av Telzir og ritonavir som legen har forskrevet. **Du må ikke ta mer** enn den anbefalte dosen. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Rist flasken i 20 sekunder før den brukes første gang. Ved senere bruk ristes flasken i 5 sekunder.

En doseringsprøyte med en 10 ml gradering er vedlagt pakningen for å måle dosen din nøyaktig.

Voksne

Voksne bør ta Telzir mikstur **uten** mat og på tom mage.

Den anbefalte dosen er **14 ml Telzir mikstur** (700 mg fosamprenavir) **to ganger daglig** med 100 mg ritonavir (som kapsel eller mikstur) to ganger daglig.

Barn fra 6 år som veier minst 25 kg

Barn bør ta Telzir mikstur **med mat**.

Legen din vil beregne riktig dose for deg basert på **kroppsvekten** din.

Den anbefalte dosen av Telzir mikstur er **0,36 ml/kg** (18 mg per kg fosamprenavir) **to ganger daglig** med 3 mg/kg ritonavir mikstur to ganger daglig.

Ingen doseringsanbefalinger kan gis for barn som veier under 25 kg.

Barn kan ta den voksne dosen med ritonavir kapsler (100 mg to ganger daglig) hvis de veier minst 33 kg og kan svelge kapslene hele.

Som et alternativ til å ta Telzir mikstur:

Barn kan ta den voksne dosen av **en 700 mg Telzir tablett to ganger daglig** (med ritonavir 100 mg to ganger daglig) hvis de veier minst 39 kg og kan svelge tablettene hele.

Barn under 6 år

Telzir anbefales ikke for barn under 6 år

Voksne med leversykdom

Hvis du har mild leversykdom, er dosen **14 ml Telzir mikstur** (700 mg fosamprenavir) **to ganger daglig** med 100 mg ritonavir **kun én gang daglig**. Hvis du har moderat leversykdom er dosen **9 ml Telzir mikstur** (450 mg fosamprenavir) to ganger daglig med 100 mg ritonavir **kun én gang daglig**. Hvis du har alvorlig leversykdom er dosen 6 ml Telzir mikstur (300 mg fosamprenavir) to ganger daglig med 100 mg ritonavir **kun én gang daglig**.

Instruksjoner trinn for trinn

Ikke bland Telzir med noen andre legemidler i flasken eller i sprøyten.

1. **Rist flasken** kraftig før bruk.
2. **Fjern korken.** Ta vare på korken.
3. **Trykk plastikkadapteren nedi flaskehalsen**, mens du holder et solid grep rundt flasken.
4. **Stikk sprøyten** godt nedi adapteren.
5. **Snu flasken** opp ned.
6. **Trekk ut sprøytstempelet** til riktig mengde er trukket ut.
7. **Snu flasken tilbake i rett posisjon** og fjern sprøyten fra adapteren.
8. **Ta dosen i munnen** ved å plassere tuppen av sprøyten mot innsiden av kinnet. **Trykk sakte inn stempelet** slik at det er tid til å svelge. **Ikke** trykk for hardt da kraftfull spruting bak i halsen kan føre til kveling.
9. **Gjenta trinn 4 til 8** på samme måte **inntil du har tatt hele dosen**.
10. **Etter bruk må sprøyten ikke etterlates i flasken.** Ta ut sprøyten og adapteren og vask dem godt i rent vann. La de bli helt tørre før du bruker dem igjen.
11. **Sett på korken** og fest den godt.

Dersom du tar for mye av Telzir

Hvis du har tatt mer enn forskrevet dose av Telzir:

→**Kontakt legen din eller apoteket omgående for råd.**

Dersom du har glemt å ta Telzir

Hvis du glemmer å ta en dose av Telzir, ta den så snart du husker det og fortsett deretter behandlingen som før. **Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.**

Ikke avbryt behandling med Telzir uten råd fra lege

Ta Telzir så lenge legen din anbefaler det. Du må ikke slutte med mindre legen din anbefaler deg å gjøre det.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Ved behandling av HIV kan det være vanskelig å avgjøre om bivirkninger skyldes Telzir, andre legemidler som tas samtidig eller selve HIV-sykdommen. Det er derfor svært viktig at du **informerer legen din om alle endringer i din helsetilstand.**

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan ses hos **flere enn 1 av 10 personer:**

- Diaré
- Økning i kolesterol (en type fett i blodet).

Vanlige bivirkninger

Disse kan ses hos **opptil 1 av 10 personer:**

- Økning i triglyserider (en type fett i blodet).
- Kvalme, oppkast, magesmerter, løs avføring
- Hudutslett (rødhet, hevelse eller kløe) – om hudutslettet er alvorlig er det mulig at du må slutte å ta dette legemidlet
- Hodepine, svimmelhet
- Utmattelse
- Økning av enzymer som produseres i leveren som kalles *transaminaser*, økning av et enzym som produseres i bukspyttkjertelen som kalles *lipase*
- Prikking eller nummenhet rundt lepper og munn

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan ses hos **opptil 1 av 100 personer:**

- Opphovning av ansiktet, lepper og tunge (*angioødem*)

Sjeldne bivirkninger

Disse kan ses hos **opptil 1 av 1000 personer:**

- En alvorlig eller livstruende hudreaksjon (*Stevens-Johnsons syndrom*)

Du kan få muskelproblemer

Det er rapportert muskelsmerter, ømhet eller svakhet, særlig ved antiretroviral behandling med proteasehemmere og nukleosidanaloger. I sjeldne tilfeller har disse muskellidelsene vært alvorlige (*rabdomyolyse*). Dersom du får muskelproblemer:

→**Rådfør deg med legen din.**

Personer med hemofili kan blø mer

Hos pasienter med **hemofili type A og B**, er det rapportert økt blødningstendens ved behandling med proteasehemmere.

Skulle dette skje deg:

→**Ta kontakt med legen din omgående.**

Dersom du får bivirkninger

→**Kontakt legen din eller apoteket dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger** som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Andre bivirkninger av kombinasjonsbehandling for HIV

Gamle infeksjoner kan blusse opp

Personer med langt kommet HIV-infeksjon (AIDS) har et svakt immunforsvar, og har større sannsynlighet for å utvikle alvorlige infeksjoner (opportunistiske infeksjoner). Når disse personene starter med behandling kan de merke at gamle, maskerte infeksjoner blusser opp, og gir tegn og symptomer på betennelse. Disse symptomene skyldes trolig at kroppens immunforsvar blir sterkere, slik at kroppen begynner å bekjempe disse infeksjonene.

I tillegg til opportunistiske infeksjoner kan også autoimmune sykdommer (en sykdom der immunsystemet angriper friskt kroppsvev) oppstå etter at du har begynt å bruke legemidler for behandling av din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart. Ta umiddelbart kontakt med legen din for å få nødvendig behandling hvis du merker noen symptomer på infeksjon eller andre symptomer som f.eks. muskelsvakhet, begynnende svakhet i

hender og føtter som beveger seg mot kroppsstammen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet.

Dersom du får symptomer på infeksjon eller tegn på betennelse mens du tar Telzir:

→**Ta kontakt med legen din omgående. Du må ikke ta andre legemidler mot infeksjonen uten å rådføre deg med legen din først.**

Du kan få benproblemer

Noen personer som tar kombinasjonsbehandling for HIV utvikler en tilstand som kalles *osteonekrose*. Ved denne tilstanden dør deler av benvevet på grunn av manglende blodforsyning til benet.

Noen personer kan ha større sannsynlighet for å få denne tilstanden:

- Dersom de har tatt kombinasjonsbehandling over en lengre periode
- Dersom de også bruker antiinflammatoriske legemidler som kalles kortikosteroider
- Dersom de drikker alkohol
- Dersom immunforsvaret deres er svært svakt
- Dersom de er overvektige

Tegn man skal se etter er:

- **Leddstivhet**
- **Verk og smerter** (spesielt i hofta, kne eller skulder)
- **Bevegelsesproblemer**

Dersom du opplever noen av disse symptomene:

→**Rådfør deg med legen din.**

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Telzir

Dette legemidlet skal oppbevares utilgjengelig for barn.

Må ikke fryses. Telzir krever ingen andre spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og flasken.

Flasken skal kastes 28 dager etter første gang den ble åpnet, men legemidlet skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Telzir inneholder

- **Virkestoffet er fosamprenavir.** Hver ml suspensjon inneholder 50 mg fosamprenavir som kalsiumfosamprenavir saltet (tilsvarende omtrent 43 mg amprenavir).
- Hjelpstoffer er: hypromellose, sukralose, polysorbat 80, kalsiumkloriddihydrat, kunstig drue tyggegummismakstoff, naturlig peppermynte smaksstoff, rensset vann, propylenglykol, metylparahydroksibenzoat (E218), propylparahydroksibenzoat (E216).

Hvordan Telzir ser ut og innholdet i pakningen:

Telzir leveres i plastflasker som inneholder 225 ml mikstur, suspensjon. En 10 ml graduert doseringssprøyte og en adapter er også inkludert i pakningen. Suspensjonen er hvit til gråhvit.

Telzir finnes også som 700 mg filmdrasjerte tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Tilvirker

Aspen Bad Oldesloe GmbH.
Industriestrasse 32-36
D-23843 Bad Oldesloe
Tyskland

eller

Glaxo Operations UK Ltd
(handler som GlaxoWellcome
Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Storbritannia

eller

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

| | |
|---|---|
| België/Belgique/Belgien ViiV Healthcare sprl/bvba Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00 | Lietuva GlaxoSmithKline Lietuva UAB Tel: + 370 5 264 90 00 info.lt@gsk.com |
| България ГлаксоСмитКлайн ЕООД Тел.: + 359 2 953 10 34 | Luxembourg/Luxemburg ViiV Healthcare sprl/bvba Belgique/Belgien Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00 |
| Česká republika GlaxoSmithKline s.r.o. Tel: + 420 222 001 111 cz.info@gsk.com | Magyarország GlaxoSmithKline Kft. Tel.: + 36 1 225 5300 |

| | |
|--|---|
| <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 viiv.med.info@viivhealthcare.com</p> | <p>Nederland ViiV Healthcare BV Tel: + 31 (0)30 6986060 contact-nl@viivhealthcare.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@viivhealthcare.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@viivhealthcare.com</p> | <p>Portugal ViiV HIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA. Tel: + 351 21 094 08 01 viiv.fi.pt@viivhealthcare.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> |
| <p>Ireland GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Tel: + 353 (0)1 4955000</p> | <p>Slovenija GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 386 (0)1 280 25 00 medical.x.si@gsk.com</p> |
| <p>Ísland Vistor hf. Sími: + 354 535 7000</p> | <p>Slovenská republika GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o. Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11 recepacia.sk@gsk.com</p> |
| <p>Italia ViiV Healthcare S.r.l. Tel: + 39 (0)45 9212611</p> | <p>Suomi/Finland GlaxoSmithKline Oy Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30 Finland.tuoteinfo@gsk.com</p> |
| <p>Κύπρος GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd Τηλ: + 357 22 39 70 00 gskcyprus@gsk.com</p> | <p>Sverige GlaxoSmithKline AB Tel: + 46 (0)8 638 93 00 info.produkt@gsk.com</p> |

| | |
|--|---|
| 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 |
|--|---|

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu>