

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Telzir 700 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 700 mg fosamprenavir som fosamprenavirkalcium (motsvarande ca 600 mg amprenavir).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Rosa, filmdragerade, kapselformade, bikonvexa tabletter, märkta med GXLL7 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Telzir är i kombination med låg dos av ritonavir indicerat för behandling av vuxna, ungdomar och barn 6 år och äldre infekterade med humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1) i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Hos vuxna som i begränsad omfattning tidigare erhållit antiretroviral behandling har inte Telzir i kombination med låg dos ritonavir visats vara lika effektivt som lopinavir / ritonavir. Inga jämförande studier har gjorts på barn och ungdomar.

Hos patienter som genomgått mer omfattande behandling har inte användning av Telzir i kombination med låg dos ritonavir studerats tillräckligt.

Hos patienter med tidigare erfarenhet av behandling med proteashämmare (PI) bör valet av Telzir baseras på resultatet från viral resistensbestämning och på patientens tidigare behandling (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Telzir får endast ges tillsammans med låg dos ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare av amprenavir och i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Produktresumén för ritonavir måste därför studeras innan behandling med Telzir påbörjas.
--

Behandlingen bör initieras av läkare med erfarenhet av att behandla hiv-infektioner.

Fosamprenavir är en pro-drug av amprenavir och får inte ges tillsammans med andra läkemedel som innehåller amprenavir.

Det är viktigt att varje patient är medveten om betydelsen av att i alla avseenden hålla sig till den rekommenderade doseringen.

Försiktighet bör iakttas om den rekommenderade dosen av Telzir med ritonavir som anges nedan överskrids (se avsnitt 4.4).

Telzir tablett ges oralt.

Telzir tablett kan tas med eller utan mat.

Telzir finns också som en oral suspension för användning till patienter som inte kan svälja tabletter och till pediatrika patienter som väger mindre än 39 kg (se produktresumén för Telzir oral suspension).

Vuxna

Den rekommenderade dosen är 700 mg fosamprenavir två gånger dagligen tillsammans med 100 mg ritonavir två gånger dagligen.

Pediatrika patienter från 6 år:

Vuxendosen av Telzir tablett 700 mg två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen kan användas till barn som väger minst 39 kg och kan svälja tabletter.

För barn som väger mindre än 39 kg är Telzir oral suspension det alternativ som rekommenderas för den mest noggranna doseringen till barn baserad på kroppsvikt (se produktresumén för Telzir oral suspension).

Barn yngre än 6 år

Telzir med ritonavir rekommenderas inte till barn under 6 år beroende på otillräckliga data om farmakokinetik, säkerhet och antiviral respons (se avsnitt 5.2).

Äldre (över 65 år)

Farmakokinetiken för fosamprenavir har inte studerats hos denna patientgrupp (se avsnitt 5.2). Ingen rekommendation kan därför ges till denna patientgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering anses nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Den rekommenderade dosen till vuxna med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh värde: 5-6) är 700 mg fosamprenavir två gånger dagligen med 100 mg ritonavir **en gång** dagligen.

Den rekommenderade dosen till vuxna med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh värde: 7-9) är 450 mg fosamprenavir två gånger dagligen med 100 mg ritonavir **en gång** dagligen. Denna justerade dos har inte utvärderats i någon klinisk prövning utan har istället erhållits genom extrapolering (se avsnitt 5.2). Eftersom denna dosering inte är möjlig med tablettformuleringen, ska dessa patienter behandlas med fosamprenavir oral suspension.

Till vuxna med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh värde: 10-15) ska fosamprenavir användas med försiktighet och med en reducerad dos på 300 mg fosamprenavir 2 gånger dagligen med 100 mg ritonavir **en gång** dagligen. Eftersom denna dosering inte är möjlig med tablettformuleringen ska dessa patienter behandlas med fosamprenavir oral suspension.

Även med dessa dosjusteringar för vuxna med nedsatt leverfunktion kan vissa patienter ha högre eller lägre plasmakoncentrationer av amprenavir och/eller ritonavir än förväntat jämfört med patienter med normal leverfunktion, vilket beror på ökad variabilitet mellan patienter (se avsnitt 5.2). Noggrann övervakning av säkerhet och virologiskt svar är därför befogad.

Ingen doseringsrekommendation kan ges till barn och ungdomar med nedsatt leverfunktion eftersom inga studier har gjorts i dessa åldersgrupper.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot fosamprenavir, amprenavir eller ritonavir, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Telzir får inte administreras samtidigt med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster och som dessutom är substrat för cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) t.ex. alfuzosin, amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, dihydroergotamin, ergotamin, pimoqid, quetiapin, kinidin, terfenadin, peroralt midazolam (för försiktighet med parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5), peroralt triazolam, sildenafil som används för behandling av pulmonell arteriell hypertension (för användning av sildenafil hos patienter med erektil dysfunktion, se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig administrering av det antipsykotiska läkemedlet lurasidon och fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av paritaprevir och fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) är kontraindicerad på grund av den förväntade ökningen av paritaprevirexponeringen och avsaknad av kliniska data för bedömning av storleken på denna ökning (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av Telzir med simvastatin eller lovastatin är kontraindicerad på grund av ökade plasmakoncentrationer av lovastatin och simvastatin som kan leda till ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys (se avsnitt 4.5).

Telzir med ritonavir får inte administreras samtidigt med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster och som i hög grad är beroende av CYP2D6-metabolism, t.ex. flekainid och propafenon (se avsnitt 4.5).

Kombination av rifampicin och Telzir tillsammans med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

Naturmedel/naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) får inte användas under behandling med Telzir, på grund av risken för sänkta plasmakoncentrationer och minskad klinisk effekt av amprenavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienterna bör informeras om att varken Telzir eller någon annan idag tillgänglig antiretroviral behandling botar hiv och att opportunistiska infektioner och andra komplikationer till hiv-infektionen kan uppträda trots behandlingen.

Fosamprenavir innehåller en sulfonamid. Potentialen för korsallergi mellan läkemedel i sulfonamidgruppen och fosamprenavir är okänd. I de pivotala studierna med Telzir, där patienterna fick fosamprenavir tillsammans med ritonavir, fann man inga belägg för ökad risk för hudutslag hos patienter med tidigare allergi mot sulfonamider i förhållande till dem som inte hade någon allergi mot sulfonamid. Trots detta ska Telzir användas med försiktighet hos patienter med känd allergi mot sulfonamid.

Samtidig administrering av Telzir 700 mg två gånger dagligen med ritonavir i doser högre än 100 mg två gånger dagligen har inte utvärderats kliniskt. Användning av högre ritonavirdoser kan ändra säkerhetsprofilen för kombinationen och rekommenderas därför inte.

Leversjukdom

Telzir med ritonavir ska användas med försiktighet och med reducerad dosering till vuxna patienter med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C, hänvisas också till aktuell produktresumé för dessa läkemedel.

Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av leverfunktionsavvikelser under antiretroviral kombinationsterapi och ska kontrolleras enligt klinisk praxis. Om det hos dessa patienter finns tecken på försämring av leversjukdomen, ska uppehåll eller avbrytande av behandlingen övervägas.

Läkemedelsinteraktioner

Samtidig användning av Telzir och halofantrin eller lidokain (systemiskt) rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

PDE5-hämmare som används för behandling av erektil dysfunktion: Samtidig användning av Telzir och PDE5-hämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil och vardenafil) rekommenderas ej (se avsnitt 4.5). Samtidig administrering av Telzir med lågdos ritonavir och dessa läkemedel förväntas öka deras koncentrationer betydligt och kan resultera i de biverkningar som associeras med PDE5-hämmare, såsom hypotension, synförändringar och priapism (se avsnitt 4.5). Observera att samtidig administrering av Telzir med lågdos ritonavir och sildenafil som används för behandling av pulmonell arteriell hypertension är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

En minskning av rifabutindosen med minst 75 % rekommenderas vid samtidig administrering med Telzir med ritonavir. Ytterligare dosminskning kan bli nödvändig (se avsnitt 4.5).

Eftersom det kan finnas en ökad risk för stegring av levertransaminaser och ändring av hormonnivåerna vid samtidig administrering av fosamprenavir, ritonavir och orala antikonceptionella medel, rekommenderas alternativa icke-hormonella preventivmetoder till kvinnor i fertil ålder (se avsnitt 4.5).

Data saknas från samtidig administrering av fosamprenavir och ritonavir med estrogener och/eller progestogener som används vid hormonella substitutionsbehandlingar. Effekt och säkerhet för dessa behandlingar med fosamprenavir och ritonavir har inte fastställts.

Antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital) ska användas med försiktighet. Effekten av Telzir kan reduceras p.g.a. sänkt plasmakoncentration av amprenavir hos patienter som tar dessa läkemedel samtidigt (se avsnitt 4.5).

Monitorering av koncentrationen av immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin, takrolimus, rapamycin) rekommenderas när Telzir administreras samtidigt (se avsnitt 4.5).

Monitorering av koncentrationen av tricykliska antidepressiva (t.ex. desipramin och nortriptylin) rekommenderas när Telzir administreras samtidigt (se avsnitt 4.5).

När warfarin eller andra orala antikoagulantia ges tillsammans med Telzir rekommenderas en utökad kontroll av INR (International Normalised Ratio) (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av Telzir tillsammans med ritonavir och flutikason eller andra glukokortikoider som metaboliseras via CYP3A4 rekommenderas inte såvida inte nyttan av behandlingen uppväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroider inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av fosamprenavir/ritonavir tillsammans med andra antineoplastikum som metaboliseras av CYP3A (till exempel dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin och everolimus) kan öka koncentrationen av dessa läkemedel och eventuellt öka risken för biverkningar vanligen förknippade med dessa läkemedel. Se avsedd produktinformation för dessa läkemedel (se avsnitt 4.5).

Direktverkande virushämmande medel mot hepatit C-virus (HCV): När direktverkande virushämmande medel mot hepatit C-virus, som metaboliseras av CYP3A4 eller inducerar/hämmar CYP3A4, administreras samtidigt med fosamprenavir/ritonavir förväntas förändrade läkemedelskoncentrationer i plasma på grund av hämning eller induktion av CYP3A4-enzymaktivitet (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Utslag / hudreaktioner

De flesta patienter med milda eller måttliga utslag kan fortsätta med Telzir. Lämpliga antihistaminer (t.ex. cetirizindihydroklorid) kan minska klådan och påskynda läkningen av utslagen. Allvarliga och livshotande hudreaktioner, inkluderande Stevens-Johnsons syndrom, rapporterades hos färre än 1 % av personerna som ingick i det kliniska utvecklingsprogrammet. Telzir ska sättas ut permanent vid allvarliga utslag, eller vid måttliga utslag med systemiska symtom eller symtom från slemhinnor (se avsnitt 4.8).

Hemofilipatienter

Hos patienter med hemofili A eller B som behandlats med proteashämmare (PIs) har ökad blödningstendens inklusive spontana hematom i huden och hemartros rapporterats. Vissa patienter behövde tillförsel av faktor VIII. I mer än hälften av fallen kunde behandlingen med proteashämmare fortgå eller återinsättas om den hade avbrutits. Ett orsakssamband har misstänkts, men verkningsmekanismen har inte kunnat klargöras. Patienter med hemofili bör därför informeras om att det kan föreligga en ökad risk för blödning.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade behandlingsriktlinjer för hiv. Lipidrubbingar ska hanteras på ett kliniskt lämpligt sätt.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis carinii* pneumoni. Varje symptom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling. Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

När fosamprenavir och ritonavir ges tillsammans kan den metabola interaktionsprofilen för ritonavir dominera, eftersom ritonavir är en mer potent CYP3A4-hämmare. Därför måste hela förskrivarinformationen för ritonavir studeras innan behandling med Telzir och ritonavir påbörjas. Ritonavir hämmar också CYP2D6 men i mindre omfattning än CYP3A4. Ritonavir inducerar CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 och glukuronosyltransferas.

Dessutom metaboliseras både amprenavir, den aktiva metaboliten av fosamprenavir, och ritonavir huvudsakligen i levern av CYP3A4. Alla läkemedel som antingen metaboliseras på samma sätt eller modifierar CYP3A4-aktiviteten kan förändra farmakokinetiken för amprenavir och ritonavir. På motsvarande sätt kan administrering av fosamprenavir tillsammans med ritonavir förändra farmakokinetiken för andra aktiva substanser som metaboliseras på samma sätt.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Om inget annat anges har studierna nedan utförts med den rekommenderade doseringen av fosamprenavir/ritonavir (dvs 700 mg/100 mg två gånger dagligen) och interaktionen utvärderades under steady-stateförhållanden där läkemedel givits i 10 till 21 dagar.

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL <i>Icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare:</i>		
Efavirenz 600 mg en gång dagligen	Ingen kliniskt signifikant interaktion har observerats.	Ingen dosjustering behövs.
Nevirapin 200 mg två gånger dagligen	Ingen kliniskt signifikant interaktion har observerats.	Ingen dosjustering behövs.
Etravirin (Studien genomförd på 8 patienter)	Amprenavir AUC ↑ 69% Amprenavir C _{min} ↑ 77% Amprenavir C _{max} ↑ 62% Etravirin AUC ↔ ^a Etravirin C _{min} ↔ ^a Etravirin C _{max} ↔ ^a ^a Jämförelsen baseras på historiska kontroller.	Telzir kan kräva dosreducering (med oral suspension).

<i>Nukleosid/Nukleotid omvänt transkriptashämmare</i>		
Abakavir Lamivudin Zidovudin Studien utförd med amprenavir. Inga läkemedelsinteraktionsstudier med FPV/RTV	Ingen kliniskt signifikant interaktion förväntas.	Ingen dosjustering behövs.
Didanosin tuggtablett Inga läkemedelsinteraktionsstudier.	Ingen kliniskt signifikant interaktion förväntas.	Ingen separering eller justering av doser behövs (se Antacida).
Didanosin enterokapsel Inga läkemedelsinteraktionsstudier.	Ingen kliniskt signifikant interaktion förväntas.	Ingen dosjustering behövs.
Tenofovir disoproxil 245 mg en gång dagligen	Ingen kliniskt signifikant interaktion har observerats.	Ingen dosjustering behövs.

<p><i>Proteashämmare:</i> Enligt nuvarande behandlingsriktlinjer rekommenderas generellt inte samtidig behandling med annan proteashämmare.</p>		
<p>Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg två gånger dagligen</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} ↔* * jämfört med lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg två gånger dagligen</p>	<p>Samtidig användning rekommenderas inte.</p>
<p>Lopinavir / ritonavir 533 mg/133 mg två gånger dagligen</p> <p>(Telzir 1400 mg två gånger dagligen)</p>	<p>Amprenavir: C_{max} ↓ 13%* Amprenavir: AUC ↓ 26%* Amprenavir: C_{min} ↓ 42 %* * jämfört med fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg två gånger dagligen</p> <p>(Blandad CYP3A4- induktion/-inhibition, Pgp-induktion)</p>	
<p>Indinavir Sakvinavir</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier.</p>		<p>Inga dosrekommendationer kan ges.</p>
<p>Atazanavir</p> <p>300 mg en gång dagligen</p>	<p>Atazanavir: C_{max} ↓ 24%* Atazanavir: AUC ↓ 22%* Atazanavir: C_{min} ↔* *jämfört med atazanavir/ ritonavir 300 mg/100 mg en gång dagligen</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p>	<p>Ingen dosjustering behövs.</p>

<i>Integrashämmare</i>		
<p>Raltegravir</p> <p>400 mg två gånger dagligen</p>	<p><u>Fastande</u></p> <p>Amprenavir: C_{\max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{\min} ↓ 19% (-42%; +13%)</p> <p>Raltegravir: C_{\max} ↓ 51% (-75%; -3%) AUC ↓ 55% (-76%; -16%) C_{\min} ↓ 36% (-57%; -3%)</p> <p><u>Tillsammans med föda</u></p> <p>Amprenavir: C_{\max} ↓ 25% (-41%; -4%) AUC ↓ 25% (-42%; -3%) C_{\min} ↓ 33% (-50%; -10%)</p> <p>Raltegravir: C_{\max} ↓ 56% (-70%; -34%) AUC ↓ 54% (-66%; -37%) C_{\min} ↓ 54% (-74%; -18%)</p>	<p>Samtidig administrering rekommenderas inte. Betydande minskning av exponering och C_{\min} har setts för både amprenavir och raltegravir, (särskilt tillsammans med föda) och kan orsaka virologisk svikt hos en del patienter.</p>
<p>Dolutegravir</p> <p>50 mg en gång dagligen</p>	<p>Dolutegravir C_{\max} ↓ 24% AUC ↓ 35% C_{τ} ↓ 49%</p> <p>Amprenavir: C_{\max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{\min} ↔</p>	<p>Baserat på observerat samband mellan exponering/respons i klinisk data rekommenderas ingen dosjustering av fosamprenavir eller dolutegravir. Försiktighet ska iakttas och noggrann uppföljning rekommenderas när denna kombination ges till patienter resistent mot integrashämmare.</p>
<i>CCR5-receptorantagonister</i>		
<p>Maravirok</p> <p>300 mg två gånger dagligen</p>	<p>Maravirok: AUC_{12} ↑ 2,49 Maravirok: C_{\max} ↑ 1,52 Maravirok: C_{12} ↑ 4,47</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 administrering rekommenderas inte. Betydande minskning av C_{\min} för amprenavir har setts, vilket kan orsaka virologisk svikt hos patienter.</p>

<i>Läkemedel mot hepatit C-virus</i>		
Simeprevir Daklatasvir	Ej studerad. Resultat från studier med andra hiv-proteashämmare och simeprevir eller daklatasvir tyder på att samtidig administrering av fosamprenavir/ritonavir troligen leder till ökad plasmaexponering av simeprevir eller daklatasvir på grund av CYP3A4-enzymhämmning.	Rekommenderas ej.
Paritaprevir (formulerat tillsammans med ritonavir och ombitasvir och samtidigt administrerat med dasabuvir)	Ej studerad. Resultat från studier med andra hiv-proteashämmare och paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir tyder på att samtidig administrering av fosamprenavir/ritonavir med paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir troligen leder till ökad plasmaexponering av paritaprevir på grund av CYP3A4-enzymhämmning och högre ritonavirdos.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron Bepridil Kinidin Flekainid Propafenon	Amiodaron: ↑ förväntas Bepridil: ↑ förväntas Kinidin: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV) Flekainid: ↑ förväntas Propafenon: ↑ förväntas (CYP2D6-inhibition p.g.a. RTV)	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner såsom hjärtarytmier.
ERGOTDERIVAT		
Dihydroergotamin Ergotamin Ergonovin Metylergonovin	Dihydroergotamin: ↑ förväntas Ergonovin: ↑ förväntas Ergotamin: ↑ förväntas Metylergonovin: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner såsom akut ergotförgiftning som karaktäriseras av perifer vasospasm och ischemi i extremiteterna och andra vävnader.

MEDEL SOM PÅVERKAR GASTROINTESTINAL- MOTILITETEN		
Cisaprid	Cisaprid: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner såsom hjärtarytmier.
ANTIHIISTAMINER (HISTAMIN H1- RECEPTORANTAGONISTER)		
Astemizol Terfenadin	Astemizol: ↑ förväntas Terfenadin: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner såsom hjärtarytmier.
NEUROLEPTIKA		
Pimozid	Pimozid: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner såsom hjärtarytmier.
ANTIPSYKOTIKA		
Quetiapin	På grund av att Telzir hämmer CYP3A förväntas koncentrationerna av quetiapin öka.	Samtidig administrering av Telzir och quetiapin är kontraindicerad eftersom det kan öka quetiapinorsakad toxicitet. Ökade plasmakoncentrationer av quetiapin kan leda till koma.
Lurasidon Inga läkemedelsinteraktionsstudier med FPV/RTV.	Lurasidon: ↑ förväntas (CYP3A4 inhibition)	Samtidig administrering av fosamprenavir/ritonavir och lurasidon är kontraindicerad på grund av risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner förknippade med lurasidon (se avsnitt 4.3)
INFEKTION		
<i>Antibiotika:</i>		
Klaritromycin Studien utförd med amprenavir. Inga läkemedelsinteraktionsstudier med FPV/RTV.	Klaritromycin: måttlig ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition)	Används med försiktighet.
Erythromycin Inga läkemedelsinteraktionsstudier.	Erytromycin: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	Används med försiktighet.

<i>Medel mot mykobakterier:</i>		
<p>Rifabutin 150 mg varannan dag</p>	<p>Rifabutin: $C_{max} \downarrow 14\%^*$ Rifabutin: $AUC(0-48) \leftrightarrow^*$</p> <p>25-O-desacetylrifabutin: $C_{max} \uparrow$ 6-faldigt*</p> <p>25-O-desacetylrifabutin: $AUC(0-48) \uparrow 11$-faldigt*</p> <p>*jämfört med rifabutin 300 mg en gång dagligen</p> <p>Oförändrad amprenavir-exponering vid jämförelse med historiska data.</p> <p>(Blandad CYP3A4-induktion/-inhibition)</p>	<p>Ökningen av 25-O-desacetylrifabutin (aktiv metabolit) kan potentiellt leda till en ökning av rifabutinrelaterade biverkningar, speciellt uveit.</p> <p>En 75%-minskning av standarddosen av rifabutin (dvs till 150 mg varannan dag) rekommenderas. Ytterligare dosminskningar kan behövas (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Rifampicin 600 mg en gång dagligen</p> <p>(Amprenavir utan ritonavir)</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier med FPV/RTV.</p>	<p>Amprenavir: $AUC \downarrow 82\%$</p> <p>Signifikant \downarrow APV förväntas</p> <p>(CYP3A4-induktion p.g.a. rifampicin)</p>	<p>Kontraindicerat (se avsnitt 4.3).</p> <p>Minskningen av amprenavirs AUC kan resultera i virologisk svikt och resistensutveckling. I försök att kompensera den minskade exponeringen genom att öka dosen av andra proteashämmare med ritonavir, har en hög frekvens av leverpåverkan observerats.</p>
<i>Antimykotika:</i>		
<p>Ketokonazol 200 mg en gång dagligen i 4 dagar</p> <p>Itrakonazol</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier.</p>	<p>Ketokonazol: $C_{max} \uparrow 25\%$ Ketokonazol: $AUC \uparrow 2,69$-faldigt.</p> <p>Amprenavir: $C_{max} \leftrightarrow$ Amprenavir: $AUC \leftrightarrow$ Amprenavir: $C_{min} \leftrightarrow$</p> <p>Itrakonazol: \uparrow förväntas</p> <p>(CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)</p>	<p>Höga doser (>200 mg/dag) av ketakonazol eller itrakonazol rekommenderas inte.</p>

ANTACIDA, HISTAMIN H₂-RECEPTORANTAGONISTER OCH PROTONPUMPSHÄMMARE		
<p>30 ml enkeldos av antacida suspension (ekvivalent med 3,6 g aluminiumhydroxid och 1,8 g magnesiumhydroxid)</p> <p>(Telzir 1400 mg enkeldos)</p> <p>Ranitidin 300 mg enkeldos</p> <p>(Telzir 1400 mg enkeldos)</p> <p>Esomeprazol 20 mg en gång dagligen</p>	<p>Amprenavir: C_{max} ↓ 35%</p> <p>Amprenavir: AUC ↓ 18%</p> <p>Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 51%</p> <p>Amprenavir: AUC ↓ 30%</p> <p>Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavir C_{max} ↔</p> <p>Amprenavir AUC ↔</p> <p>Amprenavir C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>(Höjning av gastriskt pH)</p>	<p>Ingen dosjustering behövs med antacida, protonpumpshämmare eller histamin H₂-receptorantagonister.</p>
ANTIPILEPTIKA		
<p>Fenytoin 300 mg en gång dagligen</p>	<p>Fenytoin: C_{max} ↓ 20%</p> <p>Fenytoin: AUC ↓ 22%</p> <p>Fenytoin: C_{min} ↓ 29%</p> <p>(Modest CYP3A4-induktion p.g.a. FPV/RTV)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔</p> <p>Amprenavir: AUC ↑ 20%</p> <p>Amprenavir: C_{min} ↑ 19%</p>	<p>Kontroll av fenytoins plasmakoncentrationer rekommenderas och fenytoindosen ökas vid behov.</p>
<p>Fenobarbital Karbamazepin</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier.</p>	<p>Amprenavir: ↓ förväntas</p> <p>(Modest CYP3A4-induktion)</p>	<p>Används med försiktighet (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Lidokain (systemisk administrering)</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier.</p>	<p>Lidokain: ↑ förväntas</p> <p>(CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)</p>	<p>Samtidig användning rekommenderas inte. Det kan orsaka allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Halofantrin</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier.</p>	<p>Halofantrin: ↑ förväntas</p> <p>(CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)</p>	<p>Samtidig användning rekommenderas inte. Det kan orsaka allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.4).</p>

PDE5-HÄMMARE		
<p>Sildenafil Vardenafil Tadalafil</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier.</p>	<p>PDE5-hämmare: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)</p>	<p>Samtidig användning rekommenderas inte. Det kan resultera i en ökning av de biverkningar som associeras med PDE5-hämmare inkluderande hypotension, synrubbingar och priapism (se förskrivarinformation för PDE5-hämmare). Patienter ska varnas angående dessa möjliga biverkningar när PDE5-hämmare används tillsammans med Telzir/ritonavir (se avsnitt 4.4). Observera att samtidig administrering av Telzir med lågdos ritonavir och sildenafil, som används för behandling av pulmonell arteriell hypertension, är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).</p>
INHALATIONS/NASAL-STEROIDER		
<p>Flutikasonpropionat 50 µg intranasalt 4 gånger dagligen i 7 dagar</p> <p>(Ritonavir 100 mg kapslar två gånger dagligen i 7 dagar)</p>	<p>Flutikasonpropionat: ↑</p> <p>Inneboende kortisolnivåer: ↓86 %.</p> <p>Effekterna av hög systemisk exponering av flutikason på ritonavirs plasmanivåer är inte kända.</p> <p>Större effekter kan förväntas när flutikasonpropionat inhaleras.</p> <p>(CYP3A4 inhibition p.g.a. FPV/RTV)</p>	<p>Samtidig användning är inte rekommenderad, såvida inte den potentiella nyttan av behandlingen överväger risken för systemiska effekter av kortikosteroider (se avsnitt 4.4). En dosreducering av glukokortikoiden med noggrann övervakning av lokala och systemiska effekter, eller byte till en glukokortikoid som inte är ett substrat för CYP3A4 (t.ex. beklometason) bör övervägas. Om glukokortikoider ska utsättas, kan det behöva ske successivt under en längre period (se avsnitt 4.4).</p>
ALFA-1-ADRENORECEPTORANTAGONIST		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Risk för ökade koncentrationer av alfuzosin vilket kan ge hypotension. Interaktionsmekanismen är CYP3A4-hämning av fosamprenavir/ritonavir.</p>	<p>Samtidig administrering av Telzir/ritonavir med alfuzosin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).</p>

NATURLÄKEMEDEL		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenavir ↓ förväntas (CYP3A4-induktion p.g.a. johannesört)	Preparat innehållande johannesört ska inte kombineras med Telzir (se avsnitt 4.3). För patienter som redan tar johannesört bör koncentrationerna av amprenavir och ritonavir samt hiv-RNA kontrolleras och behandlingen med johannesört avbrytas. Nivåerna av amprenavir och ritonavir kan stiga då intaget av johannesört avbryts. Den inducerande effekten kan bestå under minst 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört.
HMG-COA-REDUKTAS-HÄMMARE		
Lovastatin Simvastatin Inga läkemedelsinteraktionsstudier.	Lovastatin: ↑ förväntas Simvastatin: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Höjda koncentrationer av HMG-CoA-reduktashämmare kan orsaka myopati, inklusive rabdomyolys. Pravastatin eller fluvastatin rekommenderas eftersom metabolismen för dessa är oberoende av CYP3A4 och förväntas inte interagera med proteashämmare.
Atorvastatin 10 mg en gång dagligen i 4 dagar	Atorvastatin: C_{max} ↑ 184% Atorvastatin: AUC ↑ 153% Atorvastatin: C_{min} ↑ 73% Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔ (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	Atorvastatin ska administreras med doser som inte överstiger 20 mg/dag och med noggrann övervakning av atorvastatintoxicitet.
IMMUNOSUPPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Ciklosporin Rapamycin Takrolimus Inga läkemedelsinteraktionsstudier.	Ciklosporin: ↑ förväntas Rapamycin: ↑ förväntas Takrolimus: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	Frekvent monitorering av terapeutiska koncentrationer av immunosuppressiva medel rekommenderas tills nivåerna har stabiliserats (se avsnitt 4.4).

BENZODIAZEPINER		
Midazolam Inga läkemedelsinteraktionsstudier.	Midazolam: ↑ förväntas (3-4 gånger för parenteralt midazolam) Baserat på data med andra proteashämmare förväntas plasmakoncentrationer av midazolam bli signifikant högre när midazolam ges peroralt. (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	Telzir/ritonavir ska inte administreras samtidigt med midazolam för oral användning (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av Telzir/ritonavir och parenteralt midazolam. Om Telzir/ritonavir ska administreras tillsammans med parenteralt midazolam bör detta göras inom intensivvården eller motsvarande, där noggrann klinisk övervakning och lämplig medicinsk behandling kan garanteras om andningsdepression och/eller förlängd sedation skulle inträffa. Dosjustering av midazolam ska övervägas, speciellt om mer än en enkeldos av midazolam administreras.
TRICYKLISKA ANTIDEPRESSIVA		
Desipramin Nortriptylin Inga läkemedelsinteraktionsstudier.	Tricykliska antidepressiva läkemedel: ↑ förväntas (Lätt CYP2D6-inhibition p.g.a. RTV)	Noggrann övervakning av effekt och biverkningar av tricykliska antidepressiva läkemedel rekommenderas (se avsnitt 4.4).
OPIOIDER		
Metadon ≤ 200 mg en gång dagligen	(R)-metadon: C_{max} ↓ 21% (R)-metadon: AUC ↓ 18% (CYP-induktion p.g.a. FPV/RTV)	Minskningen av (R)-metadon (aktiv enantiomer) förväntas inte vara kliniskt signifikant. Som en försiktighetsåtgärd bör patienter monitoreras för utsättningssyndrom.
ORALA ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin Andra orala antikoagulantia Inga läkemedelsinteraktioner.	Möjligen ↓ eller ↑ av antitrombotisk effekt. (Induktion och/eller inhibition av CYP2C9 p.g.a. RTV)	Utökad kontroll av INR (International Normalised Ratio) rekommenderas (se avsnitt 4.4)

ORALA PREVENTIVMEDEL		
<p>Etinylestradiol 0,035 mg/ noretisteron 0,5 mg en gång dagligen</p>	<p>Etinylestradiol: C_{max} ↓28% Etinylestradiol: AUC ↓37%</p> <p>Noretisteron: C_{max} ↓38% Noretisteron: AUC ↓34% Noretisteron: C_{min} ↓ 26</p> <p>(CYP3A4-induktion p.g.a. FPV/RTV)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * jämfört med historiska data.</p> <p>Ritonavir: C_{max} ↑63%* Ritonavir: AUC ↑45%* * jämfört med historiska data.</p> <p>Kliniskt signifikanta stegringar av levertransaminaser förekom hos vissa individer.</p>	<p>Alternativa icke-hormonella preventivmedel rekommenderas till kvinnor i fertil ålder (se avsnitt 4.4).</p>
SELEKTIVA SEROTONIN- ÅTERUPPTAGS- HÄMMARE (SSRI)		
<p>Paroxetin</p> <p>20 mg en gång dagligen</p>	<p>Paroxetin: C_{max} ↓ 51% Paroxetin: AUC ↓55%</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * jämfört med historiska data</p> <p>Okänd mekanism.</p>	<p>Dostitrering av paroxetin baserad på en klinisk bedömning av det antidepressiva svaret rekommenderas. Patienter med stabil paroxetindos som påbörjar behandling med Telzir och ritonavir bör kontrolleras avseende antidepressivt svar.</p>
ANTINEOPLASTIKA METABOLISERAD AV CYP3A		
<p>Exempel av antineoplastikum: Dasatinib Nilotinib Ibrutinib Vinblastin Everolimus</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier med FPV/RTV.</p>	<p>dasatinib: ↑ förväntas nilotinib: ↑ förväntas ibrutinib: ↑ förväntas vinblastin: ↑ förväntas everolimus: ↑ förväntas (CYP3A4 inhibition)</p>	<p>När antineoplastiska läkemedel som metaboliseras av CYP3A administreras samtidigt som fosamprenavir/ritonavir kan plasmakoncentrationen för dessa antineoplastiska läkemedel öka och risken kan öka för biverkningar vanligen förknippade med dessa antineoplastiska läkemedel. Vid samtidig administrering med antineoplastiska läkemedel som metaboliseras av CYP3A hänvisas till relevant produktinformation för dessa läkemedel.</p>

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Som en allmän regel, vid beslut om användning av antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv-infektion hos gravida kvinnor och därmed minskning av risken för vertikal överföring av hiv till det nyfödda barnet, ska hänsyn tas till både djurdata (se avsnitt 5.3) och klinisk erfarenhet från gravida kvinnor.

Klinisk erfarenhet från behandling av gravida kvinnor med fosamprenavir är begränsad (färre än 300 genomgångna graviditeter). Passage av amprenavir via placentan har visats förekomma hos människa.

I djurstudier observerades utvecklingstoxicitet vid systemisk plasmaexponering (AUC) med amprenavir lägre än den som patienter behandlade med Telzir utsätts för (se avsnitt 5.3). På grund av den låga exponeringen i studierna av reproduktionstoxicitet har inte den potentiella utvecklingstoxiciteten av Telzir helt fastställts.

Behandling med Telzir under graviditet bör endast ske efter noggrant övervägande av den möjliga nyttan kontra risken för fostret.

Amning

Amprenavirrelaterat material hittades i mjölk från råttor, men det är inte känt om amprenavir utsöndras i human modersmjölk. Råttungar som utsattes för amprenavir och fosamprenavir före och efter födseln uppvisade tecken på utvecklingstoxicitet (se avsnitt 5.3).

För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Humandata saknas avseende fosamprenavirs effekt på fertilitet. Ingen uttalad effekt på fertilitet eller reproduktionsförmåga iaktogs hos råttor med fosamprenavir (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts för Telzir i kombination med ritonavir. Biverkningsprofilen för Telzir bör beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Biverkningsprofilen var liknande i de båda studierna på vuxna: tidigare obehandlade patienter (APV30002, ESS100732) och proteashämmarefarna (dosering två gånger dagligen, APV30003) patienter. Detta är baserat på säkerhetsdata från totalt 864 patienter som har exponerats för fosamprenavir/ritonavir i dessa tre studier.

De vanligast rapporterade (hos >5% av behandlade vuxna) biverkningarna med kombinationen fosamprenavir/ritonavir var gastrointestinala biverkningar (illamående, diarré, buksmärta och kräkningar) samt huvudvärk. De flesta biverkningar som förknippades med fosamprenavir/ritonavir kombinationsbehandlingar var milda till medelsvåra, uppkom tidigt och var sällan behandlingsbegränsande. Allvarligare biverkningar såsom allvarliga hudutslag och levertransaminasstegringar har också rapporterats (jämför avsnitt Beskrivning av utvalda biverkningar).

Sammanfattning i tabellform av biverkningar

Biverkningarna är listade enligt MedDRA-organklassificering och frekvens. Frekvenserna är definierade som: Mycket vanlig ($\geq 1/10$), Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) eller Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), eller ingen känd frekvens.

Biverkningarna i nedanstående frekvenskategorier har baserats på data från kliniska prövningar och postmarketing-studier.

De flesta av de nedanstående biverkningarna rapporterades från tre stora kliniska studier hos vuxna där biverkningarna var av åtminstone måttlig intensitet (Grad 2 eller högre) och inträffade hos minst 1 % av patienterna, och som enligt rapporter från prövarna kan tillskrivas läkemedlen som användes i studien.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk, yrsel, oral parestesi	Vanlig
<i>Magtarmkanalen</i>	Diarré	Mycket vanlig
	Lös avföring, illamående, kräkningar, buksmärta	Vanlig
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Stevens-Johnsons syndrom	Sällsynt
	Angioödem	Mindre vanlig
	Utslag (se texten nedan om "Hudutslag/hudreaktioner")	Vanlig
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Trötthet	Vanlig
<i>Undersökningar</i>	Stegring av blodkolesterol	Mycket vanlig
	Stegring av blodtriglycerider	Vanlig
	Stegring av ALAT	Vanlig
	Stegring av ASAT	Vanlig
	Stegring av lipas	Vanlig

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hudutslag / hudreaktioner: Erytematösa eller makulopapulösa hudutslag med eller utan pruritus kan uppträda under behandling. Utslagen går i allmänhet tillbaka spontant utan att behandlingen med fosamprenavir och ritonavir behöver avbrytas.

Allvarliga eller livshotande fall av hudutslag, inkluderande Stevens-Johnsons syndrom är sällsynta. Behandling med fosamprenavir och ritonavir ska stoppas definitivt om allvarliga hudutslag eller milda eller måttliga hudutslag med systemiska symtom eller symtom från slemhinnor uppträder.

Kliniskt kemiska avvikelser: Kliniskt kemiska avvikelser (Grad 3 eller 4) möjligt relaterade till behandling med fosamprenavir med ritonavir och rapporterade hos mer eller lika med 1 % av vuxna patienter i de kliniska prövningarna inkluderade: förhöjt ALAT (*vanlig*), ASAT (*vanlig*), serumlipas (*vanlig*) och triglycerider (*vanlig*).

Metabola parametrar: Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Rabdomyolys: Förhöjda CK-värden, myalgi, myosit och sällsynta fall av rabdomyolys har rapporterats med proteashämmare, särskilt i kombination med nukleosidanaloger.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats (se avsnitt 4.4).

Osteonekros: Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Pediatrika / andra populationer

Barn och ungdomar: Biverkningsprofilen för barn och ungdomar baseras på integrerade säkerhetsdata från två studier (APV29005, 24 veckors data och APV20003, 168 veckors data [final data]), där 158 HIV-1 infekterade individer 2 till 18 år fick fosamprenavir med ritonavir tillsammans med pågående NRTI-behandling (se avsnitt 5.1 för information om tillämpad doseringsregim för varje åldersgrupp). 79% av individerna fick mer än 48 veckors exponering.

Den sammantagna säkerhetsprofilen för dessa 158 barn och ungdomar var liknande den som observerades i vuxenpopulationen. Kräkningar förekom oftare bland pediatrika patienter. Läkemedelsrelaterade biverkningar var mer vanligt i APV20003 (57%) där individerna fick fosamprenavir/ritonavir en gång dagligen jämfört med APV29005 (33%) där individerna fick fosamprenavir/ritonavir 2 gånger dagligen. Inga nya säkerhetsbrister identifierades vid analyser av 48 veckors data från studierna APV29005 eller APV20002, där 54 individer i åldrarna 4 veckor till <2 år fick fosamprenavir/ritonavir två gånger dagligen tillsammans med pågående NRTI-behandling och 5 individer fick enbart engångsdoser fosamprenavir med eller utan ritonavir.

Hemofilipatienter: Hos patienter med hemofili som behandlats med proteashämmare har ökad blödningstendens rapporterats (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.**

4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot för Telzir. Det är inte känt om amprenavir kan avlägsnas genom peritonealdialys eller hemodialys. Om överdosering inträffar ska patienten övervakas avseende tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8) och symptomatisk terapi ges vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, ATC-kod J05AE07

Verkningsmekanism

Den antivirala aktiviteten av *in vitro* beror på spårnivåer av amprenavir. Amprenavir är en kompetitiv hämmare av HIV-1-proteas. Amprenavir binds till den aktiva strukturen (active site) i HIV-1-proteas och förhindrar bildning av virala gag och gag-pol polyproteinprekursorer. Detta resulterar i bildande av omogna, icke-smittsamma viruspartiklar.

Administrering av fosamprenavir 700 mg två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen resulterade i plasmakoncentrationer av amprenavir (data från antiretroviralt erfarna patienter i studie APV30003) som resulterar i proteinjusterade medianförhållanden för C_{\min}/IC_{50} och C_{\min}/IC_{95} på 21,7 (1,19-240) respektive 3,21 (0,26-30,0)

Antiviral aktivitet *in vitro*

Den antivirala aktiviteten av amprenavir *in vitro* utvärderades mot HIV-1 IIIB hos både akut och kroniskt infekterade cellinjer av lymfoblaster (MT-4, CEM-CCRF, H9) och perifera blodlymfocyter. Koncentrationen av amprenavir för 50 %-ig hämning (IC_{50}) varierade från 0,012 till 0,08 μM hos akut infekterade celler och var 0,41 μM hos kroniskt infekterade celler (1 μM = 0,50 mikrogram/ml). Förhållandet mellan *in vitro* anti-HIV-1-aktivitet för amprenavir och hämning av HIV-1-replikation hos människa har inte fastställts.

Resistens

In vivo

a) ART-naiva eller PI-naiva patienter

Olika behandlingsregimer har utvärderats i utvecklingsprogrammen för amprenavir/fosamprenavir med och utan samtidig administrering av ritonavir. Analys av prover från patienter med virologisk svikt från dessa behandlingsregimer definierade fyra huvudsakliga resistensvägar: V32I+I47V, I50V, I54L/M och I84V. Ytterligare observerade mutationer som kan bidra till resistens är: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V och I93L.

När ART-naiva vuxna patienter behandlades med nuvarande godkända doser av fosamprenavir/ritonavir observerades de beskrivna mutationerna sällan, vilket också är fallet med andra ritonavir-boostade PI-regimer. Av de 434 ART-naiva patienter som behandlades med fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg två gånger dagligen i studien ESS100732 utvecklade 16 patienter virologisk svikt vid vecka 48, 14 isolat genotypades. Tre av de 14 isolaten hade proteasresistensmutationer. En resistensmutation observerades i vart och ett av de 3 isolaten: K20K/R, I54I/L respektive I93I/L.

Av de 81 PI-naiva pediatrika patienterna som behandlades med fosamprenavir/ritonavir hade 15 av patienterna virologisk svikt, enligt definition i protokollet, efter 48 veckor i APV29005 och upp till 108 veckor i APV20003. Behandlingsrelaterade större eller APV-associerade proteasmutationer sågs i virusisolat från 2 patienter. Resistensprofilen liknade den som observerats för vuxna.

b) PI-erfarna patienter

Amprenavir

I studierna med PI-erfarna vuxna patienter, PRO30017 (amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg två gånger dagligen i delstudie A och B med 80 respektive 37 patienter), utvecklades följande mutationer hos patienter 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 och I93L/M.

Fosamprenavir

I studier med PI-erfarna vuxna patienter, APV30003 och dess fortsättningsstudie, APV30005 (fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 gånger dagligen: n=107), utvecklades följande mutationer hos patienter med virologisk svikt under de 96 veckorna: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V och L90M.

I de pediatrika studierna APV20003 och APV29005, behandlades 77 PI-erfarna patienter med fosamprenavir/ritonavir. 43 av patienterna uppfyllde kriterierna för virologisk svikt, som definierats i studien, efter 48 veckor i APV29005 och upp till 108 veckor i APV20003. Behandlingsrelaterade större proteas- eller APV-associerade mutationer sågs i virusisolat från 1 patient i APV29005 och från 6 patienter i APV20003. Mutationsprofilerna liknade de som beskrivits för PI-erfarna vuxna som behandlats med fosamprenavir/ritonavir.

Antiviral aktivitet med hänsyn till genotypisk/fenotypisk resistens

Genotypisk resistenstestning

System för tolkning av genotyp kan användas för att uppskatta aktiviteten av amprenavir / ritonavir eller fosamprenavir / ritonavir hos individer med PI-resistenta isolat. Den nuvarande (juli 2006) ANRS AC-11 algoritmen för fosamprenavir / ritonavir definierar resistens som närvaro av mutationerna V32I+I47A/V, eller I50V, eller minst fyra mutationer bland följande: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V och L90M och är associerad med ökad fenotypisk resistens mot fosamprenavir med ritonavir liksom reducerad sannolikhet för virologiskt svar (resistens). För att kunna dra slutsatser beträffande relevansen av specifika mutationer eller mutationsmönster krävs ytterligare data. Rekommendationen är att alltid konsultera aktuella tolkningssystem för utvärdering av resultat från resistenstester.

Fenotypisk resistenstestning

Kliniskt validerade system för tolkning av fenotyp kan användas tillsammans med genotypdata för att uppskatta aktiviteten av amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos patienter med PI-resistenta isolat. Diagnostiska företag för resistenstestning har utvecklat kliniska fenotypiska gränsvärden för FPV/RTV som kan användas för att tolka resultat av resistenstester.

Klinisk erfarenhet

Klinisk erfarenhet av fosamprenavir förstärkt med ritonavir är främst baserad på två öppna studier, en med tidigare obehandlade patienter (studie ESS100732) och en med patienter som tidigare fått antiretroviral behandling (studie APV30003). Båda studierna jämförde fosamprenavir/ritonavir med lopinavir/ritonavir.

Tidigare obehandlade patienter

I en randomiserad öppen studie (ESS100732-KLEAN) med antiretroviralt naiva patienter, visade fosamprenavir (700 mg) med låg dos ritonavir (100 mg) givet två gånger dagligen tillsammans med en kombinationstablett innehållande abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg) givet en gång dagligen under 48 veckor jämförbar effekt med lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) som gavs två gånger dagligen i kombination med abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg) en gång dagligen.

Baserat på andelen patienter som uppnådde plasma HIV-1-RNA-nivåer <400 kopior/ml efter 48 veckor (primär ändpunkt) var fosamprenavir givet tillsammans med ritonavir inte underlägset lopinavir/ritonavir. I "Tid till förlust av virologisk respons" ("Time to loss of virological response", TLOVR)-analysen för ITT(E)-populationen var andelen patienter som uppnådde <400 kopior/ml 73%

(315/434) i fosamprenavir med ritonavir-gruppen jämfört med 71% (317/444) av patienterna som fick lopinavir/ritonavir (95-procentigt konfidensintervall; -4,84%; 7,05%).

Effektresultat per undergrupper beskrivs i tabellen nedan.

Tabell 1 Effektresultat vid Vecka 48 i ESS100732 (ART-Naiva patienter)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)
ITT-E Population TLOVR- analys	Andel med HIV-1 RNA < 400 kopior/ml	
Alla patienter	72,5 %	71,4%
Baseline HIV-1 RNA < 100 000 kopior/ml	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
Baseline HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopior/ml	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Andel med HIV-1 RNA < 50 kopior/ml	
Alla patienter	66%	65%
Baseline HIV-1 RNA < 100 000 kopior/ml	67% (n=197)	64% (n=209)
Baseline HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopior/ml	65% (n=237)	66% (n=235)
	Medianförändring från utgångsvärdet av CD4-celler (celler/μl)	
ITT-E observerad analys	176 (n=323)	191 (n=336)

Efter slutförande av den 48-veckor långa behandlingsperioden kunde patienter vid studiecentra i Europa och Kanada delta i en förlängningsstudie till Vecka 144 med bibehållen behandlingsregim som de ursprungligen randomiserades till. Bara 22% av den ursprungliga populationen i KLEAN-studien deltog i förlängningsstudien.

Effektresultat beskrivs i tabellen nedan.

Tabell 2 Effektnytt vid Vecka 96 och 144 i ESS100732-Extension (ART-Naiva patienter)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)
ITT (Ext) Population TLOVR-analys	Andel med HIV-1 RNA < 400 kopior/ml	
Vecka 96	93%	87%
Vecka 144	83%	70%
	Andel med HIV-1 RNA < 50 kopior/ml	
Vecka 96	85%	75%
Vecka144	73%	60%
ITT (Ext) Observerad analys	Medianförändring från utgångsvärdet av CD4-celler (celler/ μ l)	
Vecka 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Vecka144	300 (n=87)	335 (n=66)

Antiretroviralt erfarna vuxna patienter

I en randomiserad öppen studie (APV30003) med proteashämmareerfarna patienter med virologisk svikt (≤ 2 proteashämmare) kunde det inte uteslutas att en skillnad förelåg mellan fosamprenavir bostrad med ritonavir (700 / 100 mg två gånger dagligen eller 1400 mg / 200 mg en gång dagligen) och lopinavir/ritonavir med avseende på virussuppression beräknad som medelvärdet av uppmätt AUC minus AUC vid behandlingsstart (AAUCMB) för HIV-1-RNA i plasma under 48 veckor (det primära effektmåttet). Resultaten var till fördel för lopinavir/ritonavir-armen vilket framgår nedan.

Tidigare behandling med proteashämmare hade misslyckats hos alla patienter i denna studie (definierat som plasma HIV-1 RNA som aldrig gick lägre än 1000 kopior/ml efter minst 12 veckors kontinuerlig behandling, eller initial suppression av HIV-1 RNA som återgick till ≥ 1000 kopior/ml). Endast 65 % av patienterna fick emellertid PI baserad behandling vid inträde i studien.

Populationen som inkluderades bestod huvudsakligen av patienter med begränsad erfarenhet av antiretroviral behandling. Mediandurationen av tidigare exponering för NRTIs var 257 veckor för patienter som fick fosamprenavir med ritonavir två gånger dagligen (79 % hade ≥ 3 tidigare NRTIs) och 210 veckor för patienter som fick lopinavir/ritonavir (64 % hade ≥ 3 tidigare NRTIs). Mediandurationen av tidigare exponering för proteashämmare var 149 veckor för patienter som fick fosamprenavir med ritonavir två gånger dagligen (49 % hade tidigare fått ≥ 2 PIs) och 130 veckor för patienter som fick lopinavir / ritonavir (40 % hade tidigare fått ≥ 2 PIs).

Medelvärdet för AAUCMBs (\log_{10} kopior/ml) i ITT (E)-populationen (observerad analys) vid 48 veckor (primär endpoint) och andra effektnytt per undergrupp visas i tabellerna nedan:

Tabell 3 Effektnytt vid Vecka 48 i APV30003 ITT(E)-population (ART-erfarna patienter)

	FPV/RTV BID (N=107)	LPV/RTV BID (N=103)
AAUCMB Observerad analys	Medelvärde (n)	Medelvärde (n)
Alla patienter	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000 – 10 000 kopior/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10 000 – 100 000 kopior/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100 000 kopior/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV BID mot LPV/RTV BID	AAUCMB Medelvärde av skillnaden (97.5% CI)	
Alla patienter	0,244 (-0,047; 0,536)	
1000 – 10 000 kopior/ml	-0,104 (-0,550; 0,342)	
>10 000 – 100 000 kopior/ml	0,216 (-0,213; 0,664)	
>100 000 kopior/ml	1,232 (0,512; 1,952)	
AAUCMB observerad analys	Medelvärde (n)	Medelvärde (n)
Alla patienter	-1,53 (105)	-1,76 (103)
CD4-tal <50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
<200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
GSS till OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Alla patienter, RD=F-Analys²	n (%)	n (%)
Patienter (%) med plasma-HIV-1-RNA <50 kopior/ml	49 (46%)	52 (50%)
Patienter (%) med plasma-HIV-1-RNA <400 kopior/ml	62 (58%)	63 (61%)
Patienter med >1 log₁₀-förändring från utgångsvärdet av plasma-HIV-1-RNA	62 (58%)	71 (69%)

Förändring från utgångsvärdet av CD4-celler (celler/ μ l)	Medianvärde (n)	Medianvärde (n)
Alla patienter	81 (79)	91 (85)

Förklaring: ¹GSS till OBT (Genotypic Sensitivity Score till Optimised Background). GSS bestämdes med hjälp av vägledningen ANRS 2007. ²RD=F (Rebound or discontinuation = failure analysis): rebound eller utsättning är lika med misslyckande som är ekvivalent med TLOVR. FPV/RTV BID – Fosamprenavir med ritonavir två gånger dagligen, LPV/RTV BID – Lopinavir/ ritonavir två gånger dagligen.

Tabell 4 AAUCMB vid Vecka 48 efter GSS i OBT och FPV/RTV-resistens vid baseline.

	Vecka 48 AAUCMB (n)		
	Alla patienter	FPV/RTV-känsliga < 4 mutationer från score	FPV/RTV-resistenta \geq 4 mutationer från score
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
\geq 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Alla patienter	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Som visas i ovanstående tabell, var det endast 16 patienter med virus vid baseline med FPV/RTV-resistens enligt ANRS-poängen. Data från ett så litet antal vidare nedbrutet i GSS-subgrupper måste tolkas med försiktighet.

Tillräckliga data saknas för att kunna rekommendera användning av fosamprenavir med ritonavir till patienter med omfattande tidigare behandling.

Barn och ungdomar över 6 år

Fosamprenavir tabletter och oral suspension med ritonavir i kombination med NRTI har utvärderats på PI-naiva och PI-erfarna barn och ungdomar. Nyttan i denna åldersgrupp har huvudsakligen hämtats från studie APV29005, en öppen 48-veckors studie som utvärderar farmakokinetik, säkerhet och antiviral aktivitet av fosamprenavir med ritonavir givet 2 gånger dagligen till HIV-1 PI- erfarna och naiva patienter 2 till 18 år gamla. Resultatet efter 48 veckors behandling, se nedan.

APV29005 inkluderade 30 patienter 6 till 11 år (majoriteten av dessa var behandlade med fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg 2 gånger dagligen eller tabletter i vuxendos) och 40 patienter 12 till 18 år (majoriteten av dem behandlades med tabletter i vuxendos).

Tabell 5 Egenskaper vid baseline och effektresultat vid vecka 48 i APV29005 ITT(E)-population

	Patienter 6 till 11 år N=30	Patienter 12 till 18 år N=40
Egenskaper vid baseline		
ART/PI status, n (%)		
ART-naiva	2 (7)	14 (35)
ART-erfarna, PI-naiva	8 (27)	12 (30)
PI-erfarna	20 (67)	14 (35)

Medianduration av tidigare ART-exponering, veckor		
NRTI	386	409
PI	253	209
Medianplasmavärde HIV-1 RNA log10 kopior/ml	4,6 (n=29)	4,7
>100 000 kopior/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Medianvärde för antal CD4 celler/ μ l	470	250
CD4 antal < 350 celler/ μ l, n (%)	10 (33)	27 (68)
Effektresultat		
Patienter med plasmavärde HIV-1 RNA <400 kopior/ml, Snapshotanalys	16 (53%)	25 (63%)
Medianförändring från baseline för CD4 celler (celler/ μ l), observerad analys	210 (n=21)	140 (n=35)

Dessa data stöds också av studien APV20003, emellertid med en annan dosregim än den som användes i studien APV29005.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter peroral administrering hydrolyseras fosamprenavir snabbt och nästan fullständigt till amprenavir och oorganiskt fosfat, innan det når systemcirkulationen. Omvandlingen av fosamprenavir till amprenavir verkar främst ske i tarmepitelet.

De farmakokinetiska egenskaperna för amprenavir efter samtidig administrering av Telzir och ritonavir har utvärderats på friska vuxna individer och hiv-infekterade patienter och inga påtagliga skillnader observerades mellan dessa båda grupper.

Då de båda beredningsformerna för Telzir, tabletter och oral suspension, gavs vid fasta, erhöles samma värden för amprenavir AUC_{∞} i plasma. Telzir oral suspension gav 14 % högre C_{max} för amprenavir i plasma i jämförelse med tabletter.

Absorption

Efter en engångsdos av fosamprenavir, uppnås maximal plasmakoncentration av amprenavir ca 2 timmar efter administrering. AUC -värden för fosamprenavir är generellt mindre än 1 % av dem som uppmäts för amprenavir. Den absoluta biotillgängligheten av fosamprenavir hos människa har inte fastställts.

Efter upprepad oral dosering med lika stora doser fosamprenavir och amprenavir uppnåddes jämförbara AUC -värden av amprenavir. C_{max} -värdena var emellertid ca 30 % lägre och C_{min} -värdena var ca 28 % högre med fosamprenavir.

Samtidig administrering av ritonavir med fosamprenavir ökar plasma AUC för amprenavir cirka 2 gånger och plasma τ_{ss} 4 till 6 gånger jämfört med värden som uppnås med fosamprenavir givet utan ritonavir.

Efter upprepad oral dosering med fosamprenavir 700 mg med ritonavir 100 mg två gånger dagligen, absorberades amprenavir snabbt och ett geometriskt medelvärde (95 % CI) för maximal plasmakoncentration av amprenavir (C_{max}) vid steady state uppmäts till 6,08 (5,38-6,86) mikrogram/ml ca 1,5 (0,75-5,0) timmar efter dosering (t_{max}). Medelvärdet för dalvärdet av plasmakoncentrationen (C_{min}) av amprenavir vid steady state var 2,12 (1,77-2,54) mikrogram/ml och $AUC_{0-\tau}$ var 39,6 (34,5-45,3) timmar*mikrogram/ml.

Administrering av fosamprenavir i tablettform tillsammans med föda (en standardiserad måltid rik på fett: 967 kcal, 67 gram fett, 33 gram protein, 58 gram kolhydrater) ändrade inte farmakokinetiken för

amprenavir i plasma (C_{\max} , t_{\max} eller $AUC_{0-\infty}$) jämfört med intag av tabletter på fastande mage. Telzir tabletter kan tas oberoende av födointag.

Samtidigt intag av amprenavir och grapefruktjuice visade inga kliniskt signifikanta ändringar av farmakokinetiken för amprenavir i plasma.

Distribution

Distributionsvolymen av amprenavir efter intag av Telzir är ca 430 l (6 l/kg vid en antagen kroppsvikt på 70 kg) vilket antyder stor distributionsvolym med fri penetration av amprenavir in i vävnader utanför systemcirkulationen. Detta värde minskar med ca 40 % när Telzir ges tillsammans med ritonavir, troligen beroende på ökning av biotillgängligheten av amprenavir.

Proteinbindningsgraden för amprenavir har beräknats till ca 90 % i *in vitro*-studier. Amprenavir är bundet till surt alfa-1-glykoprotein (AAG) och albumin, men har en högre affinitet för AAG. Minskande koncentrationer av AAG har påvisats under antiretroviral behandling. Därvid minskar den totala koncentrationen av aktiv substans i plasma. Sannolikt förändras dock inte mängden obundet amprenavir, vilket är den aktiva delen.

Passage av amprenavir till cerebrospinalvätskan är försumbar hos människor. Amprenavir verkar passera in i sperma, men koncentrationerna i sperma är lägre än i plasma.

Metabolism

Efter oral administrering hydrolyseras fosamprenavir snabbt och nästan fullständigt till amprenavir och oorganiskt fosfat vid absorption i tarmepitelet. Amprenavir metaboliseras huvudsakligen av levern. Mindre än 1 % utsöndras oförändrat i urinen. Den huvudsakliga metabolismen sker via cytokrom P450 3A4. Metabolismen av amprenavir hämmas av ritonavir, via hämning av CYP3A4, vilket resulterar i en ökad plasmakoncentration av amprenavir. Amprenavir i sin tur är också en hämmare av CYP3A4, men i mindre utsträckning än ritonavir. Därför måste läkemedel som är inducerare, hämmare eller substrat för CYP3A4 användas med försiktighet, när de ges tillsammans med Telzir med ritonavir (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Eliminering

Efter administrering av Telzir är halveringstiden för amprenavir 7,7 timmar. När Telzir ges tillsammans med ritonavir ökar halveringstiden till 15 – 23 timmar. Den huvudsakliga eliminationen av amprenavir sker via metabolism i levern. Mindre än 1 % utsöndras oförändrat i urinen och inga spårbara mängder av amprenavir återfinns i faeces. I urinen svarar metaboliter för ca 14 % och i faeces ca 75 % av den administrerade amprenavirdosen.

Särskilda patientgrupper

Barn

I en klinisk studie av fosamprenavirs farmakokinetik på barn, fick 8 individer 12 till 18 år en standard vuxendos fosamprenavir tabletter 700 mg 2 gånger dagligen (med ritonavir 100 mg 2 gånger dagligen). Jämfört med historiska data för en vuxenpopulation som fått fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg 2 gånger dagligen, hade de 12- till 18-åriga individerna ett 20% lägre plasma APV AUC (0-24), 23% lägre C_{\max} , och 20% lägre C_{\min} -värden. Barn 6 till 11 år gamla (n=9) som fick fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg 2 gånger dagligen hade 26% högre AUC (0-24) och liknande C_{\max} - och C_{\min} -värden när det jämfördes med historiska data för vuxenpopulationen som fått fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg 2 gånger dagligen.

APV20002 är en 48 veckors fas II öppen studie utformad för att utvärdera farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och antiviral aktivitet av fosamprenavir med och utan ritonavir hos barn i åldern 4 veckor till <2 år. Jämfört med historiska data för en vuxenpopulation som fått fosamprenavir med ritonavir

700 mg/100 mg 2 gånger dagligen visade en subgrupp med 5 barn i åldern 6 till <24 månader som fick fosamprenavir/ritonavir 45/7 mg/kg 2 gånger dagligen att trots en cirka 5-faldig ökning av fosamprenavir/ritonavir-doser på en mg/kg basis, var amprenavir i plasma AUC(0- τ) ungefär 48% lägre, C_{max} 26% lägre, och C_t 29% lägre hos barnen. Ingen doseringsrekommendation kan ges till de mycket små barnen (<2 år) och Telzir med ritonavir rekommenderas inte till denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Äldre

Farmakokinetiken för fosamprenavir i kombination med ritonavir har inte studerats hos patienter äldre än 65 år.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats särskilt. Mindre än 1 % av given dos amprenavir utsöndras oförändrad i urinen. Renalt clearance för ritonavir är också försumbart. Effekten av nedsatt njurfunktion på eliminationen av amprenavir och ritonavir bör därför vara minimal.

Nedsatt leverfunktion

Fosamprenavir omvandlas hos människa till amprenavir. Den huvudsakliga eliminationsvägen för amprenavir och ritonavir är via metabolism i levern.

Farmakokinetiken för amprenavir i plasma utvärderades i en 14-dagars studie på HIV-1 infekterade vuxna individer med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion som fick upprepad dosering av fosamprenavir med ritonavir jämfört med matchade kontroller med normal leverfunktion.

Hos individer med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh värde på 5-6), gav doseringsregimen med fosamprenavir 700 mg två gånger dagligen och en reducerad doseringsfrekvens av ritonavir (100 mg en gång dagligen) något högre C_{max} (17%) och AUC (0-12) (22%) av amprenavir i plasma, lika C12 värden av total amprenavir i plasma och cirka 117% högre C12 värde för obunden amprenavir jämfört med individer med normal leverfunktion som får standardregimen fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg två gånger dagligen.

Hos individer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh värde på 7-9) förväntas en reducerad dos på 450 mg fosamprenavir två gånger dagligen och en reducerad doseringsfrekvens av ritonavir (100 mg en gång dagligen) ge samma C_{max} och AUC(0-12) för amprenavir i plasma men cirka 35% lägre totalkoncentration respektive 88% högre koncentration obunden amprenavir (12 timmarsvärden) än de som uppnås hos individer med normal leverfunktion som får standardregimen fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg två gånger dagligen. Predikterade exponeringar baseras på extrapolering av data som observerats efter administrering av fosamprenavir 300 mg två gånger dagligen med ritonavir 100 mg en gång dagligen hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

Hos individer med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh värde på 10-13) gav en reducerad fosamprenavirdos på 300 mg två gånger dagligen och en reducerad doseringsfrekvens av ritonavir (100 mg en gång dagligen) 19% lägre C_{max} för amprenavir i plasma, 23% lägre AUC(0-12) och 38% lägre C12-värden men likartade C12-värden för obundet amprenavir i plasma, jämfört med de värden som individer med normal leverfunktion får vid en standarddosering av fosamprenavir och ritonavir på 700 mg respektive 100 mg två gånger dagligen. Trots en reduktion av doseringsfrekvensen av ritonavir fick individer med kraftigt nedsatt leverfunktion 64% högre C_{max} , 40% högre AUC(0-24) och 38% högre C12 för ritonavir än vad individer med normal leverfunktion får vid en standarddosering av fosamprenavir 700 mg med ritonavir 100 mg två gånger dagligen.

Fosamprenavir med ritonavir tolereras generellt väl av individer med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion och dessa regimer hade samma biverknings- och kliniska laboratorieprofil som tidigare studier på HIV-1 infekterade individer med normal leverfunktion.

Graviditet

Amprenavirs (APV) farmakogenetik studerades hos gravida kvinnor som fick FPV/RTV 700/100 mg två gånger dagligen under andra trimestern (n=6) eller tredje trimestern (n=9) samt post partum. APV-exponeringen var 25-35 % lägre under graviditet. APVs geometriska medelvärde (95 % KI) och C_{tau}-värden var 1,31 (0,97; 1,77), 1,34 (0,95; 1,89) och 2,03 (1,46; 2,83) µg/ml för andra trimestern, tredje trimestern och post partum, samt inom intervallet av värden för icke-gravida patienter som erhöll samma behandlingsregim med FPV/RTV.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxiciteten liknade den för amprenavir och inträffade vid exponering av amprenavir i plasma som var lägre än den exponering som människor utsätts för efter behandling med fosamprenavir i kombination med ritonavir i rekommenderade doser.

I toxikologiska studier med upprepad dosering på vuxna råttor och hundar, framkallade fosamprenavir gastrointestinala störningar (ökad salivutsöndring, kräkningar och lös till rinnande avföring) och leverförändringar (ökning av leverns vikt, förhöjning av leverenzymaktiviteten i serum och mikroskopiska förändringar, inkluderande levercellnekros). Ingen ökad toxicitet när juvenila djur behandlades jämfört med vuxna djur men data indikerade en brantare dos-responskurva.

I reproduktionstoxikologiska studier med fosamprenavir på råttor påverkades inte fertiliteten hos hanråttor. Hos honråttor, vid höga doser, reducerades placentavikten vid graviditet (0 till 16 %) troligen beroende på en reduktion av antalet gulkroppar i äggstockarna och antalet implantationer. Inga större effekter noterades på den embryo-fetala utvecklingen hos dräktiga råttor och kaniner. Antalet aborter ökade dock. Hos kanin var den systemiska exponeringen vid högsta dos bara 0,3 gånger den humana exponeringen vid maximal klinisk dosering, och därför har inte utvecklingstoxiciteten för fosamprenavir kunnat fastställas. Avkomman från råttor som exponerats för fosamprenavir pre- och postnalt visade försämrad fysisk och funktionell utveckling samt försämrad tillväxt. Ungarnas överlevnad var reducerad. Dessutom sågs ett minskat antal nideringsställen i livmodern per kull och förlängning av dräktigheten sågs hos ungar som parade sig efter att de uppnått könsmognad.

Gängse studier på fosamprenavir *in vitro* och *in vivo* visade inte på mutagenicitet eller gentotoxicitet. I långtidsstudier av karcinogenicitet med fosamprenavir på möss och råttor ökade hepatocellulära adenom och hepatocellulära karcinom hos möss vid exponeringsnivåer motsvarande 0,1 till 0,3 gånger nivåerna hos människor som får 700 mg fosamprenavir plus 100 mg ritonavir två gånger dagligen. Hos råttor ökade hepatocellulära adenom och follikulära tyreoidadenom vid exponeringsnivåer motsvarande 0,3 till 0,6 gånger nivåerna hos människor som får 700 mg fosamprenavir plus 100 mg ritonavir två gånger dagligen. Det är osäkert om de hepatocellulära fynden hos gnagare är relevanta för människor. Det finns dock inga belägg, från kliniska provningar eller vid användning efter marknadsgodkännande, för att dessa fynd är av klinisk signifikans. Studier med upprepade doser av fosamprenavir på råttor framkallade effekter överensstämmande med leverenzyminduktion, vilket predisponerar råttor för sköldkörteltumörer. Den tumörframkallande potentialen på sköldkörteln anses vara artspecifik. Den kliniska relevansen för dessa fynd är okänd. Endast hos råttor ökade interstitiell cellhyperplasi hos hanar vid exponeringsnivåer motsvarande 0,5 gånger nivåerna hos människor. Hos honor ökade adenocarcinom i livmodern vid en exponeringsnivå motsvarande 1,1 gånger nivån hos människor. Förekomsten av fynd i endometriet var något högre än kontrollgruppens men inom normalintervallet för honråttor. Det är osäkert om dessa adenocarcinom i livmodern är relevanta för människor. Det finns dock inga belägg, från kliniska provningar eller vid användning efter marknadsgodkännande, för att dessa fynd är av klinisk signifikans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Povidon K30

Magnesiumstearat

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Filmdragering:

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Glyceroltriacetat

Järnoxid, röd (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE burkar med barnsäker polypropylenförslutning som innehåller 60 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/282/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 12 juli 2004

Datum för förnyat godkännande: 15 maj 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Telzir 50 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml av den orala suspensionen innehåller 50 mg fosamprenavir som fosamprenavirkalcium (motsvarande ca 43 mg amprenavir).

Hjälpämnen:

Metylparahydroxibensoat (E218)	1,5 mg/ml
Propylparahydroxibensoat (E216)	0,2 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral suspension

Suspensionen är vit till benvit.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Telzir är i kombination med låg dos av ritonavir indicerat för behandling av vuxna, ungdomar och barn 6 år och äldre infekterade med humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1) i kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Hos vuxna som i begränsad omfattning tidigare erhållit antiretroviral behandling har inte Telzir i kombination med låg dos ritonavir visats vara lika effektivt som lopinavir / ritonavir. Inga jämförande studier har gjorts på barn och ungdomar.

Hos patienter som genomgått mer omfattande behandling har inte användning av Telzir i kombination med låg dos ritonavir studerats tillräckligt.

Hos patienter med tidigare erfarenhet av behandling med proteashämmare (PI) bör valet av Telzir baseras på resultatet från viral resistensbestämning och på patientens tidigare behandling (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Telzir får endast ges tillsammans med låg dos ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare av amprenavir och i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Produktresumén för ritonavir måste därför studeras innan behandling med Telzir påbörjas.

Behandlingen bör initieras av läkare med erfarenhet av att behandla hiv-infektioner.

Fosamprenavir är en pro-drug av amprenavir och får inte ges tillsammans med andra läkemedel som innehåller amprenavir.

Det är viktigt att varje patient är medveten om betydelsen av att i alla avseenden hålla sig till den rekommenderade doseringen.

Försiktighet bör iakttagas om den rekommenderade dosen av fosamprenavir med ritonavir som anges nedan överskrids (se avsnitt 4.4).

Telzir oral suspension ges oralt.

Skaka flaskan kraftigt i 20 sekunder före uttag av första dosen och i 5 sekunder före varje efterföljande dos.

Telzir finns också som 700 mg filmdragerade tabletter.

Vuxna

Hos vuxna **ska** den orala suspensionen tas **utan** mat och på fastande mage.

Se nedanstående tabell för doseringsrekommendation till vuxna.

Pediatrikska patienter (från 6 år)

Hos pediatrikska patienter **ska** den orala suspensionen tas **med** mat för att göra det mer smakligt och underlätta följsamhet (se avsnitt 5.2).

Telzir oral suspension är det rekommenderade alternativet för den mest noggranna doseringen till barn baserad på kroppsvikt.

Se nedanstående tabell för doseringsrekommendation till barn.

Ingen doseringsrekommendation kan ges till barn som väger mindre än 25 kg.

Barn under 6 år

Telzir med ritonavir rekommenderas inte till barn under 6 år på grund av otillräcklig data på farmakokinetik, säkerhet och antiviralt svar (se avsnitt 5.2).

Doseringsrekommendationer för Telzir med ritonavir

Ålder	Kroppsvikt	Telzir dos (TVÅ GÅNGER DAGLIGEN)	Ritonavir dos (TVÅ GÅNGER DAGLIGEN)
Vuxna (≥18 år)		Tablett eller oral suspension 700 mg (1 tablett eller 14 ml suspension) Oral suspension ska tas utan mat	Kapsel eller lösning 100 mg
6-17 år	≥39 kg	Tablett eller oral suspension 700 mg (1 tablett eller 14 ml suspension) Oral suspension ska tas med mat	Kapsel eller lösning 100 mg
	33-38 kg	Oral suspension 18 mg/kg (0,36 ml/kg); maximalt 700 mg eller 14 ml Oral suspension ska tas med mat	Kapsel eller lösning 100 mg
	25-32 kg	Oral suspension 18 mg/kg (0,36 ml/kg) Oral suspension ska tas med mat	Lösning 3 mg/kg
	<25 kg	Ingen doseringsrekommendation	
<6 år		Rekommenderas inte	

Äldre (över 65 år)

Farmakokinetiken för fosamprenavir har inte studerats hos denna patientgrupp (se avsnitt 5.2). Ingen rekommendation kan därför ges till denna patientgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering anses nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Den rekommenderade dosen till vuxna med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh värde: 5-6) är 700 mg fosamprenavir två gånger dagligen med 100 mg ritonavir **en gång** dagligen.

Den rekommenderade dosen till vuxna med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh värde: 7-9) är 450 mg fosamprenavir (dvs 9 ml Telzir oral suspension) två gånger dagligen med 100 mg ritonavir **en gång** dagligen. Denna justerade dos har inte utvärderats i någon klinisk prövning utan har istället erhållits genom extrapolering (se avsnitt 5.2).

Till vuxna med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh värde: 10-15) ska fosamprenavir användas med försiktighet och med en reducerad dos på 300 mg fosamprenavir 2 gånger dagligen med 100 mg ritonavir **en gång** dagligen.

Även med dessa dosjusteringar för vuxna med nedsatt leverfunktion kan vissa patienter ha högre eller lägre plasmakoncentrationer av amprenavir och/eller ritonavir än förväntat jämfört med patienter med normal leverfunktion, vilket beror på ökad variabilitet mellan patienter (se avsnitt 5.2). Noggrann övervakning av säkerhet och virologiskt svar är därför befogad.

I denna patientgrupp **ska** den orala suspensionen tas **utan** mat och på fastande mage.

Ingen doseringsrekommendation kan ges till barn och ungdomar med nedsatt leverfunktion eftersom inga studier har gjorts i dessa åldersgrupper.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot fosamprenavir, amprenavir eller ritonavir, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Telzir får inte administreras samtidigt med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster och som dessutom är substrat för cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) t.ex. alfuzosin, amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, dihydroergotamin, ergotamin, pimozid, quetiapin, kinidin, terfenadin, peroralt midazolam (för försiktighet med parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5), peroralt triazolam, sildenafil som används för behandling av pulmonell arteriell hypertension (för användning av sildenafil hos patienter med erektil dysfunktion, se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig administrering av det antipsykotiska läkemedlet lurasidon och fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av paritaprevir och fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) är kontraindicerad på grund av den förväntade ökningen av paritaprevirexponeringen och avsaknad av kliniska data för bedömning av storleken på denna ökning (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av Telzir med simvastatin eller lovastatin är kontraindicerad på grund av ökade plasmakoncentrationer av lovastatin och simvastatin som kan leda till ökad risk för myopati, inklusive rabdomyolys (se avsnitt 4.5).

Telzir med ritonavir får inte administreras samtidigt med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster och som i hög grad är beroende av CYP2D6-metabolism, t.ex. flekainid och propafenon (se avsnitt 4.5).

Kombination av rifampicin och Telzir tillsammans med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

Naturmedel/naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) får inte användas under behandling med Telzir, på grund av risken för sänkta plasmakoncentrationer och minskad klinisk effekt av amprenavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienterna bör informeras om att varken Telzir eller någon annan idag tillgänglig antiretroviral behandling botar hiv och att opportunistiska infektioner och andra komplikationer till hiv-infektionen kan uppträda trots behandlingen.

Fosamprenavir innehåller en sulfonamid. Potentialen för korsallergi mellan läkemedel i sulfonamidgruppen och fosamprenavir är okänd. I de pivotala studierna med Telzir, där patienterna

fick fosamprenavir tillsammans med ritonavir, fann man inga belägg för ökad risk för hudutslag hos patienter med tidigare allergi mot sulfonamider i förhållande till dem som inte hade någon allergi mot sulfonamid. Trots detta ska Telzir användas med försiktighet hos patienter med känd allergi mot sulfonamid.

Telzir oral suspension innehåller propyl- och metylparahydroxibensoat. Dessa ämnen kan förorsaka en allergisk reaktion hos vissa individer. Reaktionen kan vara fördröjd.

Samtidig administrering av Telzir 700 mg två gånger dagligen med ritonavir i doser högre än 100 mg två gånger dagligen har inte utvärderats kliniskt. Användning av högre ritonavirdoser kan ändra säkerhetsprofilen för kombinationen och rekommenderas därför inte.

Leversjukdom

Telzir med ritonavir ska användas med försiktighet och med reducerad dosering till vuxna patienter med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C, hänvisas också till aktuell produktresumé för dessa läkemedel.

Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av leverfunktionsavvikelser under antiretroviral kombinationsterapi och ska kontrolleras enligt klinisk praxis. Om det hos dessa patienter finns tecken på försämring av leversjukdomen, ska uppehåll eller avbrytande av behandlingen övervägas.

Läkemedelsinteraktioner

Samtidig användning av Telzir och halofantrin eller lidokain (systemiskt) rekommenderas ej.

PDE5-hämmare som används för behandling av erektil dysfunktion: Samtidig användning av Telzir och PDE5-hämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil och vardenafil) rekommenderas ej (se avsnitt 4.5). Samtidig administrering av Telzir med lågdos ritonavir och dessa läkemedel förväntas öka deras koncentrationer betydligt och kan resultera i de biverkningar som associeras med PDE5-hämmare, såsom hypotension, synförändringar och priapism (se avsnitt 4.5). Observera att samtidig administrering av Telzir med lågdos ritonavir och sildenafil som används för behandling av pulmonell arteriell hypertension är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

En minskning av rifabutindosen med minst 75 % rekommenderas vid samtidig administrering med Telzir med ritonavir. Ytterligare dosminskning kan bli nödvändig (se avsnitt 4.5).

Eftersom det kan finnas en ökad risk för stegring av levertransaminaser och ändring av hormonnivåerna vid samtidig administrering av fosamprenavir, ritonavir och orala antikonceptionella medel, rekommenderas alternativa icke-hormonella preventivmetoder till kvinnor i fertil ålder (se avsnitt 4.5).

Data saknas från samtidig administrering av fosamprenavir och ritonavir med estrogener och/eller progestogener som används vid hormonella substitutionsbehandlingar. Effekt och säkerhet för dessa behandlingar med fosamprenavir och ritonavir har inte fastställts.

Antiepileptika (karbamazepin, fenobarbital) ska användas med försiktighet. Effekten av Telzir kan reduceras p.g.a. sänkt plasmakoncentration av amprenavir hos patienter som tar dessa läkemedel samtidigt (se avsnitt 4.5).

Monitorering av koncentrationen av immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin, takrolimus, rapamycin) rekommenderas när Telzir administreras samtidigt (se avsnitt 4.5).

Monitorering av koncentrationen av tricykliska antidepressiva (t.ex. desipramin och nortriptylin) rekommenderas när Telzir administreras samtidigt (se avsnitt 4.5).

När warfarin eller andra orala antikoagulantia ges tillsammans med Telzir rekommenderas en utökad kontroll av INR (International Normalised Ratio) (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av Telzir tillsammans med ritonavir och flutikason eller andra glukokortikoider som metaboliseras via CYP3A4 rekommenderas inte såvida inte nyttan av behandlingen uppväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroider inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av fosamprenavir/ritonavir tillsammans med andra antineoplastikum som metaboliseras av CYP3A (till exempel dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin och everolimus) kan öka koncentrationen av dessa läkemedel och eventuellt öka risken för biverkningar vanligen förknippade med dessa läkemedel. Se avsedd produktinformation för dessa läkemedel (se avsnitt 4.5).

Direktverkande virushämmande medel mot hepatit C-virus (HCV): När direktverkande virushämmande medel mot hepatit C-virus, som metaboliseras av CYP3A4 eller inducerar/hämmer CYP3A4, administreras samtidigt med fosamprenavir/ritonavir förväntas förändrade läkemedelskoncentrationer i plasma på grund av hämning eller induktion av CYP3A4-enzymaktivitet (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Utslag / hudreaktioner

De flesta patienter med milda eller måttliga utslag kan fortsätta med Telzir. Lämpliga antihistaminer (t.ex. cetirizindihydroklorid) kan minska klådan och påskynda läkningen av utslagen. Allvarliga och livshotande hudreaktioner, inkluderande Stevens-Johnsons syndrom, rapporterades hos färre än 1 % av patienterna som ingick i det kliniska utvecklingsprogrammet. Telzir ska sättas ut permanent vid allvarliga utslag, eller vid måttliga utslag med systemiska symtom eller symtom från slemhinnor (se avsnitt 4.8).

Hemofilpatienter

Hos patienter med hemofili A eller B som behandlats med proteashämmare (PIs) har ökad blödningstendens inklusive spontana hematom i huden och hemartros rapporterats. Vissa patienter behövde tillförsel av faktor VIII. I mer än hälften av fallen kunde behandlingen med proteashämmare fortgå eller återinsättas om den hade avbrutits. Ett orsakssamband har misstänkts, men verkningsmekanismen har inte kunnat klargöras. Patienter med hemofili bör därför informeras om att det kan föreligga en ökad risk för blödning.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade behandlingsriktlinjer för hiv. Lipidrubbingar ska hanteras på ett kliniskt lämpligt sätt.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis carinii* pneumoni. Varje symptom på

inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling. Patienter ska rådås att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

När fosamprenavir och ritonavir ges tillsammans kan den metabola interaktionsprofilen för ritonavir dominera, eftersom ritonavir är en mer potent CYP3A4-hämmare. Därför måste hela förskrivarinformationen för ritonavir studeras innan behandling med Telzir och ritonavir påbörjas. Ritonavir hämmar också CYP2D6 men i mindre omfattning än CYP3A4. Ritonavir inducerar CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 och glukuronosyltransferas.

Dessutom metaboliseras både amprenavir, den aktiva metaboliten av fosamprenavir, och ritonavir huvudsakligen i levern av CYP3A4. Alla läkemedel som antingen metaboliseras på samma sätt eller modifierar CYP3A4-aktiviteten kan förändra farmakokinetiken för amprenavir och ritonavir. På motsvarande sätt kan administrering av fosamprenavir tillsammans med ritonavir förändra farmakokinetiken för andra aktiva substanser som metaboliseras på samma sätt.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Om inget annat anges har studierna nedan utförts med den rekommenderade doseringen av fosamprenavir/ritonavir (dvs 700 mg/100 mg två gånger dagligen) och interaktionen utvärderades under steady-stateförhållanden där läkemedel givits i 10 till 21 dagar.

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL		
<i>Icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare:</i>		
Efavirenz 600 mg en gång dagligen	Ingen kliniskt signifikant interaktion har observerats.	Ingen dosjustering behövs.
Nevirapin 200 mg två gånger dagligen	Ingen kliniskt signifikant interaktion har observerats.	Ingen dosjustering behövs.

<p>Etravirin</p> <p>(Studien genomförd på 8 patienter)</p>	<p>Amprenavir AUC ↑ 69% Amprenavir C_{min} ↑ 77% Amprenavir C_{max} ↑ 62%</p> <p>Etravirin AUC ↔^a Etravirin C_{min} ↔^a Etravirin C_{max} ↔^a</p> <p>^a Jämförelsen baseras på historiska kontroller.</p>	<p>Telzir kan kräva dosreducering (med oral suspension).</p>
<p><i>Nukleosid/Nukleotid omvänt transkriptashämmare</i></p>		
<p>Abakavir Lamivudin Zidovudin</p> <p>Studien utförd med amprenavir.</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier med FPV/RTV</p>	<p>Ingen kliniskt signifikant interaktion förväntas.</p>	<p>Ingen dosjustering behövs.</p>
<p>Didanosin tuggtablett</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier.</p>	<p>Ingen kliniskt signifikant interaktion förväntas.</p>	<p>Ingen separering eller justering av doser behövs (se Antacida).</p>
<p>Didanosin enterokapsel</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier.</p>	<p>Ingen kliniskt signifikant interaktion förväntas.</p>	<p>Ingen dosjustering behövs.</p>
<p>Tenofovirdisoproxil 245 mg en gång dagligen</p>	<p>Ingen kliniskt signifikant interaktion har observerats.</p>	<p>Ingen dosjustering behövs.</p>
<p><i>Proteashämmare:</i> Enligt nuvarande behandlingsriktlinjer rekommenderas generellt inte samtidig behandling med annan proteashämmare.</p>		
<p>Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg två gånger dagligen</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} ↔* * jämfört med lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg två gånger dagligen</p>	<p>Samtidig användning rekommenderas inte.</p>

<p>Lopinavir / ritonavir 533 mg/133 mg två gånger dagligen</p> <p>(Telzir 1400 mg två gånger dagligen)</p>	<p>Amprenavir: C_{max} ↓ 13%* Amprenavir: AUC ↓ 26%* Amprenavir: C_{min} ↓ 42 %* * jämfört med fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg två gånger dagligen</p> <p>(Blandad CYP3A4-induktion/-inhibition, Pgp-induktion)</p>	
<p>Indinavir Sakvinavir</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier.</p>		<p>Inga dosrekommendationer kan ges.</p>
<p>Atazanavir</p> <p>300 mg en gång dagligen</p>	<p>Atazanavir: C_{max} ↓ 24%* Atazanavir: AUC ↓ 22%* Atazanavir: C_{min} ↔* *jämfört med atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg en gång dagligen</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p>	<p>Ingen dosjustering behövs.</p>

<i>Integrashämmare</i>		
<p>Raltegravir</p> <p>400 mg två gånger dagligen</p>	<p><u>Fastande</u></p> <p>Amprenavir: C_{\max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{\min} ↓ 19% (-42%; +13%)</p> <p>Raltegravir: C_{\max} ↓ 51% (-75%; -3%) AUC ↓ 55% (-76%; -16%) C_{\min} ↓ 36% (-57%; -3%)</p> <p><u>Tillsammans med föda</u></p> <p>Amprenavir: C_{\max} ↓ 25% (-41%; -4%) AUC ↓ 25% (-42%; -3%) C_{\min} ↓ 33% (-50%; -10%)</p> <p>Raltegravir: C_{\max} ↓ 56% (-70%; -34%) AUC ↓ 54% (-66%; -37%) C_{\min} ↓ 54% (-74%; -18%)</p>	<p>Samtidig administrering rekommenderas inte. Betydande minskning av exponering och C_{\min} har setts för både amprenavir och raltegravir, (särskilt tillsammans med föda) och kan orsaka virologisk svikt hos en del patienter.</p>
<p>Dolutegravir</p> <p>50 mg en gång dagligen</p>	<p>Dolutegravir C_{\max} ↓ 24% AUC ↓ 35% C_{τ} ↓ 49%</p> <p>Amprenavir: C_{\max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{\min} ↔</p>	<p>Baserat på observerat samband mellan exponering/respons i klinisk data rekommenderas ingen dosjustering av fosamprenavir eller dolutegravir. Försiktighet ska iakttas och noggrann uppföljning rekommenderas när denna kombination ges till patienter resistent mot integrashämmare.</p>
<i>CCR5-receptorantagonister</i>		
<p>Maravirok</p> <p>300 mg två gånger dagligen</p>	<p>Maravirok: AUC_{12} ↑ 2,49 Maravirok: C_{\max} ↑ 1,52 Maravirok: C_{12} ↑ 4,47</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 administrering rekommenderas inte. Betydande minskning av C_{\min} för amprenavir har setts, vilket kan orsaka virologisk svikt hos patienter.</p>

<i>Läkemedel mot hepatit C-virus</i>		
Simeprevir Daklatasvir	Ej studerad. Resultat från studier med andra HIV-proteashämmare och simeprevir eller daklatasvir tyder på att samtidig administrering av fosamprenavir/ritonavir troligen leder till ökad plasmaexponering av simeprevir eller daklatasvir på grund av CYP3A4-enzymhämmning.	Rekommenderas ej.
Paritaprevir (formulerat tillsammans med ritonavir och ombitasvir och samtidigt administrerat med dasabuvir)	Ej studerad. Resultat från studier med andra HIV-proteashämmare och paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir tyder på att samtidig administrering av fosamprenavir/ritonavir med paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir troligen leder till ökad plasmaexponering av paritaprevir på grund av CYP3A4-enzymhämmning och högre ritonavirdos.	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron Bepridil Kinidin Flekainid Propafenon	Amiodaron: ↑ förväntas Bepridil: ↑ förväntas Kinidin: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV) Flekainid: ↑ förväntas Propafenon: ↑ förväntas (CYP2D6-inhibition p.g.a. RTV)	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner såsom hjärtarytmier.
ERGOTDERIVAT		
Dihydroergotamin Ergotamin Ergonovin Metylergonovin	Dihydroergotamin: ↑ förväntas Ergonovin: ↑ förväntas Ergotamin: ↑ förväntas Metylergonovin: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner såsom akut ergotförgiftning som karaktäriseras av perifer vasospasm och ischemi i extremiteterna och andra vävnader.

MEDEL SOM PÅVERKAR GASTROINTESTINAL- MOTILITETEN		
Cisaprid	Cisaprid: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner såsom hjärtarytmier.
ANTIHIISTAMINER (HISTAMIN H1- RECEPTORANTAGONISTER)		
Astemizol Terfenadin	Astemizol: ↑ förväntas Terfenadin: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner såsom hjärtarytmier.
NEUROLEPTIKA		
Pimozid	Pimozid: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner såsom hjärtarytmier.
ANTIPSYKOTIKA		
Quetiapin	På grund av att Telzir hämmer CYP3A förväntas koncentrationerna av quetiapin öka.	Samtidig administrering av Telzir och quetiapin är kontraindicerad eftersom det kan öka quetiapinorsakad toxicitet. Ökade plasmakoncentrationer av quetiapin kan leda till koma.
Lurasidon Inga läkemedelsinteraktionsstudier med FPV/RTV.	Lurasidon: ↑ förväntas (CYP3A4 inhibition)	Samtidig administrering av fosamprenavir/ritonavir och lurasidon är kontraindicerad på grund av risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner förknippade med lurasidon (se avsnitt 4.3)
INFEKTION		
<i>Antibiotika:</i>		
Klaritromycin Studien utförd med amprenavir. Inga läkemedelsinteraktionsstudier med FPV/RTV.	Klaritromycin: måttlig ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition)	Används med försiktighet.
Erythromycin Inga läkemedelsinteraktionsstudier.	Erytromycin: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	Används med försiktighet.

<i>Medel mot mykobakterier:</i>		
<p>Rifabutin 150 mg varannan dag</p>	<p>Rifabutin: $C_{max} \downarrow 14\%^*$ Rifabutin: $AUC(0-48) \leftrightarrow^*$</p> <p>25-O-desacetylrifabutin: $C_{max} \uparrow$ 6-faldigt*</p> <p>25-O-desacetylrifabutin: $AUC(0-48) \uparrow 11$-faldigt*</p> <p>*jämfört med rifabutin 300 mg en gång dagligen</p> <p>Oförändrad amprenavir-exponering vid jämförelse med historiska data.</p> <p>(Blandad CYP3A4-induktion/-inhibition)</p>	<p>Ökningen av 25-O-desacetylrifabutin (aktiv metabolit) kan potentiellt leda till en ökning av rifabutinrelaterade biverkningar, speciellt uveit.</p> <p>En 75%-minskning av standarddosen av rifabutin (dvs till 150 mg varannan dag) rekommenderas. Ytterligare dosminskningar kan behövas (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Rifampicin 600 mg en gång dagligen</p> <p>(Amprenavir utan ritonavir)</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier med FPV/RTV.</p>	<p>Amprenavir: $AUC \downarrow 82\%$</p> <p>Signifikant \downarrow APV förväntas</p> <p>(CYP3A4-induktion p.g.a. rifampicin)</p>	<p>Kontraindicerat (se avsnitt 4.3.)</p> <p>Minskningen av amprenavirs AUC kan resultera i virologisk svikt och resistensutveckling.</p> <p>I försök att kompensera den minskade exponeringen genom att öka dosen av andra proteashämmare med ritonavir, har en hög frekvens av leverpåverkan observerats.</p>
<i>Antimykotika:</i>		
<p>Ketokonazol 200 mg en gång dagligen i 4 dagar</p> <p>Itrakonazol</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier.</p>	<p>Ketokonazol: $C_{max} \uparrow 25\%$ Ketokonazol: $AUC \uparrow 2,69$-faldigt.</p> <p>Amprenavir: $C_{max} \leftrightarrow$ Amprenavir: $AUC \leftrightarrow$ Amprenavir: $C_{min} \leftrightarrow$</p> <p>Itrakonazol: \uparrow förväntas</p> <p>(CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)</p>	<p>Höga doser (>200 mg/dag) av ketakonazol eller itrakonazol rekommenderas inte.</p>

ANTACIDA, HISTAMIN H₂-RECEPTORANTAGONISTER OCH PROTONPUMPSHÄMMARE		
<p>30 ml enkeldos av antacida suspension (ekvivalent med 3,6 g aluminiumhydroxid och 1,8 g magnesiumhydroxid)</p> <p>(Telzir 1400 mg enkeldos)</p> <p>Ranitidin 300 mg enkeldos</p> <p>(Telzir 1400 mg enkeldos)</p> <p>Esomeprazol 20 mg en gång dagligen</p>	<p>Amprenavir: C_{max} ↓ 35%</p> <p>Amprenavir: AUC ↓ 18%</p> <p>Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 51%</p> <p>Amprenavir: AUC ↓ 30%</p> <p>Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavir C_{max} ↔</p> <p>Amprenavir AUC ↔</p> <p>Amprenavir C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>(Höjning av gastriskt pH)</p>	<p>Ingen dosjustering behövs med antacida, protonpumpshämmare eller histamin H₂-receptorantagonister.</p>
ANTIPILEPTIKA		
<p>Fenytoin 300 mg en gång dagligen</p>	<p>Fenytoin: C_{max} ↓ 20%</p> <p>Fenytoin: AUC ↓ 22%</p> <p>Fenytoin: C_{min} ↓ 29%</p> <p>(Modest CYP3A4-induktion p.g.a. FPV/RTV)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔</p> <p>Amprenavir: AUC ↑ 20%</p> <p>Amprenavir: C_{min} ↑ 19%</p>	<p>Kontroll av fenytoins plasmakoncentrationer rekommenderas och fenytoindosen ökas vid behov.</p>
<p>Fenobarbital Karbamazepin</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier.</p>	<p>Amprenavir: ↓ förväntas</p> <p>(Modest CYP3A4-induktion)</p>	<p>Används med försiktighet (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Lidokain (systemisk administrering)</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier.</p>	<p>Lidokain: ↑ förväntas</p> <p>(CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)</p>	<p>Samtidig användning rekommenderas inte. Det kan orsaka allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Halofantrin</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier.</p>	<p>Halofantrin: ↑ förväntas</p> <p>(CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)</p>	<p>Samtidig användning rekommenderas inte. Det kan orsaka allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.4).</p>

PDE5-HÄMMARE		
<p>Sildenafil Vardenafil Tadalafil</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier.</p>	<p>PDE5-hämmare: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)</p>	<p>Samtidig användning rekommenderas inte. Det kan resultera i en ökning av de biverkningar som associeras med PDE5-hämmare inkluderande hypotension, synrubbningar och priapism (se forskrivarinformation för PDE5-hämmare). Patienter ska varnas angående dessa möjliga biverkningar när PDE5-hämmare används tillsammans med Telzir/ritonavir (se avsnitt 4.4). Observera att samtidig administrering av Telzir med lågdos ritonavir och sildenafil, som används för behandling av pulmonell arteriell hypertension, är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).</p>
INHALATIONS/NASAL-STEROIDER		
<p>Flutikasonpropionat 50 µg intranasalt 4 gånger dagligen i 7 dagar</p> <p>(Ritonavir 100 mg kapslar två gånger dagligen i 7 dagar)</p>	<p>Flutikasonpropionat: ↑</p> <p>Inneboende kortisolnivåer: ↓ 86 %.</p> <p>Effekterna av hög systemisk exponering av flutikason på ritonavirs plasmanivåer är inte kända.</p> <p>Större effekter kan förväntas när flutikasonpropionat inhaleras.</p> <p>(CYP3A4 inhibition p.g.a. FPV/RTV)</p>	<p>Samtidig användning är inte rekommenderad, såvida inte den potentiella nyttan av behandlingen överväger risken för systemiska effekter av kortikosteroider (se avsnitt 4.4). En dosreducering av glukokortikoiden med noggrann övervakning av lokala och systemiska effekter, eller byte till en glukokortikoid som inte är ett substrat för CYP3A4 (t.ex. beklometason) bör övervägas. Om glukokortikoider ska utsättas, kan det behöva ske successivt under en längre period (se avsnitt 4.4).</p>
ALFA-1-ADRENORECEPTORANTAGONIST		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Risk för ökade koncentrationer av alfuzosin vilket kan ge hypotension. Interaktionsmekanismen är CYP3A-hämning av fosamprenavir/ritonavir.</p>	<p>Samtidig administrering av Telzir/ritonavir med alfuzosin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3)</p>

NATURLÄKEMEDEL		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenavir ↓ förväntas (CYP3A4-induktion p.g.a. johannesört)	Preparat innehållande johannesört ska inte kombineras med Telzir (se avsnitt 4.3). För patienter som redan tar johannesört bör koncentrationerna av amprenavir och ritonavir samt hiv-RNA kontrolleras och behandlingen med johannesört avbrytas. Nivåerna av amprenavir och ritonavir kan stiga då intaget av johannesört avbryts. Den inducerande effekten kan bestå under minst 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört.
HMG-COA-REDUKTAS-HÄMMARE		
Lovastatin Simvastatin Inga läkemedelsinteraktionsstudier.	Lovastatin: ↑ förväntas Simvastatin: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Höjda koncentrationer av HMG-CoA-reduktashämmare kan orsaka myopati, inklusive rabdomyolys. Pravastatin eller fluvastatin rekommenderas eftersom metabolismen för dessa är oberoende av CYP3A4 och förväntas inte interagera med proteashämmare.
Atorvastatin 10 mg en gång dagligen i 4 dagar	Atorvastatin: C_{max} ↑ 184% Atorvastatin: AUC ↑ 153% Atorvastatin: C_{min} ↑ 73% Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔ (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	Atorvastatin ska administreras med doser som inte överstiger 20 mg/dag och med noggrann övervakning av atorvastatintoxicitet.
IMMUNOSUPPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Ciklosporin Rapamycin Takrolimus Inga läkemedelsinteraktionsstudier.	Ciklosporin: ↑ förväntas Rapamycin: ↑ förväntas Takrolimus: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	Frekvent monitorering av terapeutiska koncentrationer av immunosuppressiva medel rekommenderas tills nivåerna har stabiliserats (se avsnitt 4.4).

BENZODIAZEPINER		
Midazolam Inga läkemedelsinteraktionsstudier.	Midazolam: ↑ förväntas (3-4 gånger för parenteralt midazolam) Baserat på data med andra proteashämmare förväntas plasmakoncentrationer av midazolam bli signifikant högre när midazolam ges peroralt. (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	Telzir/ritonavir ska inte administreras samtidigt med midazolam för oral användning (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av Telzir/ritonavir och parenteralt midazolam. Om Telzir/ritonavir ska administreras tillsammans med parenteralt midazolam bör detta göras inom intensivvården eller motsvarande, där noggrann klinisk övervakning och lämplig medicinsk behandling kan garanteras om andningsdepression och/eller förlängd sedation skulle inträffa. Dosjustering av midazolam ska övervägas, speciellt om mer än en enkeldos av midazolam administreras.
TRICYKLISKA ANTIDEPRESSIVA		
Desipramin Nortriptylin Inga läkemedelsinteraktionsstudier.	Tricykliska antidepressiva läkemedel: ↑ förväntas (Lätt CYP2D6-inhibition p.g.a. RTV)	Noggrann övervakning av effekt och biverkningar av tricykliska antidepressiva läkemedel rekommenderas (se avsnitt 4.4).
OPIOIDER		
Metadon ≤ 200 mg en gång dagligen	(R)-metadon: C_{max} ↓ 21% (R)-metadon: AUC ↓ 18% (CYP-induktion p.g.a. FPV/RTV)	Minskningen av (R)-metadon (aktiv enantiomer) förväntas inte vara kliniskt signifikant. Som en försiktighetsåtgärd bör patienter monitoreras för utsättningssyndrom.
ORALA ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin Andra orala antikoagulantia Inga läkemedelsinteraktioner.	Möjligen ↓ eller ↑ av antitrombotisk effekt. (Induktion och/eller inhibition av CYP2C9 p.g.a. RTV)	Utökad kontroll av INR (International Normalised Ratio) rekommenderas (se avsnitt 4.4)

ORALA PREVENTIVMEDEL		
<p>Etinylestradiol 0,035 mg/ noretisteron 0,5 mg en gång dagligen</p>	<p>Etinylestradiol: C_{max} ↓28% Etinylestradiol: AUC ↓37%</p> <p>Noretisteron: C_{max} ↓38% Noretisteron: AUC ↓34% Noretisteron: C_{min} ↓ 26</p> <p>(CYP3A4-induktion p.g.a. FPV/RTV)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * jämfört med historiska data.</p> <p>Ritonavir: C_{max} ↑63%* Ritonavir: AUC ↑45%* * jämfört med historiska data.</p> <p>Kliniskt signifikanta stegringar av levertransaminaser förekom hos vissa individer.</p>	<p>Alternativa icke-hormonella preventivmedel rekommenderas till kvinnor i fertil ålder (se avsnitt 4.4).</p>
SELEKTIVA SEROTONIN- ÅTERUPPTAGS- HÄMMARE (SSRI)		
<p>Paroxetin</p> <p>20 mg en gång dagligen</p>	<p>Paroxetin: C_{max} ↓ 51% Paroxetin: AUC ↓55%</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * jämfört med historiska data</p> <p>Okänd mekanism.</p>	<p>Dostitrering av paroxetin baserad på en klinisk bedömning av det antidepressiva svaret rekommenderas. Patienter med stabil paroxetindos som påbörjar behandling med Telzir och ritonavir bör kontrolleras avseende antidepressivt svar.</p>
<p>Exempel av antineoplastikum: Dasatinib Nilotinib Ibrutinib Vinblastin Everolimus</p> <p>Inga läkemedelsinteraktionsstudier med FPV/RTV.</p>	<p>dasatinib: ↑ föväntas nilotinib: ↑ föväntas ibrutinib: ↑ föväntas vinblastin: ↑ föväntas everolimus: ↑ föväntas (CYP3A4 inhibition)</p>	<p>När antineoplastiska läkemedel som metaboliseras av CYP3A administreras samtidigt som fosamprenavir/ritonavir kan plasmakoncentrationen för dessa antineoplastiska läkemedel öka och risken kan öka för biverkningar vanligen förknippade med dessa antineoplastiska läkemedel. Vid samtidig administrering med antineoplastiska läkemedel som metaboliseras av CYP3A hänvisas till relevant produktinformation för dessa läkemedel.</p>

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Som en allmän regel, vid beslut om användning av antiretrovirala läkemedel för behandling av hiv-infektion hos gravida kvinnor och därmed minskning av risken för vertikal överföring av hiv till det nyfödda barnet, ska hänsyn tas till både djurdata (se avsnitt 5.3) och klinisk erfarenhet från gravida kvinnor.

Klinisk erfarenhet från behandling av gravida kvinnor med fosamprenavir är begränsad (färre än 300 genomgångna graviditeter). Passage av amprenavir via placentan har visats förekomma hos människa.

I djurstudier observerades utvecklingstoxicitet vid systemisk plasmaexponering (AUC) med amprenavir lägre än den som patienter behandlade med Telzir utsätts för (se avsnitt 5.3). På grund av den låga exponeringen i studierna av reproduktionstoxicitet har inte den potentiella utvecklingstoxiciteten av Telzir helt fastställts.

Behandling med Telzir under graviditet bör endast ske efter noggrant övervägande av den möjliga nyttan kontra risken för fostret.

Amning

Amprenavirrelaterat material hittades i mjölk från råttor, men det är inte känt om amprenavir utsöndras i human modersmjölk. Råttungar som utsattes för amprenavir och fosamprenavir före och efter födseln uppvisade tecken på utvecklingstoxicitet (se avsnitt 5.3).

För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

Fertilitet

Humandata saknas avseende fosamprenavirs effekt på fertilitet. Ingen uttalad effekt på fertilitet eller reproduktionsförmåga iaktogs hos råttor med fosamprenavir (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts för Telzir i kombination med ritonavir. Biverkningsprofilen för Telzir bör beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Notera att Telzir oral suspension inte har utvärderats kliniskt för vuxna och att biverkningsprofilen i detta avsnitt är baserad på erfarenheter från användning av Telzir filmdragerade tabletter till vuxna.

Sammanfattning av säkerhetsprofil

Biverkningsprofilen var liknande i de båda studierna på vuxna: tidigare obehandlade patienter (APV30002, ESS100732) och proteashämmarefarna (dosering två gånger dagligen, APV30003) patienter. Detta är baserat på säkerhetsdata från totalt 864 patienter som har exponerats för fosamprenavir/ritonavir i dessa tre studier.

De vanligast rapporterade (hos >5% av behandlade vuxna) biverkningarna med kombinationen fosamprenavir/ritonavir var gastrointestinala biverkningar (illamående, diarré, buksmärta och kräkningar) samt huvudvärk. De flesta biverkningar som förknippades med fosamprenavir/ritonavir kombinationsbehandlingar var milda till medelsvåra, uppkom tidigt och var sällan

behandlingsbegränsande. Allvarligare biverkningar såsom allvarliga hudutslag och levertransaminasstegringar har också rapporterats (jämför avsnitt Beskrivning av utvalda biverkningar).

Sammanfattning i tabellform av biverkningar

Biverkningarna är listade enligt MedDRA-organklassificering och frekvens. Frekvenserna är definierade som: Mycket vanlig ($\geq 1/10$), Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) eller Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), eller ingen känd frekvens.

Biverkningarna i nedanstående frekvenskategorier har baserats på data från kliniska prövningar och postmarketing-studier.

De flesta av de nedanstående biverkningarna rapporterades från tre stora kliniska studier hos vuxna, där biverkningarna var av åtminstone måttlig intensitet (Grad 2 eller högre) och inträffade hos minst 1% av patienterna, och som enligt rapporter från prövarna kan tillskrivas läkemedlen som användes i studien.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk, yrsel, oral parestesi	Vanlig
<i>Magtarmkanalen</i>	Diarré	Mycket vanlig
	Lös avföring, illamående, kräkningar, buksmärta	Vanlig
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Stevens-Johnsons syndrom	Sällsynt
	Angioödem	Mindre vanlig
	Utslag (se texten nedan om ”Hudutslag/hudreaktioner”)	Vanlig
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Trötthet	Vanlig
Undersökningar	Stegring av blodkolesterol	Mycket vanlig
	Stegring av blodtriglycerider	Vanlig
	Stegring av ALAT	Vanlig
	Stegring av ASAT	Vanlig
	Stegring av lipas	Vanlig

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hudutslag / hudreaktioner: Erytematösa eller makulopapulösa hudutslag med eller utan pruritus kan uppträda under behandling. Utslagen går i allmänhet tillbaka spontant utan att behandlingen med fosamprenavir och ritonavir behöver avbrytas.

Allvarliga eller livshotande fall av hudutslag, inkluderande Stevens-Johnsons syndrom, är sällsynta. Behandling med fosamprenavir och ritonavir ska stoppas definitivt om allvarliga hudutslag eller milda eller måttliga hudutslag med systemiska symtom eller symtom från slemhinnor uppträder (se avsnitt 4.4).

Kliniskt kemiska avvikelser: Kliniskt kemiska avvikelser (Grad 3 eller 4) möjligt relaterade till behandling med fosamprenavir med ritonavir och rapporterade hos mer eller lika med 1 % av vuxna patienter i de kliniska prövningarna inkluderade: förhöjt ALAT (*vanlig*), ASAT (*vanlig*), serumlipas (*vanlig*) och triglycerider (*vanlig*).

Metabola parametrar: Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Rabdomyolys: Förhöjda CK-värden, myalgi, myosit och sällsynta fall av rabdomyolys har rapporterats med proteashämmare, särskilt i kombination med nukleosidanaloger.

Immunreaktiveringssyndrom: Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats (se avsnitt 4.4).

Osteonekros: Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Pediatrika / andra populationer

Barn och ungdomar: Biverkningsprofilen för barn och ungdomar baseras på integrerade säkerhetsdata från två studier (APV29005, 24 veckors data och APV20003, 168 veckors data [final data]), där 158 HIV-1 infekterade individer 2 till 18 år fick fosamprenavir med ritonavir tillsammans med pågående NRTI-behandling (se avsnitt 5.1 för information om tillämpad doseringsregim för varje åldersgrupp). 79% av individerna fick mer än 48 veckors exponering.

Den sammantagna säkerhetsprofilen för dessa 158 barn och ungdomar var liknande den som observerades i vuxenpopulationen. Kräkningar förekom oftare bland pediatrika patienter. Läkemedelsrelaterade biverkningar var mer vanligt i APV20003 (57%) där individerna fick fosamprenavir/ritonavir en gång dagligen jämfört med APV29005 (33%) där individerna fick fosamprenavir/ritonavir 2 gånger dagligen. Inga nya säkerhetsbrister identifierades vid analyser av 48 veckors data från studierna APV29005 eller APV20002, där 54 individer i åldrarna 4 veckor till <2 år fick fosamprenavir/ritonavir två gånger dagligen tillsammans med pågående NRTI-behandling och 5 individer fick enbart engångsdoser fosamprenavir med eller utan ritonavir.

Hemofilpatienter: Hos patienter med hemofili som behandlats med proteashämmare har ökad blödningstendens rapporterats (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.**

4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot för Telzir. Det är inte känt om amprenavir kan avlägsnas genom peritonealdialys eller hemodialys. Om överdosering inträffar ska patienten övervakas avseende tecken på toxicitet (se avsnitt 4.8) och symptomatisk terapi ges vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, ATC-kod J05AE07

Verkningsmekanism

Den antivirala aktiviteten *in vitro* beror på spårnivåer av amprenavir. Amprenavir är en kompetitiv hämmare av HIV-1-proteas. Amprenavir binds till den aktiva strukturen (active site) i HIV-1-proteas och förhindrar bildning av virala gag och gag-pol polyproteinprekursorer. Detta resulterar i bildande av omogna, icke-smittsamma viruspartiklar.

Administrering av fosamprenavir 700 mg två gånger dagligen med ritonavir 100 mg två gånger dagligen resulterade i plasmakoncentrationer av amprenavir (data från antiretroviralt erfarna patienter i studie APV30003) som resulterar i proteinjusterade medianförhållanden för C_{min}/IC_{50} och C_{min}/IC_{95} på 21,7 (1,19-240) respektive 3,21(0,26-30,0).

Antiviral aktivitet *in vitro*

Den antivirala aktiviteten av amprenavir *in vitro* utvärderades mot HIV-1 IIIB hos både akut och kroniskt infekterade cellinjer av lymfoblaster (MT-4, CEM-CCRF, H9) och perifera blodlymfocyter. Koncentrationen av amprenavir för 50 % hämning (IC_{50}) hämning varierade från 0,012 till 0,08 μM hos akut infekterade celler och var 0,41 μM hos kroniskt infekterade celler (1 μM = 0,50 mikrogram/ml). Förhållandet mellan *in vitro* anti-HIV-1-aktiviteten av amprenavir och hämningen av HIV-1-replikation hos människa har inte fastställts.

Resistens

In vivo

a) ART-naiva eller PI-naiva patienter

Olika behandlingsregimer har utvärderats i utvecklingsprogrammen för amprenavir/fosamprenavir med och utan samtidig administrering av ritonavir. Analys av prover från patienter med virologisk svikt från dessa behandlingsregimer definierade fyra huvudsakliga resistensvägar: V32I+I47V, I50V, I54L/M och I84V. Ytterligare observerade mutationer som kan bidra till resistens är: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V och I93L.

När ART-naiva vuxna patienter behandlades med nuvarande godkända doser av fosamprenavir/ritonavir observerades de beskrivna mutationerna sällan, vilket också är fallet med andra ritonavir-boostade PI-regimer. Av de 434 ART-naiva patienter som behandlades med fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg två gånger dagligen i studien ESS100732 utvecklade 16 patienter virologisk svikt vid vecka 48, 14 isolat genotypades. Tre av de 14 isolaten hade proteasresistensmutationer. En resistensmutation observerades i vart och ett av de 3 isolaten: K20K/R, I54I/L respektive I93I/L.

Av de 81 PI-naiva pediatrika patienterna som behandlades med fosamprenavir/ritonavir hade 15 av patienterna virologisk svikt, enligt definition i protokollet, efter 48 veckor i APV29005 och upp till

108 veckor i APV20003. Behandlingsrelaterade större eller APV-associerade proteasmutationer sågs i virusisolat från 2 patienter. Resistensprofilen liknade den som observerats för vuxna.

b) PI-erfarna patienter

Amprenavir

I studierna med PI-erfarna vuxna patienter, PRO30017 (amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg två gånger dagligen i delstudie A och B med 80 respektive 37 patienter), utvecklades följande mutationer hos patienter 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 och I93L/M.

Fosamprenavir

I studier med PI-erfarna vuxna patienter, APV30003 och dess fortsättningsstudie, APV30005 (fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 gånger dagligen: n=107), utvecklades följande mutationer hos patienter med virologisk svikt under de 96 veckorna: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V och L90M.

I de pediatrika studierna APV20003 och APV29005, behandlades 77 PI-erfarna patienter med fosamprenavir/ritonavir. 43 av patienterna uppfyllde kriterierna för virologisk svikt, som definierats i studien, efter 48 veckor i APV29005 och upp till 108 veckor i APV20003. Behandlingsrelaterade större proteas- eller APV-associerade mutationer sågs i virusisolat från 1 patient i APV29005 och från 6 patienter i APV20003. Mutationsprofilerna liknade de som beskrivits för PI-erfarna vuxna som behandlats med fosamprenavir/ritonavir.

Antiviral aktivitet med hänsyn till genotypisk/fenotypisk resistens

Genotypisk resistenstestning

System för tolkning av genotyp kan användas för att uppskatta aktiviteten av amprenavir / ritonavir eller fosamprenavir / ritonavir hos individer med PI-resistent isolat. Den nuvarande (juli 2006) ANRS AC-11 algoritmen för fosamprenavir / ritonavir definierar resistens som närvaro av mutationerna V32I+I47A/V, eller I50V, eller minst fyra mutationer bland följande: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V och L90M och är associerad med ökad fenotypisk resistens mot fosamprenavir med ritonavir liksom reducerad sannolikhet för virologiskt svar (resistens). För att kunna dra slutsatser beträffande relevansen av specifika mutationer eller mutationsmönster krävs ytterligare data. Rekommendationen är att alltid konsultera aktuella tolkningssystem för utvärdering av resultaten från resistenstester.

Fenotypisk resistenstestning

Kliniskt validerade system för tolkning av fenotyp kan användas tillsammans med genotypdata för att uppskatta aktiviteten av amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos patienter med PI-resistent isolat. Diagnostiska företag för resistenstestning har utvecklat kliniska fenotypiska gränsvärden för FPV/RTV som kan användas för att tolka resultat av resistenstester.

Klinisk erfarenhet

Klinisk erfarenhet av fosamprenavir förstärkt med ritonavir är främst baserad på två öppna studier, en med tidigare obehandlade patienter (studie ESS100732) och en med patienter som tidigare fått antiretroviral behandling (studie APV30003). Båda studierna jämförde fosamprenavir/ritonavir med lopinavir/ritonavir.

Tidigare obehandlade vuxna patienter

I en randomiserad öppen studie (ESS100732-KLEAN) med antiretroviralt naiva patienter, visade fosamprenavir (700 mg) med låg dos ritonavir (100 mg) givet två gånger dagligen tillsammans med en kombinationstablett innehållande abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg) givet en gång dagligen under 48 veckor jämförbar effekt med lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) som gavs två gånger dagligen i kombination med abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg) en gång dagligen.

Baserat på andelen patienter som uppnådde plasma HIV-1-RNA-nivåer <400 kopior/ml efter 48 veckor (primär ändpunkt) var fosamprenavir givet tillsammans med ritonavir inte underlägset lopinavir/ritonavir. I ”Tid till förlust av virilogisk respons” (”Time to loss of virological response”, TLOVR)-analysen för ITT(E)-populationen var andelen patienter som uppnådde <400 kopior/ml 73% (315/434) i fosamprenavir med ritonavir-gruppen jämfört med 71% (317/444) av patienterna som fick lopinavir/ritonavir (95-procentigt konfidensintervall; -4,84%; 7,05%).

Effektresultat per undergrupper beskrivs i tabellen nedan.

Tabell 1 Effektresultat vid Vecka 48 i ESS100732 (ART-Naiva patienter)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)
ITT-E Population TLOVR- analys	Andel med HIV-1 RNA < 400 kopior/ml	
Alla patienter	72,5 %	71,4%
Baseline HIV-1 RNA < 100 000 kopior/ml	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
Baseline HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopior/ml	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Andel med HIV-1 RNA < 50 kopior/ml	
Alla patienter	66%	65%
Baseline HIV-1 RNA < 100 000 kopior/ml	67% (n=197)	64% (n=209)
Baseline HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopior/ml	65% (n=237)	66% (n=235)
	Medianförändring från utgångsvärdet av CD4-celler (celler/μl)	
ITT-E observerad analys	176 (n=323)	191 (n=336)

Efter slutförande av den 48-veckor långa behandlingsperioden kunde patienter vid studiecentra i Europa och Kanada delta i en förlängningsstudie till Vecka 144 med bibehållen behandlingsregim som de ursprungligen randomiserades till. Bara 22% av den ursprungliga populationen i KLEAN-studien deltog i förlängningsstudien.

Effektresultat beskrivs i tabellen nedan.

Tabell 2 Effektresultat vid Vecka 96 och 144 i ESS100732-Extension (ART-Naiva patienter)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)
ITT (Ext) Population TLOVR-analys	Andel med HIV-1 RNA < 400 kopior/ml	
Vecka 96	93%	87%
Vecka 114	83%	70%
	Andel med HIV-1 RNA < 50 kopior/ml	
Vecka 96	85%	75%
Vecka144	73%	60%
ITT (Ext) Observerad analys	Medianförändring från utgångsvärdet av CD4-celler (celler/ μ l)	
Vecka 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Vecka144	300 (n=87)	335 (n=66)

Antiretroviralt erfarna vuxna patienter

I en randomiserad öppen studie (APV30003) med proteashämmareerfarna patienter med virologisk svikt (≤ 2 proteashämmare) kunde det inte uteslutas att en skillnad förelåg mellan fosamprenavir bostrad med ritonavir (700 / 100 mg två gånger dagligen eller 1400 mg / 200 mg en gång dagligen) och lopinavir/ritonavir med avseende på virussuppression beräknad som medelvärdet av uppmätt AUC minus AUC vid behandlingsstart (AAUCMB) för HIV-1-RNA i plasma under 48 veckor (det primära effektmåttet). Resultaten var till fördel för lopinavir / ritonavir-armen vilket framgår nedan.

Tidigare behandling med proteashämmare hade misslyckats hos alla patienter i denna studie (definierat som plasma HIV-1 RNA som aldrig gick lägre än 1000 kopior/ml efter minst 12 veckors kontinuerlig behandling, eller initial suppression av HIV-1 RNA som återgick till ≥ 1000 kopior/ml). Endast 65 % av patienterna fick emellertid PI baserad behandling vid inträde i studien.

Populationen som inkluderades bestod huvudsakligen av patienter med begränsad erfarenhet av antiretroviral behandling. Mediandurationen av tidigare exponering för NRTIs var 257 veckor för patienter som fick fosamprenavir med ritonavir två gånger dagligen (79 % hade ≥ 3 tidigare NRTIs) och 210 veckor för patienter som fick lopinavir/ritonavir (64 % hade ≥ 3 tidigare NRTIs). Mediandurationen av tidigare exponering för proteashämmare var 149 veckor för patienter som fick fosamprenavir med ritonavir två gånger dagligen (49 % hade tidigare fått ≥ 2 PIs) och 130 veckor för patienter som fick lopinavir / ritonavir (40 % hade tidigare fått ≥ 2 PIs).

Medelvärde för AAUCMBs (\log_{10} kopior/ml) i ITT (E)-populationen (observerad analys) vid 48 veckor (primär endpoint) och andra effektresultat per undergrupp visas i tabellerna nedan:

Tabell 3 Effektresultat vid Vecka 48 i APV30003 ITT(E)-population (ART-erfarna patienter)

	FPV/RTV BID (N=107)	LPV/RTV BID (N=103)
AAUCMB Observerad analys	Medelvärde (n)	Medelvärde (n)
Alla patienter	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000 – 10 000 kopior/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10 000 – 100 000 kopior/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100 000 kopior/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV BID mot LPV/RTV BID	AAUCMB Medelvärde av skillnaden (97.5% CI)	
Alla patienter	0,244 (-0,047; 0,536)	
1000 – 10 000 kopior/ml	-0,104 (-0,550; 0,342)	
>10 000 – 100 000 kopior/ml	0,216 (-0,213; 0,664)	
>100 000 kopior/ml	1,232 (0,512; 1,952)	
AAUCMB observerad analys	Medelvärde (n)	Medelvärde (n)
Alla patienter	-1,53 (105)	-1,76 (103)
CD4-tal <50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
<200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
GSS till OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Alla patienter, RD=F-Analys²	n (%)	n (%)
Patienter (%) med plasma-HIV-1-RNA <50 kopior/ml	49 (46%)	52 (50%)
Patienter (%) med plasma-HIV-1-RNA <400 kopior/ml	62 (58%)	63 (61%)

Patienter med >1 log₁₀-förändring från utgångsvärdet av plasma-HIV-1-RNA	62 (58%)	71 (69%)
Förändring från utgångsvärdet av CD4-celler (celler/μl)	Medianvärde (n)	Medianvärde (n)
Alla patienter	81 (79)	91 (85)

Förklaring: ¹GSS till OBT (Genotypic Sensitivity Score till Optimised Background). GSS bestämdes med hjälp av vägledningen ANRS 2007. ²RD=F (Rebound or discontinuation = failure analysis): rebound eller utsättning är lika med misslyckande som är ekvivalent med TLOVR. FPV/RTV BID – Fosamprenavir med ritonavir två gånger dagligen, LPV/RTV BID – Lopinavir/ ritonavir två gånger dagligen.

Tabell 4 AAUCMB vid Vecka 48 efter GSS i OBT och FPV/RTV-resistens vid baseline.

	Vecka 48 AAUCMB		
	(n)		
GSS i OBT	Alla patienter	FPV/RTV-känsliga < 4 mutationer från poäng	FPV/RTV-resistenta ≥ 4 mutationer från poäng
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)
Alla patienter	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Som visas i ovanstående tabell, var det endast 16 patienter med virus vid baseline med FPV/RTV-resistens enligt ANRS-poängen. Data från ett så litet antal vidare nedbrutet i GSS-subgrupper måste tolkas med försiktighet.

Tillräckliga data saknas för att kunna rekommendera användning av fosamprenavir med ritonavir till patienter med omfattande tidigare behandling.

Barn och ungdomar över 6 år

Fosamprenavir tabletter och oral suspension med ritonavir i kombination med NRTI har utvärderats på PI-naiva och PI-erfarna barn och ungdomar. Nyttan i denna åldersgrupp har huvudsakligen hämtats från studie APV29005, en öppen 48-veckors studie som utvärderar farmakokinetik, säkerhet och antiviral aktivitet av fosamprenavir med ritonavir givet 2 gånger dagligen till HIV-1 PI- erfarna och naiva patienter 2 till 18 år gamla. Resultatet efter 48 veckors behandling, se nedan.

APV29005 inkluderade 30 patienter 6 till 11 år (majoriteten av dessa var behandlade med fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg 2 gånger dagligen eller tabletter i vuxendos) och 40 patienter 12 till 18 år (majoriteten av dem behandlades med tabletter i vuxendos).

Tabell 5 Egenskaper vid baseline och effektresultat vid vecka 48 i APV29005 ITT(E)-population

	Patienter 6 till 11 år N=30	Patienter 12 till 18 år N=40
Egenskaper vid baseline		

ART/PI status, n (%)		
ART-naiva	2 (7)	14 (35)
ART-erfarna, PI-naiva	8 (27)	12 (30)
PI-erfarna	20 (67)	14 (35)
Medianduration av tidigare ART-exponering, veckor		
NRTI	386	409
PI	253	209
Medianplasmavärde HIV-1 RNA log ₁₀ kopior/ml	4,6 (n=29)	4,7
>100 000 kopior/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Medianvärde för antal CD4 celler/μl	470	250
CD4 antal < 350 celler/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Effektresultat		
Patienter med plasmavärde HIV-1 RNA <400 kopior/ml, Snapshotanalys	16 (53%)	25 (63%)
Medianförändring från baseline för CD4 celler (celler/μl), observerad analys	210 (n=21)	140 (n=35)

Dessa data stöds också av studien APV20003, emellertid med en annan dosregim än den som användes i studien APV29005.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter peroral administrering hydrolyseras fosamprenavir snabbt och nästan fullständigt till amprenavir och oorganiskt fosfat, innan det når systemcirkulationen. Omvandlingen av fosamprenavir till amprenavir verkar främst ske i tarmepitelet.

De farmakokinetiska egenskaperna för amprenavir efter samtidig administrering av Telzir och ritonavir har utvärderats på friska vuxna individer och hiv-infekterade patienter och inga påtagliga skillnader observerades mellan dessa båda grupper.

Då de båda beredningsformerna för Telzir, tabletter och oral suspension, gavs vid fasta, erhöles samma värden för amprenavir AUC_∞ i plasma. Telzir oral suspension gav 14 % högre C_{max} för amprenavir i plasma i jämförelse med tabletter. Bioekvivalens kunde dock inte visas när oral suspension gavs tillsammans med mat. Därför ska vuxna ta Telzir oral suspension utan mat och på tom mage.

Absorption

Efter en engångsdos av fosamprenavir, uppnås maximal plasmakoncentration av amprenavir ca 2 timmar efter administrering. AUC-värden för fosamprenavir är generellt mindre än 1 % av dem som uppmäts för amprenavir. Den absoluta biotillgängligheten av fosamprenavir hos människa har inte fastställts.

Efter upprepad oral dosering med lika stora doser fosamprenavir och amprenavir uppnåddes jämförbara AUC-värden av amprenavir. C_{max}-värdena var emellertid ca 30 % lägre och C_{min}-värdena var ca 28 % högre med fosamprenavir.

Samtidig administrering av ritonavir med fosamprenavir ökar plasma AUC för amprenavir cirka 2 gånger och plasma_{τ,ss} 4 till 6 gånger jämfört med värden som uppnås med fosamprenavir givet utan ritonavir.

Efter upprepad oral dosering med fosamprenavir 700 mg med ritonavir 100 mg två gånger dagligen, absorberades amprenavir snabbt och ett geometriskt medelvärde (95 % CI) för maximal plasmakoncentration av amprenavir (C_{max}) vid steady state uppmättes till 6,08 (5,38-6,86) mikrogram/ml ca 1,5 (0,75-5,0) timmar efter dosering (t_{max}). Medelvärdet för dalvärdet av

plasmakoncentrationen (C_{\min}) av amprenavir vid steady state var 2,12 (1,77-2,54) mikrogram/ml och $AUC_{0-\tau}$ var 39,6 (34,5 - 45,3) timmar*mikrogram/ml.

Administrering av fosamprenavir oral suspension tillsammans med en måltid rik på fett (967 kcal, 67 gram fett, 33 gram protein, 58 gram kolhydrater) minskade amprenavir i plasma ($AUC(0-\infty)$) med 28% och C_{\max} med 46% och fördröjde t_{\max} med 0,72 timmar. Till vuxna ska fosamprenavir oral suspension administreras **utan mat** och på fastande mage. Till barn och ungdomar ska fosamprenavir oral suspension tas tillsammans **med mat**. Dosrekommendationerna för denna patientgrupp har därför tagit hänsyn till observerad effekt av födointag (se avsnitt 4.2)

Samtidigt intag av amprenavir och grapefruktjuice visade inga kliniskt signifikanta ändringar av farmakokinetiken för amprenavir i plasma.

Distribution

Distributionsvolymen av amprenavir efter intag av Telzir är ca 430 l (6 l/kg vid en antagen kroppsvikt på 70 kg) vilket antyder stor distributionsvolym med fri penetration av amprenavir in i vävnader utanför systemcirkulationen. Detta värde minskas med ca 40 % när Telzir ges tillsammans med ritonavir, troligen beroende på ökning av biotillgängligheten av amprenavir.

Proteinbindningsgraden för amprenavir har beräknats till ca 90 % i *in vitro*-studier. Amprenavir är bundet till surt alfa-1-glykoprotein (AAG) och albumin, men har en högre affinitet för AAG. Minskande koncentrationer av AAG har påvisats under antiretroviral behandling. Därvid minskar den totala koncentrationen av aktiv substans i plasma. Sannolikt förändras dock inte mängden obundet amprenavir, vilket är den aktiva delen.

Passagen av amprenavir till cerebrospinalvätskan är försumbar hos människor. Amprenavir verkar passera in i sperma, men koncentrationerna i sperma är lägre än i plasma.

Metabolism

Efter oral administrering hydrolyseras fosamprenavir snabbt och nästan fullständigt till amprenavir och oorganiskt fosfat vid absorption i tarmepitelet. Amprenavir metaboliseras huvudsakligen av levern. Mindre än 1 % utsöndras oförändrat i urinen. Den huvudsakliga metabolismen sker via cytokrom P450 3A4. Metabolismen av amprenavir hämmas av ritonavir, via hämning av CYP3A4, vilket resulterar i en ökad plasmakoncentration av amprenavir. Amprenavir i sin tur är också en hämmare av CYP3A4, men i mindre utsträckning än ritonavir. Därför måste läkemedel som är inducerare, hämmare eller substrat för CYP3A4 användas med försiktighet, när de ges tillsammans med Telzir med ritonavir (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Eliminering

Efter administrering av Telzir är halveringstiden för amprenavir 7,7 timmar. När Telzir ges tillsammans med ritonavir ökar halveringstiden till 15 – 23 timmar. Den huvudsakliga eliminationen av amprenavir sker via metabolism i levern. Mindre än 1 % utsöndras oförändrat i urinen och inga spårbara mängder av amprenavir återfinns i faeces. I urinen svarar metaboliter för ca 14 % och i faeces ca 75 % av den administrerade amprenavirdosen.

Särskilda patientgrupper

Barn

I en klinisk studie av fosamprenavirs farmakokinetik på barn, fick 8 individer 12 till 18 år en standard vuxendos fosamprenavir tabletter 700 mg 2 gånger dagligen (med ritonavir 100 mg 2 gånger dagligen). Jämfört med historiska data för en vuxenpopulation som fått fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg 2 gånger dagligen, hade de 12- till 18-åriga individerna ett 20% lägre plasma APV $AUC(0-24)$, 23% lägre C_{\max} , och 20% lägre C_{\min} -värden. Barn 6 till 11 år gamla (n=9) som fick fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg 2 gånger dagligen hade 26% högre $AUC(0-24)$ och liknande

C_{max} - och C_{min} -värden när det jämfördes med historiska data för vuxenpopulationen som fått fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg 2 gånger dagligen.

APV20002 är en 48 veckors fas II öppen studie utformad för att utvärdera farmakokinetik, säkerhet, tolerabilitet och antiviral aktivitet av fosamprenavir med och utan ritonavir hos barn i åldern 4 veckor till <2 år. Jämfört med historiska data för en vuxenpopulation som fått fosamprenavir med ritonavir 700 mg/100 mg 2 gånger dagligen visade en subgrupp med 5 barn i åldern 6 till <24 månader som fick fosamprenavir/ritonavir 45/7 mg/kg 2 gånger dagligen att trots en cirka 5-faldig ökning av fosamprenavir/ritonavir-doser på en mg/kg basis, var amprenavir i plasma AUC(0- τ) ungefär 48% lägre, C_{max} 26% lägre, och C_t 29% lägre hos barnen. Ingen doseringsrekommendation kan ges till de mycket små barnen (<2 år) och Telzir med ritonavir rekommenderas inte till denna patientgrupp (se avsnitt 4.2).

Äldre

Farmakokinetiken för fosamprenavir i kombination med ritonavir har inte studerats hos patienter äldre än 65 år.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats särskilt. Mindre än 1 % av given dos amprenavir utsöndras oförändrad i urinen. Renalt clearance för ritonavir är också försumbart. Effekten av nedsatt njurfunktion på eliminationen av amprenavir och ritonavir bör därför vara minimal.

Nedsatt leverfunktion

Fosamprenavir omvandlas hos människa till amprenavir. Den huvudsakliga eliminationsvägen för amprenavir och ritonavir är via metabolism i levern.

Farmakokinetiken för amprenavir i plasma utvärderades i en 14-dagars studie på HIV-1 infekterade vuxna individer med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion som fick upprepad dosering av fosamprenavir med ritonavir jämfört med matchade kontroller med normal leverfunktion.

Hos individer med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh värde på 5-6), gav doseringsregimen med fosamprenavir 700 mg två gånger dagligen och en reducerad doseringsfrekvens av ritonavir (100 mg en gång dagligen) något högre C_{max} (17%) och AUC (0-12) (22%) av amprenavir i plasma, lika C12 värden av total amprenavir i plasma och cirka 117% högre C12 värde för obunden amprenavir jämfört med individer med normal leverfunktion som får standardregimen fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg två gånger dagligen.

Hos individer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh värde på 7-9) förväntas en reducerad dos på 450 mg fosamprenavir två gånger dagligen och en reducerad doseringsfrekvens av ritonavir (100 mg en gång dagligen) ge samma C_{max} och AUC(0-12) för amprenavir i plasma men cirka 35% lägre totalkoncentration respektive 88% högre koncentration obunden amprenavir (12 timmars-värden) än de som uppnås hos individer med normal leverfunktion som får standardregimen fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg två gånger dagligen. Predikterade exponeringar baseras på extrapolering av data som observerats efter administrering av fosamprenavir 300 mg två gånger dagligen med ritonavir 100 mg en gång dagligen hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

Hos individer med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh värde på 10-13) gav en reducerad fosamprenavirdos på 300 mg två gånger dagligen och en reducerad doseringsfrekvens av ritonavir (100 mg en gång dagligen) 19% lägre C_{max} för amprenavir i plasma, 23% lägre AUC(0-12) och 38% lägre C12-värden men likartade C12-värden för obundet amprenavir i plasma, jämfört med de värden som individer med normal leverfunktion får vid en standarddosering av fosamprenavir och ritonavir på 700 mg respektive 100 mg två gånger dagligen. Trots en reduktion av doseringsfrekvensen av ritonavir fick individer med kraftigt nedsatt leverfunktion 64% högre C_{max} , 40% högre AUC(0-24) och

38% högre C12 för ritonavir än vad individer med normal leverfunktion får vid en standarddosering av fosamprenavir 700 mg med ritonavir 100 mg två gånger dagligen.

Fosamprenavir med ritonavir tolereras generellt väl av individer med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion och dessa regimer hade samma biverknings- och kliniska laboratorieprofil som tidigare studier på HIV-1 infekterade individer med normal leverfunktion.

Graviditet

Amprenavirs (APV) farmakogenetik studerades hos gravida kvinnor som fick FPV/RTV 700/100 mg två gånger dagligen under andra trimestern (n=6) eller tredje trimestern (n=9) samt post partum. APV exponeringen var 25-35 % lägre under graviditet. APVs geometriska medelvärde (95 % KI) och C_{tau}-värden var 1,31 (0,97; 1,77), 1,34 (0,95; 1,89) och 2,03 (1,46; 2,83) µg/ml för andra trimestern, tredje trimestern och post partum, samt inom intervallet av värden för icke-gravida patienter som erhöll samma behandlingsregim med FPV/RTV.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxiciteten liknade den för amprenavir och inträffade vid exponering av amprenavir i plasma som var lägre än den exponering som människor utsätts för efter behandling med fosamprenavir i kombination med ritonavir i rekommenderade doser.

I toxikologiska studier med upprepad dosering på vuxna råttor och hundar, framkallade fosamprenavir gastrointestinala störningar (ökad salivutsöndring, kräkningar och lös till rinnande avföring) och leverförändringar (ökning av leverns vikt, förhöjning av leverenzymaktiviteten i serum och mikroskopiska förändringar, inkluderande levercellnekros). Ingen ökad toxicitet när juvenila djur behandlades jämfört med vuxna djur men data indikerade en brantare dos-responskurva.

I reproduktionstoxikologiska studier med fosamprenavir på råttor påverkades inte fertiliteten hos hanråttor. Hos honråttor, vid höga doser, reducerades placentavikten vid graviditet (0 till 16 %) troligen beroende på en reduktion av antalet gulkroppar i äggstockarna och antalet implantationer. Inga större effekter noterades på den embryo-fetala utvecklingen hos dräktiga råttor och kaniner. Antalet aborter ökade dock. Hos kanin var den systemiska exponeringen vid högsta dos bara 0,3 gånger den humana exponeringen vid maximal klinisk dosering, och därför har inte utvecklingstoxiciteten för fosamprenavir kunnat fastställas. Avkomman från råttor som exponerats för fosamprenavir pre- och postnalt visade försämrad fysisk och funktionell utveckling samt försämrad tillväxt. Ungarnas överlevnad var reducerad. Dessutom sågs ett minskat antal nideringsställen i livmodern per kull och förlängning av dräktigheten sågs hos ungar som parade sig efter att de uppnått könsmognad.

Gångse studier på fosamprenavir *in vitro* och *in vivo* visade inte på mutagenicitet eller gentotoxicitet. I långtidsstudier av karcinogenicitet med fosamprenavir på möss och råttor ökade hepatocellulära adenom och hepatocellulära karcinom hos möss vid exponeringsnivåer motsvarande 0,1 till 0,3 gånger nivåerna hos människor som får 700 mg fosamprenavir plus 100 mg ritonavir två gånger dagligen. Hos råttor ökade hepatocellulära adenom och follikulära tyreoidadenom vid exponeringsnivåer motsvarande 0,3 till 0,6 gånger nivåerna hos människor som får 700 mg fosamprenavir plus 100 mg ritonavir två gånger dagligen. Det är osäkert om de hepatocellulära fynden hos gnagare är relevanta för människor. Det finns dock inga belegg, från kliniska provningar eller vid användning efter marknadsgodkännande, för att dessa fynd är av klinisk signifikans. Studier med upprepade doser av fosamprenavir på råttor framkallade effekter överensstämmande med leverenzyminduktion, vilket predisponerar råttor för sköldkörteltumörer. Den tumörframkallande potentialen på sköldkörteln anses vara artspecifik. Den kliniska relevansen för dessa fynd är okänd. Endast hos råttor ökade interstitiell cellhyperplasi hos hanar vid exponeringsnivåer motsvarande 0,5 gånger nivåerna hos människor. Hos honor ökade adenocarcinom i livmodern vid en exponeringsnivå motsvarande 1,1 gånger nivån hos människor. Förekomsten av fynd i endometriet var något högre än kontrollgruppens men inom normalintervallet för honråttor. Det är osäkert om dessa adenokarcinom i livmodern är relevanta för

människor. Det finns dock inga belägg, från kliniska prövningar eller vid användning efter marknadsgodkännande, för att dessa fynd är av klinisk signifikans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos
Sukralos
Propylenglykol
Metylparahydroxibensoat (E218)
Propylparahydroxibensoat (E216)
Polysorbat 80
Kalciumkloriddihydrat
Syntetiskt smakämne (druva/bubbelgum)
Naturligt smakämne (pepparmint)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel ska inte blandas med andra läkemedel, eftersom kompatibilitetsstudier saknas.

6.3 Hållbarhet

2 år.
Kasseras 28 dagar efter öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-flaskor med barnsäker polypropenförslutning som innehåller 225 ml oral suspension. Förpackningen innehåller även en adapter till sprutan i polyeten och en 10 ml doseringsspruta för oral användning som består av en sprutcylander av polypropen (med ml gradering) och en kolvstång av polyeten.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/282/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 12 juli 2004

Datum för förnyat godkännande: 15 maj 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Filmdragerade tabletter

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

Oral suspension

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller får de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR TABLETTER

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Telzir 700 mg filmdragerade tabletter
fosamprenavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 700 mg fosamprenavir som fosamprenavirkalcium (motsvarande ca 600 mg amprenavir)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP: MM/ÅÅÅÅ

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/282/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

telzir 700 mg

17 UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18 UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN
ETIKETT TILL BURK FÖR TABLETTER**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Telzir 700 mg filmdragerade tabletter
fosamprenavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 700 mg fosamprenavir som fosamprenavirkalcium (motsvarande ca 600 mg amprenavir)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP: MM/ÅÅÅÅ

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/282/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Gäller endast ytterkartongen

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR ORAL SUSPENSION

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Telzir 50 mg/ml oral suspension
fosamprenavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml oral suspension innehåller 50 mg fosamprenavir som fosamprenavirkalcium (motsvarande ca 43 mg amprenavir)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Produkten innehåller också konserveringsmedel:
metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216), se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Flaska innehållande 225 ml oral suspension

Förpackningen innehåller också en graderad 10 ml doseringsspruta och en adapter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning

Skaka flaskan kraftigt före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP: MM/ÅÅÅÅ

Kasseras 28 dagar efter öppnandet

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/282/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

telzir 50 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKETIKETT FÖR ORAL SUSPENSION

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Telzir 50 mg/ml oral suspension
fosamprenavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml oral suspension innehåller 50 mg fosamprenavir som fosamprenavirkalcium (motsvarande ca 43 mg amprenavir)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Produkten innehåller också konserveringsmedel:
metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216), se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

225 ml oral suspension
Förpackningen innehåller också en graderad 10 ml doseringsspruta och en adapter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning

Skaka flaskan kraftigt före användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP: MM/ÅÅÅÅ

Kasseras 28 dagar efter öppnandet

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/04/282/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Gäller endast ytterkartongen

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Telzir 700 mg filmdragerade tabletter fosamprenavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- **Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.**

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Telzir är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Telzir
3. Hur du tar Telzir
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Telzir ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Telzir är och vad det används för

Telzir används för att behandla infektion med hiv (humant immunbristvirus).

Telzir är ett så kallat antiretroviralt läkemedel. Det tas tillsammans med låga doser av ett annat läkemedel, ritonavir, som höjer Telzir-nivån i blodet. Telzir hör till en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *proteashämmare*. Proteas är ett enzym som produceras av hiv och som gör det möjligt för viruset att föröka sig i vita blodkroppar (*CD4-celler*) i ditt blod. Genom att förhindra proteasenzymet från att verka hindrar Telzir hiv från att föröka sig och infektera fler CD4-celler.

Telzir används tillsammans med låga doser av ritonavir i kombination med andra antiretrovirala läkemedel ("kombinationsbehandling") för att behandla vuxna, ungdomar och barn över 6 års ålder som är infekterade med hiv.

Hiv kan bli resistent mot anti-hiv-läkemedel. För att förhindra detta och för att förhindra att din sjukdom förvärras, är det mycket viktigt att du regelbundet tar alla dina mediciner på exakt det sätt du blivit ordinerad.

Telzir hindrar dig inte från att föra hiv vidare. Hiv-infektion sprids genom sexuell kontakt med någon som har infektionen eller genom överföring av infekterat blod (till exempel när man delar på injektionsnålar).

2. Vad du behöver veta innan du tar Telzir

Telzir ska tas i kombination med låga doser ritonavir och andra antiretrovirala läkemedel. Det är därför viktigt att du läser bipacksedeln som finns i förpackningarna för dessa läkemedel noggrant. Om du har ytterligare frågor om ritonavir eller de andra förskrivna medicinerna, vänd dig till din läkare eller till apotekspersonal.

Ta inte Telzir:

- **om du är allergisk** mot fosamprenavir, amprenavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) eller mot ritonavir.
- **om du tar något av dessa läkemedel:**
 - alfuzosin (används för att behandla **problem med prostatan**)
 - astemizol eller terfenadin (används vanligen för att behandla **allergiska** symtom – dessa läkemedel kan ibland köpas receptfritt)
 - pimozid (används för att behandla **schizofreni**)
 - quetiapin (används för att behandla **schizofreni, bipolär sjukdom och djup depression**)
 - lurasidon (används för att behandla **schizofreni och bipolär sjukdom**)
 - cisaprid (används för att lindra **dålig matsmältning**)
 - ergotaminderivat (används för att behandla **huvudvärk**)
 - rifampicin (används för att behandla **tuberkulos**)
 - amiodaron, kinidin, flekainid och propafenon (**hjärtmediciner**)
 - bepridil (används för att behandla **högt blodtryck**)
 - midazolam eller triazolam för oralt intag (via munnen) (används för att behandla **ångest och oro**)
 - produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*)
 - lovastatin, simvastatin (används för att sänka **kolesterol**)
 - sildenafil då det används för att behandla **pulmonell arteriell hypertension** (en sjukdom som påverkar blodkärlen i dina lungor)
 - paritaprevir (används för att behandla hepatit C-virusinfektion).

➔ **Tala om för din läkare om något av detta gäller dig.**

Var särskilt försiktig med Telzir

Tala med din läkare eller apotekspersonal innan du börjar använda Telzir:

- **Om du har en känd allergi mot läkemedel som innehåller sulfonamid.** Då kan du också vara allergisk mot Telzir.
- **Om du har någon leversjukdom.** Din läkare kan komma att sänka dosen Telzir och ritonavir beroende på graden av din leverskada. Du kommer att kontrolleras under den tid du tar Telzir. Om din leversjukdom förvärras, måste du kanske sluta ta Telzir under en period eller för alltid. Patienter med hepatit B eller C som behandlas med kombinationsbehandling löper ökad risk att få allvarliga problem med levern.
- **Om du har hemofili** (blödarsjuka). Blödningsrisken kan öka när man använder proteashämmare (såsom Telzir). Orsaken är inte känd. Du kan komma att behöva ytterligare faktor VIII-preparat för att kontrollera eventuell blödning.
- **Om du har diabetes.** Hos några av de patienter som tar antiretrovirala läkemedel, inklusive proteashämmare, har ökade blodsockerhalter och förvärrad diabetes rapporterats. Dessutom har vissa patienter utvecklat diabetes när de tagit dessa läkemedel.
- Om du tar andra läkemedel. Se avsnitt ”Andra läkemedel och Telzir”.

➔ **Tala om för din läkare om något av detta gäller dig.** Det kan behövas extra kontroller, inklusive blodprover, medan du tar medicinen.

Din läkare kommer att kontrollera dina blodglukosvärden före och under behandlingen med Telzir.

Var uppmärksam på viktiga symtom

Vissa patienter som tar mediciner mot hiv-infektion utvecklar andra symtom som kan vara allvarliga. Dessa inkluderar:

- uppblossning av gamla infektioner
- förändrad kroppsform
- problem med skelettet.

Det är viktigt att du känner till och uppmärksammar viktiga kännetecken och symtom medan du tar Telzir. **Läs igenom informationen om ”Andra biverkningar av kombinationsbehandling mot**

hiv” i avsnitt 4 i denna patientinformation. Om du har frågor som rör denna information eller de råd som ges där:

➔ **Tala med din läkare.**

Du kan få hudutslag

Du kan ändå fortsätta att ta Telzir. Utslagen kan behandlas med antihistaminer. I sällsynta fall kan utslagen bli svåra och allvarliga (*Stevens-Johnsons syndrom*). Om detta skulle hända måste behandlingen med Telzir omedelbart stoppas och du får aldrig ta Telzir igen.

Andra läkemedel och Telzir

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel.

Detta gäller även örtpreparat och andra receptfria läkemedel. Din läkare avgör om dessa mediciner är lämpliga att ta tillsammans med Telzir och ritonavir. Detta är **mycket viktigt**, eftersom Telzir eller ritonavir kan förstärka eller försvaga effekten av andra läkemedel, vilket i vissa fall kan ge upphov till allvarliga medicinska tillstånd.

Det finns några läkemedel som inte får tas tillsammans med Telzir. Du måste kontrollera mot de uppräknade läkemedlen under ”Ta inte Telzir” i början av avsnitt 2 i denna patientinformation.

Dessa läkemedel rekommenderas inte tillsammans med Telzir/ritonavir:

- ketokonazol och itraconazol i doser större än 200 mg per dag (används för att behandla **svampinfektioner**)
- rifabutin i doser större än 150 mg varannan dag (ett **antibiotikum**)
- lidokain i injektionsform
- halofantrin (används för att behandla **malaria**)
- sildenafil, vardenafil eller tadalafil (används för att behandla **erektil dysfunktion**)
- atorvastatin i doser större än 20 mg per dag (används för att sänka **kolesterolvärdet**)
- flutikasonpropionat och liknande läkemedel som används för att behandla **astma**, om dessa inte är absolut nödvändiga. I sådana fall krävs noggrann övervakning
- lopinavir och ritonavir i kombination (används för att behandla **hiv-infektion**)
- raltegravir (används för att behandla **hiv-infektion**).
- simeprevir och daklatasvir (används för att behandla **hepatit C-virusinfektion**)
- maravirok (används för att behandla **hiv-infektion**).

Du kommer att kontrolleras noggrant om du tar följande läkemedel tillsammans med Telzir/ritonavir:

- atorvastatin i doser upp till 20 mg per dag (används för att sänka **kolesterolvärdet**)
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (används för att behandla **epilepsi**)
- ciklosporin, rapamycin, takrolimus (används för att hämma **immunförsvaret**)
- dolutegravir (används för att behandla **hiv-infektion**)
- desipramin, nortriptylin, paroxetin och liknande läkemedel (används för att behandla **depression**)
- warfarin och andra läkemedel som **förhindrar blodpropp**
- midazolam i injektionsform (används för att behandla **ångest och oro**)
- klaritromycin, erytromycin (ett **antibiotikum**)
- metadon (ett läkemedel som ersätter **heroin**)
- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin och everolimus (används för att behandla **olika typer av cancer**).

Din dosering av Telzir kan behöva ändras om du tar

- etravirin (används för att behandla **hiv-infektion**).

Hormonella preventivmetoder

Om du tar p-piller samtidigt med Telzir och ritonavir kan din lever skadas och effekten av p-piller minska.

➔ **Använd därför en annan icke-hormonell preventivmetod som till exempel kondom.**

Det har inte gjorts några studier på hur Telzir/ritonavir påverkar andra hormonella behandlingar, som exempelvis hormonell substitutionsbehandling (HRT).

Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn:

→ **Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du** använder detta läkemedel.

Amning

Amning **rekommenderas inte** för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken. Det är inte känt om innehållsämnena i Telzir också kan gå över i bröstmjölken. Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du **diskutera detta med din läkare så snart som möjligt**.

Körförmåga och användning av maskiner

Telzir kan få dig att känna dig yr och ge andra biverkningar som gör dig mindre uppmärksam.

→ **Undvik att köra bil eller använda maskiner** om du inte mår bra.

Ha regelbunden kontakt med din läkare

Telzir hjälper dig att hålla din sjukdom under kontroll, men är inget botemedel mot hiv-infektion. Du måste ta läkemedlet varje dag för att förhindra att din sjukdom förvärras. Du kan fortfarande utveckla andra infektioner och sjukdomar relaterade till hiv-infektion.

→ **Håll kontakten med din läkare och sluta inte ta Telzir** utan att först ha rådfrågat din läkare.

Telzir innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Telzir

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Det är mycket viktigt att du tar **hela** den dagliga dosen av Telzir och ritonavir som din doktor ordinerat. **Ta inte mer** än den rekommenderade dosen. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du känner dig osäker.

Svälj tableterna hela med lite vatten eller annan dryck. Telzir-tabletterna kan tas med eller utan mat. Telzir finns också i flytande form (oral suspension) för patienter som inte kan svälja tabletter. (Läs bipacksedeln för Telzir oral suspension för vägledning om du ska ta medicinen med eller utan mat.)

Vuxna

Den rekommenderade dosen är **en 700 mg Telzir tablett två gånger dagligen** tillsammans med 100 mg ritonavir två gånger dagligen.

Barn från 6 år som väger minst 39 kg

Barn kan ta tablett-dosen för vuxna på en **700 mg Telzir tablett två gånger dagligen** med ritonavir 100 mg två gånger dagligen om de kan svälja tableterna hela.

Barn från 6 år som väger mindre än 39 kg

Använd Telzir oral suspension.

Vuxna med leversjukdom

Om du har en lindrig leversjukdom, är dosen **en tablett Telzir (700 mg) två gånger dagligen** tillsammans med 100 mg ritonavir **endast en gång dagligen**. Om du har en leversjukdom med måttlig eller kraftig påverkan måste doseringen av Telzir sänkas. Denna dosändring kan inte göras med Telzir tabletter. Du måste ta Telzir oral suspension.

Om du har tagit för mycket Telzir

Om du tagit mer än den föreskrivna dosen Telzir:

➔ **Kontakta omedelbart din läkare eller apotekspersonal för råd.**

Om du har glömt att ta Telzir

Om du har glömt att ta en dos Telzir, ta den så fort som möjligt. Fortsätt sedan behandlingen som förut. **Ta inte dubbel dos för att kompensera för den dos du glömt.**

Sluta inte med Telzir utan att först ha frågat om råd

Ta Telzir så länge som din läkare har ordinerat det. Sluta inte ta Telzir om inte din läkare rekommenderar det.

4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att utföra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hiv-infektion är det inte alltid möjligt att urskilja sjukdomssymtom från biverkningar som orsakas av Telzir eller av andra läkemedel som tas samtidigt. Av denna anledning är det mycket viktigt att du **informerar din läkare om alla förändringar i ditt hälsotillstånd.**

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 på 10 användare**:

- diarré
- ökning av *kolesterol* (en typ av blodfett).

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 på 10 användare**:

- ökning av *triglycerider* (en typ av blodfett)
- illamående eller kräkning, buksmärta, lös avföring
- hudutslag (röda, upphöjda eller kliande) – om utslagen är allvarliga, kan det hända att du måste upphöra med medicineringen
- huvudvärk, yrsel
- trötthetskänsla
- ökning av enzymer som kallas *transaminaser* vilka produceras i levern, ökning av ett enzym som kallas *lipas* vilket produceras i bukspottkörteln
- stickningar eller domningar runt läpparna och munnen.

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 på 100 användare**:

- svullnad i ansikte, läppar och tunga (*angioödem*).

Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 på 1000 användare**:

- en allvarlig eller livshotande hudreaktion (*Stevens-Johnsons syndrom*).

Du kan få muskelproblem

Det finns rapporter om smärta, ömhet eller svaghet i muskler, särskilt i samband med antiretroviral behandling som innehåller proteashämmare och nukleosidanaloger. I sällsynta fall har dessa muskelproblem varit allvarliga (*rabdomyolys*). Om detta skulle drabba dig:

➔ **Kontakta din läkare.**

Blödarsjuka kan drabbas av fler blödningar

Hos patienter med **hemofili (blödarsjuka) typ A och B** finns det rapporter om mer blödningar under behandling med proteashämmare.

Om detta skulle drabba dig:

→ **Kontakta omedelbart din läkare.**

Om du får biverkningar

→ **Tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar** som inte nämns i denna information.

Andra biverkningar av kombinationsbehandling mot hiv

Gamla infektioner kan blossa upp

Personer med framskriden hiv-infektion (AIDS) har ett svagt immunförsvar och är mer benägna att utveckla allvarliga infektioner (opportunistiska infektioner). När dessa personer börjar behandling händer det att gamla, dolda infektioner åter blossar upp och ger upphov till inflammationssymtom. De här symtomen orsakas förmodligen av att kroppens immunförsvar blir starkare så att kroppen börjar bekämpa dessa infektioner.

Utöver dessa opportunistiska infektioner kan autoimmuna sjukdomar (ett tillstånd som uppstår då immunsystemet angriper frisk kroppsvävnad) också uppträda efter att du påbörjat medicinering för din hiv-infektion. Autoimmuna sjukdomar kan utvecklas flera månader efter behandlingens början. Om du märker några symtom på infektion eller andra symtom såsom muskelsvaghet, svaghet som startar i händerna och fötterna och rör sig mot bålen, hjärtklappning, skakningar eller hyperaktivitet kontakta omedelbart läkare för att få nödvändig behandling.

Om du får infektionssymtom eller ser tecken på inflammation medan du tar Telzir:

→ **Kontakta omedelbart din läkare. Ta inte andra läkemedel mot infektionen** utan att först rådfråga din läkare.

Du kan få problem med skelettet

Vissa människor som får kombinationsbehandling mot hiv utvecklar ett tillstånd som kallas *osteonekros*. Detta tillstånd innebär att en del av benvävnaden dör på grund av minskad blodtillförsel till skelettet.

Människor är mer benägna att utveckla detta tillstånd:

- om de har fått kombinationsbehandling under lång tid
- om de också tar antiinflammatoriska läkemedel som kallas kortikosteroider
- om de dricker alkohol
- om deras immunförsvar är mycket svagt
- om de är överviktiga.

Tecken att vara uppmärksam på är:

- **stelhet i lederna**
- **värk och smärta** (framförallt i höfter, knän och axlar)
- **rörelsesvårigheter.**

Om du märker något av dessa symtom:

→ **Tala om det för din läkare.**

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Telzir ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatumet som anges på burken och kartongen.

Telzir kräver inga särskilda förvaringsförhållanden.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- **Det aktiva innehållsämnet är fosamprenavir.** Varje tablett innehåller 700 mg fosamprenavir i form av fosamprenavirkalcium (motsvarar ungefär 600 mg amprenavir).
- Övriga innehållsämnen: mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, povidon K30, magnesiumstearat, vattenfri kolloidal kiseldioxid, hypromellos, titandioxid (E171), glyceroltriacetat, röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningar

Telzir tillhandahålls i plastburkar som innehåller 60 filmdragerade tabletter. Tabletterna är kapselformade, bikonvexa, rosafärgade och märkta med "GXLL7" på ena sidan.

Telzir finns också som oral suspension för de patienter som inte kan svälja tabletterna.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Tillverkare

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

Innehavare av godkännande för försäljning

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
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

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viiivhealthcare.com

Frankrike

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Irland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

Telzir 50 mg/ml oral suspension fosamprenavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- **Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.**

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. **Vad Telzir är och vad det används för**
2. **Vad du behöver veta innan du tar Telzir**
3. **Hur du tar Telzir**
4. **Eventuella biverkningar**
5. **Hur Telzir ska förvaras**
6. **Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

1. Vad Telzir är och vad det används för

Telzir används för att behandla infektion med hiv (humant immunbristvirus).

Telzir är ett så kallat antiretroviralt läkemedel. Det tas tillsammans med låga doser av ett annat läkemedel, ritonavir, som höjer Telzir-nivån i blodet. Telzir hör till en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *proteashämmare*. Proteas är ett enzym som produceras av hiv och som gör det möjligt för viruset att föröka sig i vita blodkroppar (*CD4-celler*) i ditt blod. Genom att förhindra proteasenzymet från att verka hindrar Telzir hiv från att föröka sig och infektera fler CD4-celler.

Telzir används tillsammans med låga doser av ritonavir i kombination med andra antiretrovirala läkemedel ("kombinationsbehandling") för att behandla vuxna, ungdomar och barn över 6 års ålder som är infekterade med hiv.

Hiv kan bli resistent mot anti-hiv-läkemedel. För att förhindra detta och förhindra att din sjukdom förvärras, är det mycket viktigt att du regelbundet tar alla dina mediciner på exakt det sätt du blivit ordinerad.

Telzir hindrar dig inte från att föra hiv vidare. Hivinfektion sprids genom sexuell kontakt med någon som har infektionen eller genom överföring av infekterat blod (till exempel när man delar på injektionsnålar).

2. Vad du behöver veta innan du tar Telzir

Telzir ska tas i kombination med låga doser ritonavir och andra antiretrovirala läkemedel. Det är därför viktigt att du läser bipacksedeln som finns i förpackningarna för dessa läkemedel noggrant. Om du har ytterligare frågor om ritonavir eller de andra förskrivna medicinerna, vänd dig till din läkare eller till apotekspersonal.

Ta inte Telzir:

- **om du är allergisk** mot fosamprenavir, amprenavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) eller mot ritonavir.
- **om du tar något av dessa läkemedel:**
 - alfuzosin (används för att behandla **problem med prostatan**)
 - astemizol eller terfenadin (används vanligen för att behandla **allergiska** symtom – dessa läkemedel kan ibland köpas receptfritt)
 - pimozid (används för att behandla **schizofreni**)
 - quetiapin (används för att behandla **schizofreni, bipolär sjukdom och djup depression**)
 - lurasidon (används för att behandla **schizofreni och bipolär sjukdom**)
 - cisaprid (används för att lindra **dålig matsmältning**)
 - ergotaminderivat (används för att behandla **huvudvärk**)
 - rifampicin (används för att behandla **tuberkulos**)
 - amiodaron, kinidin, flekainid och propafenon (**hjärtmediciner**)
 - bepridil (används för att behandla **högt blodtryck**)
 - midazolam eller triazolam för oralt intag (via munnen) (används för att behandla **ångest och oro**)
 - produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*)
 - lovastatin, simvastatin (används för att sänka **kolesterol**)
 - sildenafil då det används för att behandla **pulmonell arteriell hypertension** (en sjukdom som påverkar blodkärlen i dina lungor)
 - paritaprevir (används för att behandla hepatit C-virusinfektion).

➔ **Tala om för din läkare om något av detta gäller dig.**

Var särskilt försiktig med Telzir

Tala med din läkare eller apotekspersonal innan du börjar använda Telzir:

- **Om du har en känd allergi mot läkemedel som innehåller sulfonamid.** Då kan du också vara allergisk mot Telzir.
- **Om du har någon leversjukdom.** Din läkare kan komma att sänka dosen Telzir och ritonavir beroende på graden av din leverskada. Du kommer att kontrolleras under den tid du tar Telzir. Om din leversjukdom förvärras, måste du kanske sluta ta Telzir under en period eller för alltid. Patienter med hepatit B eller C som behandlas med kombinationsbehandling löper ökad risk att få allvarliga problem med levern.
- **Om du har hemofili** (blödarsjuka). Blödningsrisken kan öka när man tar proteashämmare (såsom Telzir). Orsaken är inte känd. Du kan komma att behöva ytterligare faktor VIII-preparat för att kontrollera eventuell blödning.
- **Om du har diabetes.** Hos några av de patienter som tar antiretrovirala läkemedel, inklusive proteashämmare, har ökade blodsockerhalter och förvärrad diabetes rapporterats. Dessutom har vissa patienter utvecklat diabetes när de tagit dessa läkemedel.
- Om du tar andra läkemedel. Se avsnitt ”Andra läkemedel och Telzir”.

➔ **Tala om för din läkare om något av detta gäller dig.** Det kan behövas extra kontroller, inklusive blodprover, medan du tar medicinen.

Din läkare kommer att kontrollera dina blodglukosvärden före och under behandlingen med Telzir.

Var uppmärksam på viktiga symtom

Vissa patienter som tar mediciner mot hivinfektion utvecklar andra symtom som kan vara allvarliga. Dessa inkluderar:

- uppblossning av gamla infektioner
- förändrad kroppsform
- problem med skelettet.

Det är viktigt att du känner till och uppmärksammar viktiga kännetecken och symtom medan du tar Telzir. **Läs igenom informationen om ”Andra biverkningar av kombinationsbehandling mot hiv” i avsnitt 4 i denna patientinformation.** Om du har frågor som rör denna information eller de råd som ges där

→ **Tala med din läkare**

Du kan få hudutslag

Du kan ändå fortsätta att ta Telzir. Utslagen kan behandlas med antihistaminer. I sällsynta fall kan utslagen bli svåra och allvarliga (*Stevens-Johnsons syndrom*). Om detta skulle hända måste behandlingen med Telzir omedelbart stoppas och du får aldrig ta Telzir igen.

Andra läkemedel och Telzir

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel.

Detta gäller även örtpreparat och andra receptfria läkemedel. Din läkare avgör om dessa mediciner är lämpliga att ta tillsammans med Telzir och ritonavir. Detta är **mycket viktigt**, eftersom Telzir eller ritonavir kan förstärka eller försvaga effekten av andra läkemedel, vilket i vissa fall kan ge upphov till allvarliga medicinska tillstånd.

Det finns några läkemedel som inte får tas tillsammans med Telzir. Du måste kontrollera mot de uppräknade läkemedlen under ”Ta inte Telzir” i början av avsnitt 2 i denna patientinformation.

Dessa läkemedel rekommenderas inte tillsammans med Telzir/ritonavir:

- ketokonazol och itrakonazol i doser större än 200 mg per dag (används för att behandla **svampinfektioner**)
- rifabutin i doser större än 150 mg varannan dag (ett **antibiotikum**)
- lidokain i injektionsform
- halofantrin (används för att behandla **malaria**)
- sildenafil, vardenafil eller tadalafil (används för att behandla **erektil dysfunktion**)
- atorvastatin i doser större än 20 mg per dag (används för att sänka **kolesterolvärdet**)
- flutikasonpropionat och liknande läkemedel som används för att behandla **astma**, om dessa inte är absolut nödvändiga. I sådana fall krävs noggrann övervakning
- lopinavir och ritonavir i kombination (används för att behandla **hiv-infektion**)
- raltegravir (används för att behandla **hiv-infektion**)
- telaprevir, boceprevir, simeprevir och daklatasvir (används för att behandla **hepatit C-virusinfektion**)
- maravirok (används för att behandla **hiv-infektion**).

Du kommer att kontrolleras noggrant om du tar följande läkemedel tillsammans med Telzir/ritonavir:

- atorvastatin i doser upp till 20 mg per dag (används för att sänka **kolesterolvärdet**)
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (används för att behandla **epilepsi**)
- ciklosporin, rapamycin, takrolimus (används för att hämma **immunförsvaret**)
- dolutegravir (används för att behandla **hiv-infektion**)
- desipramin, nortriptylin, paroxetin och liknande läkemedel (används för att behandla **depression**)
- warfarin och andra läkemedel som **förhindrar blodpropp**
- midazolam i injektionsform (används för att behandla **ångest och oro**)
- klaritromycin, erytromycin (ett **antibiotikum**)
- metadon (ett läkemedel som ersätter **heroin**)
- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin och everolimus (används för att behandla **olika typer av cancer**).

Din dosering av Telzir kan behöva ändras om du tar

- etravirin (används för att behandla **hiv-infektion**).

Hormonella preventivmetoder

Om du tar p-piller samtidigt med Telzir och ritonavir kan din lever skadas och effekten av p-piller minska.

➔ **Använd därför en annan icke-hormonell preventivmetod som till exempel kondom.**

Det har inte gjorts några studier på hur Telzir/ritonavir påverkar andra hormonella behandlingar, som exempelvis hormonell substitutionsbehandling (HRT).

Intag av Telzir med mat

Vuxna ska ta Telzir oral suspension **utan mat** och på fastande mage.

Barn och ungdomar ska ta Telzir oral suspension **med mat**.

Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn:

➔ **Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.**

Amning

Amning **rekommenderas inte** för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken. Det är inte känt om innehållsämnen i Telzir också kan gå över i bröstmjölken. Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du **diskutera detta med din läkare så snart som möjligt**.

Viktig information om några innehållsämnen i Telzir oral suspension

Telzir oral suspension innehåller propyl- och metylparahydroxibensoat. Dessa innehållsämnen kan orsaka allergiska reaktioner (ibland fördröjda).

Körförmåga och användning av maskiner

Telzir kan få dig att känna dig yr och ge andra biverkningar som gör dig mindre uppmärksam.

➔ **Undvik att köra bil eller använda maskiner** om du inte mår bra.

Ha regelbunden kontakt med din läkare

Telzir hjälper dig att hålla din sjukdom under kontroll, men är inget botemedel mot hivinfektion. Du måste ta läkemedlet varje dag för att förhindra att din sjukdom förvärras. Du kan fortfarande utveckla andra infektioner och sjukdomar relaterade till hivinfektion.

➔ **Håll kontakten med din läkare och sluta inte ta Telzir** utan att först ha rådfrågat din läkare.

3 Hur du tar Telzir

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Det är mycket viktigt att du tar **hela** den dagliga dosen av Telzir och ritonavir som din doktor ordinerat. **Ta inte mer** än den rekommenderade dosen. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du känner dig osäker.

Skaka flaskan i 20 sekunder innan du använder den orala suspensionen första gången. Skaka flaskan i 5 sekunder vid följande användningstillfällen.

För att du ska kunna mäta upp exakt dos medföljer en graderad doseringsspruta om 10 ml i förpackningen.

Vuxna

Vuxna ska ta Telzir oral suspension **utan** mat och på fastande mage.

Den rekommenderade dosen är **14 ml Telzir oral suspension** (700 mg fosamprenavir) **två gånger dagligen** med 100 mg ritonavir (i form av kapsel eller oral lösning) två gånger dagligen.

Barn från 6 år som väger minst 25 kg

Barn ska ta Telzir oral suspension **med mat**.

Din läkare räknar ut rätt dos baserad på din **kroppsvikt**.

Den rekommenderade dosen är **0,36 ml/kg** Telzir oral suspension (18 mg/kg fosamprenavir) **två gånger dagligen** med 3 mg/kg ritonavir oral lösning två gånger dagligen.

Ingen doseringsrekommendation kan göras för barn som väger mindre än 25 kg.

Barn kan ta vuxendosen av ritonavir kapslar (100 mg två gånger dagligen) om de väger minst 33 kg och kan svälja kapslarna hela.

Alternativ till användning av Telzir oral suspension:

Barn kan ta vuxendosen på **en 700 mg Telzir tablett två gånger dagligen** (med ritonavir 100 mg två gånger dagligen) om de väger minst 39 kg och kan svälja tablettarna hela.

Barn under 6 år

Telzir rekommenderas inte till barn under 6 år.

Vuxna med leversjukdom

Om du har en lindrig leversjukdom, är dosen **14 ml Telzir oral suspension** (700 mg fosamprenavir) **två gånger dagligen** med 100 mg ritonavir endast en gång dagligen. Om du har en leversjukdom med måttlig påverkan är den rekommenderade dosen **9 ml Telzir oral suspension** (450 mg fosamprenavir) två gånger dagligen med 100 mg ritonavir **endast en gång dagligen**. Om du har en svår leversjukdom är dosen 6 ml Telzir oral suspension (300 mg fosamprenavir) två gånger dagligen med 100 mg ritonavir **endast en gång dagligen**.

Instruktioner steg för steg

Blanda inte Telzir med andra mediciner i flaskan eller i doseringssprutan.

1. **Ta bort plastskyddet** från sprutan/adaptern.
2. **Skaka flaskan kraftigt** före användning.
3. **Skruva av flaskans plastlock** och spara det.
4. **Ta bort adaptern** från sprutan.
5. Håll flaskan i ett stadigt grepp och **tryck ner plastadaptern i flaskhalsen**.
6. **Stick in doseringssprutan** ordentligt i adaptern.
7. **Vänd flaskan upp och ner**.
8. **Dra ut sprutkolven** och mät upp första delen av ordinerad dos.
9. **Vänd flaskan rätt** och ta loss sprutan ur adaptern.
10. **För in doseringssprutan i munnen** och rikta den mot insidan av kinden. Tryck långsamt ut dosen och tillåt tid till att svälja. En för kraftig stråle mot svalget kan medföra kvävningrisk
11. **Upprepa punkt 6 till och med 10** till dess att du tagit hela dosen.
12. **Efter användning ska doseringssprutan inte sitta kvar i flaskan**. Tag bort doseringssprutan och adaptern och skölj noga i rent vatten. Låt dem torka innan du använder dem igen.
13. **Skruva fast plastlocket** på flaskan ordentligt.

Om du har tagit för mycket Telzir

Om du tagit mer än den föreskrivna dosen Telzir

→ **Kontakta omedelbart din läkare eller apotekspersonal för råd.**

Om du har glömt att ta Telzir

Om du har glömt att ta en dos Telzir, ta den så fort som möjligt. Fortsätt sedan behandlingen som förut. **Ta inte dubbel dos för att kompensera för den dos du glömt.**

Sluta inte med Telzir utan att först ha frågat om råd

Ta Telzir så länge som din läkare har ordinerat det. Sluta inte ta Telzir om inte din läkare rekommenderar det.

4 Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att utföra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vid behandling av hivinfektion är det inte alltid möjligt att urskilja sjukdomssymtom från biverkningar som orsakas av Telzir eller av andra läkemedel som tas samtidigt. Av denna anledning är det mycket viktigt att du **informerar din läkare om alla förändringar i ditt hälsotillstånd.**

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 på 10 användare**:

- diarré
- ökning av *kolesterol* (en typ av blodfett).

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 på 10 användare**:

- ökning av *triglycerider* (en typ av blodfett)
- illamående eller kräkning, buksmärtor, lös avföring
- hudutslag (röda, upphöjda eller kliande) – om utslagen är allvarliga, kan det hända att du måste upphöra med medicineringen
- huvudvärk, yrsel
- trötthetskänsla
- ökning av enzymer som kallas *transaminaser* vilka produceras i levern, ökning av ett enzym som kallas *lipas* vilket produceras i bukspottkörteln
- stickningar eller domningar runt läpparna och munnen.

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 på 100 användare**:

- svullnad i ansikte, läppar och tunga (*angioödem*).

Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 på 1000 användare**:

- en allvarlig eller livshotande hudreaktion (*Stevens-Johnsons syndrom*).

Du kan få muskelproblem

Det finns rapporter om smärta, ömhet eller svaghet i muskler, särskilt i samband med antiretroviral behandling som innehåller proteashämmare och nukleosidanaloger. I sällsynta fall har dessa muskelproblem varit allvarliga (*rabdomyolys*). Om detta skulle drabba dig:

➔ **Kontakta din läkare.**

Blödarsjuka kan drabbas av fler blödningar

Hos patienter med hemofili (blödarsjuka) typ A och B, finns det rapporter om mer blödningar under behandlingen med proteashämmare.

Om detta skulle drabba dig:

➔ **Kontakta omedelbart din läkare.**

Om du får biverkningar

➔ **Tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.**

Andra biverkningar av kombinationsbehandling mot hiv

Gamla infektioner kan blossa upp

Personer med framskriden hivinfektion (AIDS) har ett svagt immunförsvar och är mer benägna att utveckla allvarliga infektioner (opportunistiska infektioner). När dessa personer börjar behandling händer det att gamla, dolda infektioner åter blossar upp och ger upphov till inflammationssymtom. De här symtomen orsakas förmodligen av att kroppens immunförsvar blir starkare så att kroppen börjar bekämpa dessa infektioner.

Utöver dessa opportunistiska infektioner kan autoimmuna sjukdomar (ett tillstånd som uppstår då immunsystemet angriper frisk kroppsvävnad) också uppträda efter att du påbörjat medicinering för din hivinfektion. Autoimmuna sjukdomar kan utvecklas flera månader efter behandlingens början. Om du märker några symtom på infektion eller andra symtom såsom muskelsvaghet, svaghet som startar i händerna och fötterna och rör sig mot bålen, hjärtklappning, skakningar eller hyperaktivitet kontakta omedelbart läkare för att få nödvändig behandling.

Om du får infektionssymtom eller ser tecken på inflammation medan du tar Telzir

➔ **Kontakta omedelbart din läkare. Ta inte andra läkemedel mot infektionen** utan att först rådfråga din läkare.

Du kan få problem med skelettet

Vissa människor som får kombinationsbehandling mot hiv utvecklar ett tillstånd som kallas *osteonekros*. Detta tillstånd innebär att en del av benvävnaden dör på grund av minskad blodtillförsel till skelettet.

Människor är mer benägna att utveckla detta tillstånd:

- om de har fått kombinationsbehandling under lång tid
- om de också tar antiinflammatoriska läkemedel som kallas kortikosteroider
- om de dricker alkohol
- om deras immunförsvar är mycket svagt
- om de är överviktiga.

Tecken att vara uppmärksam på är:

- **stelhet i lederna**
- **värk och smärta** (framförallt i höfter, knän och axlar)
- **rörelsesvårigheter.**

Om du märker något av dessa symtom:

➔ **Tala om det för din läkare.**

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5 Hur Telzir ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Får ej frysas. Telzir kräver inga andra särskilda förvaringsförhållanden.

Används före utgångsdatumet som anges på flaskan och kartongen.

Kassera flaskan 28 dagar efter öppnandet, men läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6 Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- **Det aktiva innehållsämnet är fosamprenavir.** Varje ml suspension innehåller 50 mg fosamprenavir i form av fosamprenavirkalciumsalt (motsvarar ungefär 43 mg amprenavir).
- Övriga innehållsämnen: hypromellos, sukralos, polysorbat 80, kalciumkloriddihydrat, syntetiskt smakämne (druva/tuggummi), naturligt smakämne (pepparmint), renat vatten, propylenglykol, metylparahydroxibensoat (E218), propylparahydroxibensoat (E216).

Läkemedlets utseende och förpackningar

Telzir tillhandahålls i plastflaskor innehållande 225 ml oral suspension. Förpackningen innehåller också en graderad 10 ml doseringsspruta och en adapter. Suspensionen är vit till benvit.

Telzir finns också som 700 mg filmdragerade tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Tillverkare

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

Innehavare av godkännande för försäljning

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: +34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

Frankrike

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.