

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Telzir® 700 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 700 mg Fosamprenavir als Fosamprenavir-Calcium (entsprechend etwa 600 mg Amprenavir).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Rosa, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten, die auf einer Seite mit der Prägung GXLL7 versehen sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt.

Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt.

Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht.

Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Telzir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Telzir darf nur zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir zur pharmakokinetischen Boosterung von Amprenavir und in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln gegeben werden. Daher muss die Fachinformation zu Ritonavir vor Beginn der Behandlung mit Telzir herangezogen werden.

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt.

Fosamprenavir ist eine Vorstufe von Amprenavir und darf nicht gleichzeitig mit anderen Amprenavir enthaltenden Arzneimitteln gegeben werden.

Allen Patienten sollte verdeutlicht werden, wie wichtig die vollständige Befolgung des empfohlenen Dosierungsplans ist.

Bei Überschreitung der unten beschriebenen empfohlenen Dosierungen von Telzir mit Ritonavir ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Telzir-Tabletten werden eingenommen. Telzir-Tabletten können mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Für Erwachsene, für die eine Tabletteneinnahme nicht möglich ist, und für Kinder mit einem Körpergewicht unter 39 kg steht Telzir auch als Suspension zum Einnehmen zur Verfügung (siehe bitte Fachinformation für Telzir Suspension zum Einnehmen).

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung beträgt 700 mg Fosamprenavir zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich.

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren

Die Dosierung für Telzir-Tabletten bei Erwachsenen von 700 mg zweimal täglich mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich kann bei Kindern angewendet werden, die mindestens 39 kg wiegen und die Tabletten schlucken können.

Für Kinder mit einem Körpergewicht unter 39 kg wird bevorzugt Telzir Suspension zum Einnehmen empfohlen. Diese erlaubt bei Kindern die genaueste Dosierung auf Basis des Körpergewichts (siehe bitte Fachinformation für Telzir Suspension zum Einnehmen).

Kinder unter 6 Jahren

Telzir mit Ritonavir wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Pharmakokinetik, zur Unbedenklichkeit und zum antiviralen Ansprechen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Die Pharmakokinetik von Fosamprenavir wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2); daher können keine Empfehlungen für diese Patientengruppe gegeben werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht notwendig erachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Für Erwachsene mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score: 5–6) beträgt die empfohlene Dosis 700 mg Fosamprenavir zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir **einmal** täglich.

Für Erwachsene mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score: 7–9) beträgt die empfohlene Dosis 450 mg Fosamprenavir zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir **einmal** täglich. Diese Dosisanpassung wurde nicht in einer klinischen Prüfung ermittelt, sondern wurde durch Extrapolation abgeleitet (siehe Abschnitt 5.2). Da diese Fosamprenavir-Dosierung mit der Tablettenform nicht erreicht werden kann, sollten diese Patienten mit der Fosamprenavir Suspension zum Einnehmen behandelt werden.

Bei Erwachsenen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score: 10–15) sollte Fosamprenavir mit Vorsicht und in einer reduzierten Dosis von 300 mg Fosamprenavir zweimal täglich zusammen mit

100 mg Ritonavir **einmal** täglich angewendet werden. Da diese Fosamprenavir-Dosierung mit der Tablettenform nicht erreicht werden kann, sollten diese Patienten mit der Fosamprenavir Suspension zum Einnehmen behandelt werden.

Auch nach diesen Dosisanpassungen für Erwachsene mit Leberfunktionsstörungen können als Folge erhöhter Variabilität zwischen den Patienten (siehe Abschnitt 5.2) bei einigen Patienten höhere oder niedrigere Amprenavir- und/oder Ritonavir-Plasmakonzentrationen als erwartet im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion auftreten; daher ist es geboten, die Sicherheit und das virologische Ansprechen engmaschig zu überwachen.

Für Kinder und Jugendliche mit Leberfunktionsstörung kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden, da keine Studien in diesen Altersgruppen durchgeführt wurden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Fosamprenavir, Amprenavir oder Ritonavir oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Telzir darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und außerdem Substrate des Cytochrom P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) darstellen, z.B. Alfuzosin, Amiodaron, Astemizol, Bepidil, Cisaprid, Dihydroergotamin, Ergotamin, Pimozid, Quetiapin, Chinidin, Terfenadin, orales Midazolam (zu Vorsichtsmaßnahmen bei parenteral verabreichtem Midazolam siehe Abschnitt 4.5), orales Triazolam, Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (zur Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit erektiler Dysfunktion siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Telzir mit Simvastatin oder Lovastatin ist wegen erhöhter Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin kontraindiziert, da das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

Telzir mit Ritonavir darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und außerdem von der Verstoffwechselung über CYP2D6 abhängig sind, z.B. Flecainid und Propafenon (siehe Abschnitt 4.5).

Die kombinierte Anwendung von Rifampicin zusammen mit Telzir und niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, dürfen aufgrund des Risikos reduzierter Plasmakonzentrationen und einer verminderten therapeutischen Wirkung von Amprenavir während der Einnahme von Telzir nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen

Telzir® 700 mg Filmtabletten

Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Telzir oder jede andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können.

Fosamprenavir enthält eine Sulfonamid-Gruppe. Das Potenzial für eine Kreuzallergie zwischen Arzneimitteln der Sulfonamidklasse und Fosamprenavir ist nicht bekannt. In den Zulassungsstudien mit Telzir wurden nach Gabe von Fosamprenavir mit Ritonavir keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko von Hautausschlägen bei Patienten mit einer Sulfonamidallergie in der Vorgeschichte gefunden im Vergleich zu den Patienten ohne Sulfonamidallergie. Telzir sollte dennoch bei Patienten mit bekannter Sulfonamidallergie mit Vorsicht angewendet werden.

Die gemeinsame Anwendung von 700 mg Telzir zweimal täglich mit Ritonavir in Dosierungen oberhalb von 100 mg zweimal täglich wurde klinisch nicht geprüft. Die Anwendung höherer Ritonavir-Dosen könnte das Sicherheitsprofil der Kombination verändern und wird daher nicht empfohlen.

Lebererkrankungen

Telzir in Kombination mit Ritonavir sollte mit Vorsicht und in reduzierter Dosierung bei Erwachsenen mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten, die an chronischer Hepatitis B oder C leiden und mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Für den Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis B oder C lesen Sie bitte die betreffenden Fachinformationen dieser Arzneimittel.

Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis haben eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Bei Anzeichen einer Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Telzir mit Halofantrin oder (systemisch gegebenem) Lidocain wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

PDE5-Inhibitoren zur Behandlung der erektilen Dysfunktion: Die gleichzeitige Anwendung von Telzir mit PDE5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Es ist davon auszugehen, dass die gleichzeitige Anwendung von Telzir, geboostert mit niedrig dosiertem Ritonavir, und den oben genannten PDE5-Inhibitoren deren

Konzentration wesentlich erhöht. Dies kann zu Nebenwirkungen wie Hypotension, Sehstörungen und Priapismus führen, die durch PDE5-Inhibitoren verursacht werden (siehe Abschnitt 4.5). Es ist zu beachten, dass die gleichzeitige Anwendung von Telzir, geboostert mit niedrig dosiertem Ritonavir, und Sildenafil, wenn es zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie angewendet wird, kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3).

Eine Verringerung der Dosierung von Rifabutin um mindestens 75 % wird bei gleichzeitiger Anwendung von Telzir mit Ritonavir empfohlen. Weitere Dosisreduktionen können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Wegen des erhöhten Risikos von hepatischen Transaminaseanstiegen und veränderter Hormonspiegel nach gleichzeitiger Gabe von Fosamprenavir, Ritonavir und oralen Kontrazeptiva werden Frauen im gebärfähigen Alter andere, nicht-hormonelle Verhütungsmethoden empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Fosamprenavir mit Ritonavir und Östrogenen und/oder Gestagenen zur Hormonersatztherapie vor. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapien zusammen mit Fosamprenavir und Ritonavir wurde bisher nicht belegt.

Die Anwendung von Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenobarbital) sollte mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten, die diese Arzneimittel gleichzeitig einnehmen, kann Telzir wegen verringerter Plasmaspiegel von Amprenavir weniger wirksam sein (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen von immunsuppressiv wirkenden Arzneimitteln (Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin) wird bei gleichzeitiger Gabe von Telzir empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen von trizyklischen Antidepressiva (z. B. Desipramin und Nortriptylin) wird bei gleichzeitiger Gabe von Telzir empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Warfarin oder andere orale Antikoagulantien zusammen mit Telzir gegeben werden, wird eine verstärkte Kontrolle der INR (International Normalised Ratio) empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Telzir und Ritonavir mit Fluticason oder anderen Glukokortikoiden, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer kortikosteroider Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Hepatitis-C-Virus (HCV)-Protease-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir mit Ritonavir und dem HCV-Protease-Inhibitor Telaprevir oder Boceprevir kann zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln von beiden Wirkstoffen, Fosamprenavir und Telaprevir bzw. Boceprevir, führen. Die gleichzeitige Anwendung von Telzir mit die-

sen HCV-Protease-Inhibitoren wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Hautausschläge/Hautreaktionen

Die meisten Patienten mit leichtem oder mittelschwerem Hautausschlag können die Einnahme von Telzir fortsetzen. Geeignete Antihistaminika (z. B. Cetirizindihydrochlorid) können den Juckreiz lindern und das Abklingen des Hautausschlages beschleunigen. Über schwere und lebensbedrohliche Hautreaktionen einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms wurde bei weniger als 1 % der Patienten im klinischen Entwicklungsprogramm berichtet. Im Falle von schweren Hautausschlägen oder von Hautausschlägen mittlerer Intensität mit systemischen oder die Schleimhaut betreffenden Symptomen muss Telzir dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Hämophilie-Patienten

Bei hämophilen Patienten (Typ A und B), die mit Proteasehemmern (PI) behandelt wurden, liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen einschließlich spontaner kutaner Hämatome und Hämarthrosen vor. Bei einigen Patienten war die Gabe von Faktor VIII erforderlich. In über der Hälfte dieser Fälle wurde die Behandlung mit Proteasehemmern fortgesetzt bzw. nach Abbruch wieder aufgenommen. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet, der Wirkmechanismus ist allerdings nicht geklärt. Hämophile Patienten sollten daher auf die Möglichkeit einer Zunahme von Blutungen aufmerksam gemacht werden.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftreten; aller-

dings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Fosamprenavir und Ritonavir zusammen gegeben werden, kann das Wechselwirkungsprofil von Ritonavir überwiegen, da Ritonavir der stärkere CYP3A4-Inhibitor ist. Vor Beginn einer Behandlung mit Telzir mit Ritonavir muss daher die gesamte Fachinformation zu Ritonavir zu Rate gezogen werden. Ritonavir hemmt ferner CYP2D6, allerdings in einem geringeren Umfang als CYP3A4. Rito-

navir induziert CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 und Glucuronosyl-Transferase.

Zusätzlich werden sowohl Amprenavir, der wirksame Metabolit von Fosamprenavir, als auch Ritonavir hauptsächlich in der Leber über CYP3A4 metabolisiert. Daher können Arzneimittel, die entweder auf dem gleichen Weg metabolisiert werden oder die Aktivität von CYP3A4 verändern, die Pharmakokinetik von Amprenavir und Ritonavir verändern. Umgekehrt kann Fosamprenavir mit Ritonavir in ähnlicher Weise die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln, die über diesen Weg verstoffwechselt werden, beeinflussen.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Soweit nicht anders angegeben, wurden die unten aufgeführten Studien mit der empfohlenen Dosierung von Fosamprenavir/Ritonavir (d.h. 700/100 mg zweimal täglich) durchgeführt; die Bewertung der Interaktion wurde unter Steady-State-Bedingungen bei einer Anwendungsdauer der Arzneimittel von 10 bis 21 Tagen vorgenommen.

Siehe Tabelle

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Fosamprenavir bei

Schwangeren vor. In Tierversuchen wurden bei Plasmakonzentrationen von Amprenavir (AUC), die niedriger lagen als die nach therapeutischer Exposition bei mit Telzir behandelten Patienten, gewisse toxische Effekte auf die Entwicklung gesehen (siehe Abschnitt 5.3). Im Hinblick auf die niedrige Exposition in den Studien zur Reproduktionstoxizität ist das Potenzial für Entwicklungsstörungen noch nicht umfassend bestimmt worden.

Telzir darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

In der Milch laktierender Ratten wurden Amprenavir-verwandte Stoffe nachgewiesen, es ist jedoch nicht bekannt, ob Amprenavir beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Junge Ratten, die prä- und postnatal Amprenavir und Fosamprenavir ausgesetzt waren, zeigten Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitt 5.3).

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Telzir in Kombination mit Ritonavir auf die Verkehrstüchtigkeit und die

Arzneimittelklassen	Interaktion Änderungen des geometrischen Mittelwertes (%) (Möglicher Mechanismus)	Empfehlung zur Komedikation
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL <i>Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer:</i>		
Efavirenz 600 mg einmal täglich	Keine klinisch signifikante Interaktion zu beobachten.	Keine Dosisanpassung notwendig.
Nevirapin 200 mg zweimal täglich	Keine klinisch signifikante Interaktion zu beobachten.	Keine Dosisanpassung notwendig.
Etravirin (Studie wurde an 8 Patienten durchgeführt)	Amprenavir AUC ↑ 69 % Amprenavir C _{min} ↑ 77 % Amprenavir C _{max} ↑ 62 % Etravirin AUC ↔ ^a Etravirin C _{min} ↔ ^a Etravirin C _{max} ↔ ^a ^a Vergleich basierend auf historischer Kontrolle.	Dosisreduktion von Telzir kann erforderlich sein (Suspension zum Einnehmen verwenden).
<i>Nukleosid/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Hemmer:</i>		
Abacavir Lamivudin Zidovudin Studie mit Amprenavir durchgeführt. Keine FPV/RTV Interaktionsstudien.	Keine klinisch signifikante Interaktion zu erwarten.	Keine Dosisanpassung notwendig.
Didanosin Kautablette Keine Interaktionsstudien.	Keine klinisch signifikante Interaktion zu erwarten.	Kein Einnahmeabstand oder Dosisanpassung notwendig (siehe Antazida).
Didanosin magensaftresistente Kapsel Keine Interaktionsstudien.	Keine klinisch signifikante Interaktion zu erwarten.	Keine Dosisanpassung notwendig.
Tenofovir 300 mg einmal täglich	Keine klinisch signifikante Interaktion beobachtet.	Keine Dosisanpassung notwendig.

Fortsetzung auf Seite 4

Telzir® 700 mg Filmtabletten

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittelklassen	Interaktion Änderungen des geometrischen Mittelwertes (%) (Möglicher Mechanismus)	Empfehlung zur Komedikation
Protease-Inhibitoren: Gemäß den aktuellen Behandlungsrichtlinien wird eine Doppelbehandlung mit Proteaseinhibitoren im Allgemeinen nicht empfohlen.		
Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg zweimal täglich Lopinavir/Ritonavir 533 mg/133 mg zweimal täglich (Telzir 1400 mg zweimal täglich)	Lopinavir: C_{max} ↑ 30 % Lopinavir: AUC ↑ 37 % Lopinavir: C_{min} ↑ 52 % Amprenavir: C_{max} ↓ 58 % Amprenavir: AUC ↓ 63 % Amprenavir: C_{min} ↓ 65 % Lopinavir: C_{max} ↔* Lopinavir: AUC ↔* Lopinavir: C_{min} ↔* * im Vergleich zu Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg zweimal täglich Amprenavir: C_{max} ↓ 13 %* Amprenavir: AUC ↓ 26 %* Amprenavir: C_{min} ↓ 42 %* * im Vergleich zu Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg zweimal täglich (Gemischte CYP3A4-Induktion/Inhibition, Pgp-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Indinavir Saquinavir Nelfinavir Keine Interaktionsstudien.		Keine Dosisempfehlung möglich.
Atazanavir 300 mg einmal täglich	Atazanavir: C_{max} ↓ 24 %* Atazanavir: AUC ↓ 22 %* Atazanavir: C_{min} ↔* * im Vergleich zu Atazanavir/Ritonavir 300 mg/100 mg einmal täglich Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	Keine Dosisanpassung notwendig.
Integrase-Inhibitoren		
Raltegravir 400 mg zweimal täglich	<u>Im Nüchternzustand</u> Amprenavir: C_{max} ↓ 14 % (-36 %; + 15 %) AUC ↓ 16 % (-36 %; + 8 %) C_{min} ↓ 19 % (-42 %; + 13 %) Raltegravir: C_{max} ↓ 51 % (-75 %; -3 %) AUC ↓ 55 % (-76 %; -16 %) C_{min} ↓ 36 % (-57 %; -3 %) <u>Nach einer Mahlzeit</u> Amprenavir: C_{max} ↓ 25 % (-41 %; -4 %) AUC ↓ 25 % (-42 %; -3 %) C_{min} ↓ 33 % (-50 %; -10 %) Raltegravir: C_{max} ↓ 56 % (-70 %; -34 %) AUC ↓ 54 % (-66 %; -37 %) C_{min} ↓ 54 % (-74 %; -18 %)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die signifikante Abnahme der Exposition und der C_{min} -Werte, die sowohl für Amprenavir als auch für Raltegravir beobachtet wurde (besonders bei Anwendung nach einer Mahlzeit), kann bei den Patienten zu einem virologischen Versagen führen.
Dolutegravir 50 mg einmal täglich	<u>Dolutegravir</u> C_{max} ↓ 24 % AUC ↓ 35 % C_t ↓ 49 % Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	Basierend auf den klinischen Daten zur Beziehung zwischen Exposition und Ansprechen, wird eine Dosisanpassung für Fosamprenavir oder Dolutegravir nicht empfohlen. Vorsicht ist geboten, wenn diese Kombination bei Integrase-Inhibitor-resistenten Patienten angewendet wird. Eine engmaschige Überwachung wird empfohlen.

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittelklassen	Interaktion Änderungen des geometrischen Mittel- wertes (%) (Möglicher Mechanismus)	Empfehlung zur Komedikation
CCR5-Rezeptor-Antagonisten		
Maraviroc 300 mg zweimal täglich	Maraviroc: $AUC_{12} \uparrow 2,49$ Maraviroc: $C_{max} \uparrow 1,52$ Maraviroc: $C_{12} \uparrow 4,74$ Amprenavir: $AUC_{12} \downarrow 0,65$ Amprenavir: $C_{max} \downarrow 0,66$ Amprenavir: $C_{12} \downarrow 0,64$ Ritonavir: $AUC_{12} \downarrow 0,66$ Ritonavir: $C_{max} \downarrow 0,61$ Ritonavir: $C_{12} \leftrightarrow 0,86$	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die signifikante Abnahme der C_{min} -Werte, die für Amprenavir beobachtet wurde, kann bei den Patienten zu einem virologischen Versagen führen.
Arzneimittel gegen Hepatitis C		
Telaprevir (Pharmakokinetikdaten aus der Produktinformation für Telaprevir)	Amprenavir \downarrow AUC 0,53 (0,49–0,58) C_{max} 0,65 (0,59–0,70) C_{min} 0,44 (0,40–0,50) Telaprevir \downarrow AUC 0,68 (0,63–0,72) C_{max} 0,67 (0,63–0,71) C_{min} 0,70 (0,64–0,77) Der Mechanismus ist nicht bekannt.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Boceprevir	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Ergebnisse aus Studien mit anderen HIV-Protease-Inhibitoren und Boceprevir deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir/Ritonavir mit Boceprevir zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln von Fosamprenavir und Boceprevir führt.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ANTIARRHYTHMIKA		
Amiodaron Bepidil Quinidin Flecainid Propafenon	Amiodaron: \uparrow zu erwarten Bepidil: \uparrow zu erwarten Quinidin: \uparrow zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV) Flecainid: \uparrow zu erwarten Propafenon: \uparrow zu erwarten (CYP2D6-Inhibition durch RTV)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen wie Herzrhythmusstörungen möglich.
ERGOTAMIN-DERIVATE		
Dihydroergotamin Ergotamin Ergonovin Methylergonovin	Dihydroergotamin: \uparrow zu erwarten Ergonovin: \uparrow zu erwarten Ergotamin: \uparrow zu erwarten Methylergonovin: \uparrow zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen wie akute Ergotamin-bedingte Toxizität möglich, gekennzeichnet durch periphere Vasospasmen und Ischämie der Extremitäten und anderer Gewebe.
MAGEN-DARM-MOTILITÄTSSTEIGERnde SUBSTANZEN		
Cisaprid	Cisaprid: \uparrow zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen wie Herzrhythmusstörungen möglich.
ANTIISTAMINIKA (HISTAMIN-H_1-REZEPTOR-ANTAGONISTEN)		
Astemizol Terfenadin	Astemizol: \uparrow zu erwarten Terfenadin: \uparrow zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen wie Herzrhythmusstörungen möglich.
NEUROLEPTIKA		
Pimozid	Pimozid: \uparrow zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen wie Herzrhythmusstörungen möglich.

Fortsetzung auf Seite 6

Telzir® 700 mg Filmtabletten

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittelklassen	Interaktion Änderungen des geometrischen Mittelwertes (%) (Möglicher Mechanismus)	Empfehlung zur Komedikation
ANTIPSYCHOTIKA		
Quetiapin	Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Telzir werden erhöhte Quetiapin-Konzentrationen erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von Telzir und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Quetiapin können zum Koma führen.
INFEKTION		
<i>Antibiotika:</i>		
Clarithromycin Studie mit Amprenavir durchgeführt. Keine FPV/RTV Interaktionsstudien.	Clarithromycin: moderate ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition)	Mit Vorsicht anzuwenden.
Erythromycin Keine Interaktionsstudien.	Erythromycin: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Mit Vorsicht anzuwenden.
<i>Antimykobakterielle Wirkstoffe:</i>		
Rifabutin 150 mg jeden zweiten Tag	Rifabutin: C_{max} ↓ 14 %* Rifabutin: $AUC_{(0-48)}$ ↔* 25-O-Desacetyl Rifabutin: C_{max} ↑ 6fach* 25-O-Desacetyl Rifabutin: $AUC_{(0-48)}$ ↑ 11fach* *im Vergleich zu Rifabutin 300 mg einmal täglich Verfügbarkeit von Amprenavir im Vergleich zu historischen Daten unverändert. (Gemischte CYP3A4-Induktion/Inhibition)	Der Anstieg von 25-O-Desacetyl Rifabutin (aktiver Metabolit) kann möglicherweise zu einem Anstieg der mit Rifabutin verbundenen Nebenwirkungen, insbesondere Uveitis, führen. Es wird eine Verringerung der Standarddosierung von Rifabutin um 75 % empfohlen (d. h. 150 mg jeden zweiten Tag). Eine weitere Dosisreduktion kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).
Rifampicin 600 mg einmal täglich (Amprenavir ohne Ritonavir) Keine FPV/RTV Interaktionsstudien.	Amprenavir: AUC ↓ 82 % Signifikante ↓ APV zu erwarten (CYP3A4-Induktion durch Rifampicin)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Abnahme der Amprenavir AUC kann zu einem virologischen Versagen und zu Resistenzentwicklung führen. Bei Versuchen mit anderen Proteasehemmern in Kombination mit Ritonavir, die erniedrigten Plasmaspiegel durch eine Dosiserhöhung der anderen Proteasehemmer auszugleichen, wurden sehr häufig unerwünschte Wirkungen auf die Leber beobachtet.
<i>Antimykotika:</i>		
Ketoconazol 200 mg einmal täglich vier Tage lang	Ketoconazol: C_{max} ↑ 25 % Ketoconazol: AUC ↑ 2,69fach Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	Hohe Ketoconazol- oder Itraconazol-Dosen (> 200 mg/Tag) werden nicht empfohlen.
Itraconazol Keine Interaktionsstudien.	Itraconazol: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	
ANTAZIDA, HISTAMIN-H₂-REZEPTOR-ANTAGONISTEN UND PROTONENPUMPEN-HEMMER		
Einzeldosis von 30 ml Suspension eines Antazidums (entsprechend 3,6 g Aluminiumhydroxid und 1,8 g Magnesiumhydroxid) (Telzir-Einzeldosis von 1400 mg)	Amprenavir: C_{max} ↓ 35 % Amprenavir: AUC ↓ 18 % Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔	Keine Dosisanpassung mit Antazida, Protonenpumpen-Hemmern oder Histamin-H ₂ -Rezeptorantagonisten notwendig.
Ranitidin Einzeldosis von 300 mg (Telzir-Einzeldosis von 1400 mg)	Amprenavir: C_{max} ↓ 51 % Amprenavir: AUC ↓ 30 % Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔	
Esomeprazol 20 mg einmal täglich	Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔ (Erhöhung des Magen-pH-Werts)	

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittelklassen	Interaktion Änderungen des geometrischen Mittel- wertes (%) (Möglicher Mechanismus)	Empfehlung zur Komedikation
ANTI-KONVULSIVA		
Phenytoin 300 mg einmal täglich	Phenytoin: C_{\max} ↓ 20 % Phenytoin: AUC ↓ 22 % Phenytoin: C_{\min} ↓ 29 % (Moderate CYP3A4-Induktion durch FPV/RTV) Amprenavir: C_{\max} ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20 % Amprenavir: C_{\min} ↑ 19 %	Es wird empfohlen, die Phenytoin-Plasmaspiegel zu überwachen und die Phenytoin-Dosis, falls erforderlich, zu erhöhen.
Phenobarbital Carbamazepin Keine Interaktionsstudien.	Amprenavir: ↓ zu erwarten (Moderate CYP3A4-Induktion)	Mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).
Lidocain (systemisch verabreicht) Keine Interaktionsstudien.	Lidocain: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die kombinierte Anwendung kann schwere Nebenwirkungen verursachen (siehe Abschnitt 4.4).
Halofantrin Keine Interaktionsstudien.	Halofantrin: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die kombinierte Anwendung kann schwere Nebenwirkungen verursachen (siehe Abschnitt 4.4).
PDE5-INHIBITOREN		
Sildenafil Vardenafil Tadalafil Keine Interaktionsstudien.	PDE5-Inhibitoren: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die kombinierte Anwendung kann eine Erhöhung der durch PDE5-Inhibitoren verursachten Nebenwirkungen, einschließlich Hypotension, Sehstörungen und Priapismus, verursachen (siehe Produktinformation der PDE5-Inhibitoren). Die Patienten sollten gewarnt werden, dass diese Nebenwirkungen möglich sind, wenn PDE5-Inhibitoren gleichzeitig mit Telzir/Ritonavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Es ist zu beachten, dass die gleichzeitige Anwendung von Telzir, geboostert mit niedrig dosiertem Ritonavir, und Sildenafil, wenn es zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie angewendet wird, kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3).
INHALATIVE/INTRANASAL ANZUWENDENDE STEROIDE		
Fluticasonpropionat 50 µg intranasal 4-mal täglich 7 Tage lang (Ritonavir 100 mg Kapseln zweimal täglich 7 Tage lang)	Fluticasonpropionat: ↑ Endogener Kortisolspiegel: ↓ 86 % Die Wirkung einer hohen systemischen Fluticason-Exposition auf die Plasmaspiegel von Ritonavir ist nicht bekannt. Stärkere Effekte sind nach Inhalation von Fluticasonpropionat zu erwarten. (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer kortikosteroider Wirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Reduktion der Glukokortikoid-Dosis sollte zusammen mit einer engmaschigen Überwachung auf lokale und systemische Wirkungen oder einem Wechsel auf ein Glukokortikoid, das kein Substrat von CYP3A4 darstellt (z. B. Beclometason), in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus muss im Falle eines Absetzens der Glukokortikoide die schrittweise Dosisreduktion ggf. über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.
ALPHA 1-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONIST		
Alfuzosin	Es besteht die Möglichkeit einer erhöhten Alfuzosin-Konzentration, die zu Hypertonie führen kann. Der Mechanismus der Wechselwirkung ist die CYP3A4-Inhibition durch Fosamprenavir/Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung der Kombination Telzir/Ritonavir und Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung auf Seite 8

Telzir® 700 mg Filmtabletten

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittelklassen	Interaktion Änderungen des geometrischen Mittelwertes (%) (Möglicher Mechanismus)	Empfehlung zur Komedikation
PFLANZLICHE PRODUKTE		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenavir ↓ zu erwarten (CYP3A4-Induktion durch Johanniskraut)	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, dürfen nicht mit Telzir kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.3). Wenn ein Patient bereits Johanniskraut einnimmt, sind die Amprenavir- und Ritonavirspiegel und die HIV-RNA zu überprüfen und das Johanniskraut abzusetzen. Amprenavir- und Ritonavirspiegel könnten durch das Absetzen von Johanniskraut ansteigen. Die induzierende Wirkung von Johanniskraut kann mindestens bis 2 Wochen nach Absetzen anhalten.
HMG-COA REDUKTASE-INHIBITOREN		
Lovastatin Simvastatin Keine Interaktionsstudien.	Lovastatin: ↑ zu erwarten Simvastatin: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Erhöhte Plasmaspiegel der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren können zu Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, führen. Es werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen, da deren Verstoffwechselung nicht von CYP3A4 abhängig ist und daher keine Wechselwirkungen mit Protease-Inhibitoren zu erwarten sind.
Atorvastatin 10 mg einmal täglich vier Tage lang	Atorvastatin: C_{\max} ↑ 184 % Atorvastatin: AUC ↑ 153 % Atorvastatin: C_{\min} ↑ 73 % Amprenavir: C_{\max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{\min} ↔ (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Atorvastatin-Dosen höher als 20 mg/Tag sollten nicht angewendet werden; eine sorgfältige Überwachung auf durch Atorvastatin bedingte Toxizität ist erforderlich.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Cyclosporin Rapamycin Tacrolimus Keine Interaktionsstudien.	Cyclosporin: ↑ zu erwarten Rapamycin: ↑ zu erwarten Tacrolimus: ↑ zu erwarten (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Es wird eine häufige Überwachung der therapeutischen Konzentrationen bis zur Stabilisierung der Spiegel empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
BENZODIAZEPINE		
Midazolam Keine Interaktionsstudien.	Midazolam: ↑ zu erwarten (3 bis 4fach bei parenteralem Midazolam) Auf Basis der Daten zu anderen Protease-Inhibitoren werden nach oraler Gabe von Midazolam signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Midazolam erwartet. (CYP3A4-Inhibition durch FPV/RTV)	Telzir/Ritonavir sollte nicht zusammen mit oral eingenommenem Midazolam angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3), während bei gleichzeitiger Anwendung von Telzir/Ritonavir mit parenteralem Midazolam Vorsicht geboten ist. Die gemeinsame Anwendung von Telzir/Ritonavir mit parenteralem Midazolam sollte nur auf einer Intensivstation (ICU) oder einer ähnlichen Einrichtung, in der eine engmaschige klinische Überwachung und angemessene medizinische Maßnahmen im Falle des Auftretens von Atemdepression und/oder verlängerter Sedierung sichergestellt werden können, erfolgen. Eine Dosisanpassung von Midazolam sollte in Betracht gezogen werden, besonders wenn mehr als eine Dosis von Midazolam gegeben wird.
TRIZYKLISCHE ANTIDEPRESSIVA		
Desipramin Nortriptylin Keine Interaktionsstudien.	Trizyklische Antidepressiva: ↑ zu erwarten (Leichte CYP2D6-Inhibition durch RTV)	Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittelklassen	Interaktion Änderungen des geometrischen Mittelwertes (%) (Möglicher Mechanismus)	Empfehlung zur Komedikation
OPIOIDE		
Methadon ≤ 200 mg einmal täglich	(R-) Methadon: C_{\max} ↓ 21 % (R-) Methadon: AUC ↓ 18 % (CYP-Induktion durch FPV/RTV)	Die Verringerung des aktiven (R)-Enantiomers von Methadon wird als klinisch nicht signifikant erachtet. Sicherheitshalber sollten die Patienten jedoch auf Entzugssymptome hin überwacht werden.
ORALE ANTIKOAGULANZIEN		
Warfarin Andere orale Antikoagulanzen Keine Interaktionsstudien.	Möglich ↓ oder ↑ der antithrombotischen Wirkung (CYP2C9-Induktion und/oder -Inhibition durch RTV)	Eine verstärkte Kontrolle der INR (International Normalised Ratio) wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol 0,035 mg/Norethisteron 0,5 mg einmal täglich	Ethinylestradiol: C_{\max} ↓ 28 % Ethinylestradiol: AUC ↓ 37 % Norethisteron: C_{\max} ↓ 38 % Norethisteron: AUC ↓ 34 % Norethisteron: C_{\min} ↓ 26 % (CYP3A4-Induktion durch FPV/RTV) Amprenavir: C_{\max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{\min} ↔* * im Vergleich zu historischen Daten Ritonavir: C_{\max} ↑ 63 %* Ritonavir: AUC ↑ 45 %* * im Vergleich zu historischen Daten Bei einigen Patienten traten klinisch signifikant erhöhte Lebertransaminasewerte auf.	Für Frauen im gebärfähigen Alter werden andere, nicht-hormonelle Methoden zur Empfängnisverhütung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
SELEKTIVE SEROTONIN REUPTAKE-INHIBITOREN (SSRIS)		
Paroxetin 20 mg einmal täglich	Paroxetin: C_{\max} ↓ 51 % Paroxetin: AUC ↓ 55 % Amprenavir: C_{\max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{\min} ↔* * im Vergleich zu historischen Daten Mechanismus unbekannt.	Eine schrittweise Steigerung der Dosis von Paroxetin auf Basis einer klinischen Bewertung des antidepressiven Ansprechens wird empfohlen. Patienten, die stabil auf Paroxetin eingestellt sind und die eine Behandlung mit Telzir und Ritonavir beginnen, sollten auf das Ansprechen auf das Antidepressivum hin überwacht werden.

Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Das Nebenwirkungsprofil von Telzir sollte bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Nebenwirkungsprofil war in allen entsprechenden Studien bei Erwachsenen ähnlich, sowohl bei antiretroviral nicht vorbehandelten (APV30002, ESS100732) als auch bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten (Dosierung zweimal täglich, APV30003). Dies basiert auf Sicherheitsdaten von insgesamt 864 Patienten, die mit Fosamprenavir/Ritonavir in diesen drei Studien behandelt wurden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 5 % der behandelten erwachsenen Patienten) unter der Fosamprenavir/Ritonavir-Kombination waren gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Diarrhoe,

Bauchschmerzen und Erbrechen) und Kopfschmerzen. Die meisten Nebenwirkungen, die mit Fosamprenavir/Ritonavir-Kombinationstherapien assoziiert wurden, waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt, traten frühzeitig auf und waren selten behandlungslimitierend. Auch ernstzunehmendere Nebenwirkungen wie schwerwiegende Hautausschläge und Erhöhungen hepatischer Transaminasen wurden berichtet (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-System nach Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt.

Die Häufigkeit der unten genannten Nebenwirkungen wurde auf Basis von klinischen Studien und nach Markteinführung gewonnenen Daten ermittelt.

Die meisten der unten angeführten Nebenwirkungen stammen aus drei großen Studien mit Erwachsenen. Die unerwünschten Ereignisse waren zumindest mittelschwer ausgeprägt (Grad 2 oder höher), traten bei wenigstens 1 % der Patienten auf und standen nach Auskunft der Studienärzte im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Siehe Tabelle auf Seite 10.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hautausschläge/Hautreaktionen: Erythematöse oder makulopapuläre Hauteruptionen mit oder ohne Pruritus können unter der Therapie auftreten. Die Hautausschläge bilden sich in der Regel spontan zurück, ohne dass eine Unterbrechung der Behandlung mit Fosamprenavir mit Ritonavir erforderlich ist.

Schwere oder lebensbedrohliche Fälle von Hautreaktionen einschließlich eines Stevens-Johnson-Syndroms sind selten. Im Falle von schweren Hautausschlägen oder von Hautausschlägen mittlerer Intensität mit

Telzir® 700 mg Filmtabletten

systemischen oder die Schleimhaut betreffenden Symptomen muss die Therapie mit Fosamprenavir mit Ritonavir unbedingt abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Klinisch-chemische Laborwertveränderungen: Klinisch-chemische Laborwertveränderungen (Grad 3 oder 4), die möglicherweise auf die Behandlung mit Fosamprenavir mit Ritonavir zurückzuführen sind und bei mindestens 1 % der erwachsenen Patienten berichtet wurden, beinhalteten:

ALT- (*häufig*), AST- (*häufig*), Serumlipase- (*häufig*) und Triglycerid-Erhöhen (*häufig*).

Metabolische Parameter: Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Rhabdomyolyse: Unter Proteasehemmern wurde eine CPK-Erhöhung, Myalgie, Myositis und in seltenen Fällen über eine Rhabdomyolyse berichtet, insbesondere im Zusammenhang mit Nukleosidanaloga.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom: Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose: Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Pädiatrische Patienten/andere Patientengruppen:

Kinder und Jugendliche: Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen basiert auf den integrierten Sicherheitsdaten aus zwei Studien (24-Wochen-Daten aus APV29005 und 168-Wochen-Daten [finale Daten] aus APV20003), in denen 158 HIV-1-infizierte Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren Fosamprenavir mit Ritonavir zusammen mit einer Basistherapie von Nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren erhalten hatten (für Informationen zu den in den einzelnen Altersgruppen verwendeten Dosierungsschemata siehe Abschnitt 5.1). 79 % der Patienten wurden über mehr als 48 Wochen behandelt.

Insgesamt ähnelte das Sicherheitsprofil bei diesen 158 Kindern und Jugendlichen dem bei Erwachsenen. Erbrechen trat bei den pädiatrischen Patienten häufiger auf. Arzneimittelbedingte Nebenwirkungen waren in der Studie APV20003 (57 %) mit einmal täglicher Einnahme von Fosamprenavir/Ritonavir häufiger als in der Studie APV29005

Organsystem	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel, orale Parästhesien	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe Weiche Stühle, Übelkeit, Erbrechen, Unterleibsschmerzen	Sehr häufig Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Stevens-Johnson-Syndrom Angioödem (Quincke-Ödem) Hautausschlag (siehe nachfolgender Text „Hautausschläge/Hautreaktionen“)	Selten Gelegentlich Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Häufig
Untersuchungen	Erhöhte Cholesterinwerte im Blut Erhöhte Triglyceridwerte im Blut Erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte Erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte Erhöhte Lipase-Werte	Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig

(33 %) mit zweimal täglicher Einnahme von Fosamprenavir/Ritonavir.

Aus den Analysen der 48-Wochen-Daten aus Studie APV29005 oder APV20002, bei denen 54 Patienten im Alter von 4 Wochen bis < 2 Jahren zweimal täglich Fosamprenavir/Ritonavir zusammen mit einer Basistherapie von Nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und 5 Patienten nur Einzeldosen von Fosamprenavir mit oder ohne Ritonavir erhalten hatten, ergaben sich keine neuen Sicherheitsbedenken.

Hämophilie-Patienten: Bei hämophilen Patienten liegen Berichte über vermehrte spontane Blutungen unter antiretroviraler Therapie einschließlich Proteasehemmern vor (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Es ist kein Antidot für Telzir bekannt. Es ist nicht bekannt, ob Amprenavir durch Peritonealdialyse oder durch Hämodialyse eliminiert werden kann. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Intoxikation (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten, wenn erforderlich, sind notwendige unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Virustatika zur systemischen Anwendung, Proteasehemmer, ATC-Code: J05AE07

Wirkmechanismus

Die *in vitro* beobachtete antivirale Aktivität von Fosamprenavir beruht auf der Anwesenheit von Spuren an Amprenavir. Amprenavir ist ein kompetitiver Hemmer der HIV-1-Protease. Amprenavir bindet an das aktive Zentrum der HIV-1-Protease und verhindert dadurch die Prozessierung viraler gag- und gag-pol-Polypeptidvorstufen mit der Folge einer Bildung unreifer, nicht infektiöser Viruspartikel.

Die Gabe von 700 mg Fosamprenavir zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich führt zu Amprenavir-Plasmaspiegeln (Daten aus der Studie APV30003 bei antiretroviral vorbehandelten Patienten), die zu um den proteingebundenen Anteil korrigierten medianen C_{min}/IC_{50} - und C_{min}/IC_{95} -Verhältnissen von 21,7 (Schwankungsbreite 1,19 bis 240), beziehungsweise von 3,21 (Schwankungsbreite 0,26 bis 30,0) führen.

Antiretrovirale Aktivität *in vitro*

Die antivirale Aktivität von Amprenavir *in vitro* gegen HIV-1 IIIB wurde sowohl an akut und chronisch infizierten lymphoblastischen Zelllinien (MT-4, CEM-CCRF, H9) wie auch an peripheren Blutlymphozyten untersucht. Die 50%ige Hemmkonzentration (IC_{50}) von Amprenavir liegt im Bereich von 0,012 bis 0,08 μM bei akut infizierten Zellen und beträgt 0,41 μM bei chronisch infizierten Zellen (1 μM = 0,50 $\mu g/ml$). Der Zusammenhang zwischen der Aktivität von Amprenavir gegen HIV-1 *in vitro* und der Hemmung der HIV-1-Replikation beim Menschen ist noch nicht definiert.

Resistenz

In vivo

a) Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten oder mit Proteasehemmern nicht vorbehandelte Patienten

Während der Amprenavir/Fosamprenavir-Entwicklungsprogramme wurden verschiedene Behandlungsschemata mit und ohne eine zusätzliche Gabe von Ritonavir bewertet. Die Auswertung der Proben der Patienten, bei denen ein virologisches Versagen auftrat, ergab vier Hauptresistenzpfade: V32I + I47V, I50V, I54L/M und I84V. Zusätzlich beobachtete Mutationen, die zur Resistenz beitragen könnten, waren: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V und I93L.

Bei der Behandlung antiretroviral nicht vorbehandelter erwachsener Patienten mit den derzeit zugelassenen Fosamprenavir/Ritonavir-Dosierungen wurden – wie bei anderen Ritonavir geboosterten Behandlungsschemata mit Proteaseinhibitoren – die beschriebenen Mutationen nur selten beobachtet. Bei sechzehn von 434 antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten, die 700 mg Fosamprenavir mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich in der Studie ESS100732 erhalten haben, trat ein virologisches Versagen bis Woche 48 auf, wobei 14 Isolate genotypisch untersucht werden konnten. Drei von 14 Isolaten hatten Protease-Resistenz-Mutationen. Eine Resistenz-Mutation wurde in jedem der 3 Isolate beobachtet: K20K/R, I54I/L bzw. I93I/L.

Bei 81 mit Proteasehemmern nicht vorbehandelten pädiatrischen Patienten, die mit Fosamprenavir/Ritonavir-basierten Regimen behandelt wurden, trat in den Studien APV29005 während 48 Wochen und APV20003 bis zur Woche 108 bei 15 Patienten ein Protokoll-definiertes virologisches Versagen auf. Bei 2 Patienten wurden unter der Behandlung Viren mit Haupt- oder APV-assoziierten Proteasemutationen selektiert. Die Resistenzmuster ähnelten denen bei Erwachsenen.

b) Mit Proteasehemmern vorbehandelte Patienten

Amprenavir

In der Studie PRO30017 (600 mg Amprenavir/100 mg Ritonavir zweimal täglich in den Teilstudien A und B mit je 80 bzw. 37 Patienten) an mit Proteasehemmern vorbehandelten erwachsenen Patienten traten bei Patienten mit virologischem Versagen die folgenden Protease-Mutationen auf: 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 und I93L/M.

Fosamprenavir

In der Studie APV30003 und ihrer Verlängerung APV30005 (700 mg Fosamprenavir/100 mg Ritonavir zweimal täglich: n = 107) an mit Proteasehemmern vorbehandelten erwachsenen Patienten traten bei Patienten mit virologischem Versagen über 96 Wochen die folgenden Protease-Mutationen auf: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V und L90M.

Bei 77 mit Proteasehemmern vorbehandelten pädiatrischen Patienten, die mit Fosamprenavir/Ritonavir-basierten Regimen behandelt wurden, trat in den Studien APV29005 über 48 Wochen und APV20003 bis Woche 108 bei 43 Patienten ein Protokoll-definiertes virologisches Versagen auf. Unter der Behandlung selektierte Haupt- oder APV-assoziierte Proteasemutationen wurden bei 1 Patienten in der Studie APV29005 und bei 6 Patienten in der Studie APV20003 nachgewiesen. Die Resistenzmuster ähnelten denen bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Erwachsenen, die mit Fosamprenavir/Ritonavir behandelt wurden.

Antivirale Aktivität entsprechend der genotypischen/phänotypischen Resistenz

Genotypische Resistenztestung

Genotypische Interpretationssysteme können zur Abschätzung der Aktivität von Amprenavir/Ritonavir oder Fosamprenavir/Ritonavir bei Patienten mit Proteasehemmer-resistenten Isolaten angewendet werden. Der derzeitige (Juli 2006) ANRS-AC-11-Algorithmus für Fosamprenavir/Ritonavir definiert Resistenz als das Vorhandensein der Mutationen V32I + I47A/V oder I50V oder mindestens 4 der folgenden Mutationen L10F/I, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V und L90M in Verbindung mit einer gesteigerten phänotypischen Resistenz auf Fosamprenavir mit Ritonavir sowie einer verringerten Wahrscheinlichkeit eines virologischen Ansprechens (Resistenz). Die Schlussfolgerungen hinsichtlich der Relevanz bestimmter Mutationen oder Mutationsmuster können Änderungen durch zusätzliche Daten unterliegen, und es wird empfohlen, immer die aktuellen Interpretationssysteme zur Analyse der Ergebnisse von Resistenztests heranzuziehen.

Phänotypische Resistenztestung

Klinisch validierte phänotypische Interpretationssysteme können in Verbindung mit den genotypischen Daten zur Abschätzung der Aktivität von Amprenavir/Ritonavir oder Fosamprenavir/Ritonavir bei Patienten mit Proteasehemmer-resistenten Isolaten angewendet werden. Firmen, die diagnostische Resistenztests vertreiben, haben klinische phänotypische Cut-offs (Trennpunkte) für FPV/RTV entwickelt, die zur Interpretation von Ergebnissen eines Resistenztests angewendet werden können.

Klinische Erfahrungen

Die klinische Erfahrung mit Fosamprenavir, geboostert mit Ritonavir, basiert hauptsächlich auf zwei offenen Studien, eine wurde an antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten durchgeführt (Studie ESS100732), und eine Studie an antiretroviral vorbehandelten Patienten (Studie APV30003). In beiden Studien wurde Fosamprenavir/Ritonavir mit Lopinavir/Ritonavir verglichen.

Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten

In einer randomisierten offenen Studie (ESS100732 – KLEAN) an antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten zeigte Fosamprenavir (700 mg), zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg) gegeben, in ei-

nem zweimal täglichen Behandlungsschema mit einer fixen Kombination aus Abacavir/Lamivudin (600 mg/300 mg) einmal täglich eine vergleichbare Wirksamkeit über 48 Wochen zu Lopinavir/Ritonavir (400 mg/100 mg) zweimal täglich in Kombination mit Abacavir/Lamivudin (600 mg/300 mg einmal täglich).

Bezogen auf den Anteil der Patienten mit HIV-1-RNA-Plasmaspiegeln < 400 Kopien/ml nach 48 Wochen (primärer Endpunkt) wurde die Nicht-Unterlegenheit von Fosamprenavir/Ritonavir gegenüber Lopinavir/Ritonavir gezeigt. Es wurde die Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens (TLOVR) in der ITT(E)-Population analysiert; der Anteil an Patienten mit < 400 Kopien/ml betrug 73 % (315/434) im Fosamprenavir/Ritonavir-Arm, verglichen mit 71 % (317/444) der Patienten, die Lopinavir/Ritonavir erhalten hatten, bei einem 95 %-Konfidenzintervall der Differenz von [-4,84 %, 7,05 %].

Die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse der Subgruppen sind in Tabelle 1 auf Seite 12 beschrieben.

Nach Abschluss der 48-wöchigen Behandlung waren die Patienten in den europäischen und kanadischen Zentren berechtigt, an einer Verlängerung der Studie bis zur Woche 144 unter Beibehaltung ihres Behandlungsschemas entsprechend der ursprünglichen Randomisierung teilzunehmen. Nur 22 % der ursprünglichen Population der KLEAN-Studie wurden in die Studienverlängerung übernommen.

Die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse sind in Tabelle 2 auf Seite 12 beschrieben.

Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten

In einer randomisierten offenen Studie (APV30003) bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten nach virologischem Versagen (bis zu zwei PI) konnte eine Nicht-Unterlegenheit der Kombination von Fosamprenavir mit Ritonavir (700 mg/100 mg zweimal täglich oder 1400 mg/200 mg einmal täglich) gegenüber Lopinavir/Ritonavir hinsichtlich viraler Suppression, gemessen anhand der durchschnittlichen Fläche unter der Kurve abzüglich des Ausgangswerts (AAUCMB) für die HIV-1-RNA-Konzentration im Plasma, über 48 Wochen (der primäre Endpunkt) nicht gezeigt werden. Wie oben beschrieben, begünstigten die Ergebnisse den Lopinavir/Ritonavir-Arm.

Alle Patienten in dieser Studie hatten zuvor ein Therapieversagen unter vorheriger Proteasehemmer-haltiger Kombinationsbehandlung gezeigt (wie folgt definiert: kein Abfall der HIV-1-RNA-Konzentration im Plasma unter 1.000 Kopien/ml über mindestens 12 aufeinander folgende Behandlungswochen oder anfängliche Suppression der HIV-1-RNA und nachfolgender Anstieg auf \geq 1.000 Kopien/ml). Nur 65 % der Patienten erhielten jedoch eine PI-basierende Behandlung zu Studienbeginn.

Die rekrutierte Patientengruppe bestand hauptsächlich aus antiretroviral mäßig vorbehandelten Patienten. Die mediane Dauer der vorhergehenden Exposition gegenüber NRTI betrug 257 Wochen für Patienten, die Fosamprenavir mit Ritonavir zweimal täglich

erhielten (79 % erhielten vorher ≥ 3 NRTI), und 210 Wochen für Patienten, die Lopinavir/Ritonavir erhielten (64 % erhielten vorher ≥ 3 NRTI). Die mediane Dauer der früheren Exposition gegenüber Proteasehemmern betrug 149 Wochen bei Patienten, die Fosamprenavir mit Ritonavir zweimal täglich erhielten (49 % erhielten vorher ≥ 2 PI), und 130 Wochen bei Patienten, die Lopinavir/Ritonavir erhielten (40 % erhielten vorher ≥ 2 PI).

Die mittleren AAUCMB-Werte (\log_{10} c/ml) in der ITT(E)-Population (Beobachtungsanalyse) nach 48 Wochen (primärer Endpunkt) und andere Ergebnisse zur Wirksamkeit, nach Subgruppen aufgeteilt, sind in Tabelle 3 auf Seite 13 beschrieben:

Wie in Tabelle 4 auf Seite 13 auf beschrieben, hatten nach ANRS-Einteilung nur 16 Patienten zu Beginn der Studie FPV/RTV resistente Viren. Weitergehende GSS-Subgruppenanalysen aus dieser kleinen Anzahl Daten sind daher mit Vorsicht zu interpretieren.

Es liegen keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung zur Anwendung von Fosamprenavir mit Ritonavir bei stark vorbehandelten Patienten vor.

Kinder und jugendliche Patienten über 6 Jahre

Die Fosamprenavir Tabletten und die Suspension zum Einnehmen zusammen mit Ritonavir wurden in Kombination mit NRTIs bei mit Proteasehemmern nicht vorbehandelten und vorbehandelten Kindern und jugendlichen Patienten geprüft. Der Nutzen für diese Altersgruppe wurde hauptsächlich abgeleitet aus der Studie APV29005, einer offenen 48-Wochen-Studie zur Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften, der Sicherheit und der antiviralen Aktivität von Fosamprenavir mit Ritonavir zweimal täglich bei mit HIV-1-Proteasehemmern nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren. Die Ergebnisse nach 48 Wochen sind nachfolgend dargestellt.

In die Studie APV29005 wurden 30 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (die Mehrheit davon wurde mit Fosamprenavir/Ritonavir 18/3 mg/kg zweimal täglich oder dem Dosierungsschema für die Tabletten bei Erwachsenen behandelt) und 40 Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren (die Mehrheit davon wurde mit dem Dosierungsschema für die Tabletten bei Erwachsenen behandelt) eingeschlossen.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 14

Diese Daten wurden durch die unterstützende Studie APV20003 bestätigt, in der jedoch ein anderes Dosisschema als in der Studie APV29005 angewendet wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Fosamprenavir vor Erreichen der systemischen Zirkulation rasch und nahezu vollständig zu Amprenavir und anorganischem Phosphat verstoffwechselt. Die Umwandlung von Fosamprenavir zu Amprenavir scheint hauptsächlich im Darmepithel zu erfolgen.

Tabelle 1. Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse der Studie ESS100732 in Woche 48 (antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n = 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n = 444)
ITT(E) [Wirksamkeit]-Population TLOVR-Analyse	Anteil mit < 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml	
Alle Patienten	72,5 %	71,4 %
Ausgangswert HIV-1 RNA < 100.000 Kopien/ml	69,5 % (n = 197)	69,4 % (n = 209)
Ausgangswert HIV-1 RNA \geq 100.000 Kopien/ml	75,1 % (n = 237)	73,2 % (n = 235)
	Anteil mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml	
Alle Patienten	66 %	65 %
Ausgangswert HIV-1 RNA < 100.000 Kopien/ml	67 % (n = 197)	64 % (n = 209)
Ausgangswert HIV-1 RNA \geq 100.000 Kopien/ml	65 % (n = 237)	66 % (n = 235)
	Mediane Änderung der CD4-Zellen zum Ausgangswert (Zellen/ μ l)	
ITT(E)-Analyse, beobachtet	176 (n = 323)	191 (n = 336)

Tabelle 2. Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse der Erweiterungsphase der Studie ESS100732 in den Wochen 96 und 144 (antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n = 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n = 91)
ITT (Ext)-Population TLOVR-Analyse	Anteil mit < 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml	
Woche 96	93 %	87 %
Woche 144	83 %	70 %
	Anteil mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml	
Woche 96	85 %	75 %
Woche 144	73 %	60 %
ITT (Ext)-Analyse, beobachtet	Mediane Änderung der CD4-Zellen zum Ausgangswert (Zellen/ μ l)	
Woche 96	292 (n = 100)	286 (n = 84)
Woche 144	300 (n = 87)	335 (n = 66)

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Amprenavir nach gemeinsamer Anwendung von Telzir mit Ritonavir wurden bei gesunden Freiwilligen und mit HIV infizierten Patienten untersucht, wesentliche Unterschiede zwischen diesen Gruppen wurden nicht gefunden.

Die Telzir-Formulierungen Filmtabletten und Suspension zum Einnehmen, beide nüchtern gegeben, zeigten äquivalente AUC_{∞} -Werte von Amprenavir im Plasma, die Telzir-Formulierung Suspension zum Einnehmen zeigte eine um 14 % höhere C_{max} von Amprenavir im Plasma im Vergleich zur oralen Tablettenformulierung.

Resorption

Nach Einmalgabe von Fosamprenavir werden maximale Plasmakonzentrationen ungefähr 2 Stunden nach der Einnahme beobachtet. Die AUC-Werte von Fosamprenavir liegen im Allgemeinen bei weniger als 1 % der für Amprenavir beobachteten Werte. Die

absolute Bioverfügbarkeit von Fosamprenavir beim Menschen ist nicht bekannt.

Nach mehrfacher oraler Gabe äquivalenter Fosamprenavir- und Amprenavir-Dosen wurden vergleichbare AUC-Werte beobachtet; nach Gabe von Fosamprenavir lagen jedoch die C_{max} -Werte um ungefähr 30 % niedriger und die C_{min} -Werte um ungefähr 28 % höher.

Die gemeinsame Gabe von Ritonavir mit Fosamprenavir erhöht die AUC von Amprenavir im Plasma um ungefähr das 2-Fache und C_{ss} um das 4- bis 6-Fache im Vergleich zu den Werten nach alleiniger Gabe von Fosamprenavir.

Nach mehrfacher oraler Gabe von 700 mg Fosamprenavir mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich wurde Amprenavir rasch resorbiert, die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Amprenavir im Steady-State betrug 6,08 (5,38 bis 6,86) μ g/ml im geometrischen Mittel (95 % KI) und wurde unge-

Tabelle 3. Wirksamkeitsergebnisse in Woche 48 bei der ITT(E [Wirksamkeit])-Population der Studie APV30003 (antiretroviral vorbehandelte Patienten)

	FPV/RTV BID (N = 107)	LPV/RTV BID (N = 103)
AAUCMB-Analyse, beobachtet	Mittel (n)	Mittel (n)
Alle Patienten	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1.000–10.000 Kopien/ml	1,53 (41)	-1,43 (43)
> 10.000–100.000 Kopien/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
> 100.000 Kopien/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV BID versus LPV/RTV BID	Mittlere Differenz AAUCMB (97,5 % KI)	
Alle Patienten	0,244 (-0,047; 0,536)	
1.000–10.000 Kopien/ml	-0,104 (-0,550; 0,342)	
> 10.000–100.000 Kopien/ml	0,216 (-0,213; 0,664)	
> 100.000 Kopien/ml	1,232 (0,512; 1,952)	
AAUCMB-Analyse, beobachtet	Mittelwert (n)	Mittelwert (n)
Alle Patienten	-1,53 (105)	-1,76 (103)
CD4-Zellzahl < 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 des OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Alle Patienten, RD = F-Analyse²	n (%)	n (%)
Patienten (%) mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma	49 (46 %)	52 (50 %)
Patienten (%) mit < 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma	62 (58 %)	63 (61 %)
Patienten (%) mit einer Änderung von > 1 log₁₀ HIV-1 RNA im Plasma zum Ausgangswert	62 (58 %)	71 (69 %)
Änderung der CD4-Zellzahl zum Ausgangswert (Zellen/μl)	Median (n)	Median (n)
Alle Patienten	81 (79)	91 (85)

Legende:

¹ GSS zu OBT: Genotypischer Sensitivitätsscore in Bezug auf die optimierte Basistherapie.

² RD = F: „Rebound or discontinuation equal failure“-Analyse, die äquivalent zu TLOVR ist. FPV/RTV BID – Fosamprenavir mit Ritonavir zweimal täglich, LPV/RTV BID – Lopinavir/Ritonavir zweimal täglich.

Tabelle 4. AAUCMB-Werte in Woche 48 anhand des genotypischen Sensitivitätsscores in Bezug auf die optimierte Basistherapie und die Ausgangsresistenz auf FPV/RTV

	AAUCMB in Woche 48 (n)		
Genotypischer Sensitivitätsscore in Bezug auf die optimierte Basistherapie	Alle Patienten	Empfindlich gegen FPV/RTV Abweichungen von < 4 Mutationen im Vergleich zum Score	FPV/RTV-resistent ≥ 4 Mutationen im Vergleich zum Score
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Alle Patienten	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

fähr 1,5 (0,75 bis 5,0) Stunden (t_{max}) nach Gabe erreicht. Im Steady-State betrug die mittlere Trough-Konzentration (C_{min}) von Amprenavir im Plasma 2,12 (1,77 bis 2,54) µg/ml, die $AUC_{0-\infty}$ betrug 39,6 (34,5 bis 45,3) h · µg/ml.

Die Gabe von Fosamprenavir in der Tablettenformulierung nach einer standardisierten fettreichen Mahlzeit (967 kcal, 67 g Fett, 33 g Protein, 58 g Kohlenhydrate) war mit keinen Veränderungen in der Pharmakokinetik (C_{max} , t_{max} oder AUC) von Amprenavir im Vergleich zur Gabe dieser Formulierung im Nüchternzustand verbunden. Telzir Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Einnahme von Amprenavir zusammen mit Grapefruitsaft war nicht mit signifikanten Veränderungen in der Pharmakokinetik von Amprenavir verbunden.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Amprenavir nach Gabe von Telzir beträgt ungefähr 430 l (6 l/kg bei einem Körpergewicht von 70 kg) und lässt auf ein großes Verteilungsvolumen sowie eine ungehinderte Penetration von Amprenavir aus dem Blutkreislauf in das Gewebe schließen. Dieser Wert wird, wahrscheinlich auf Grund einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Amprenavir, um ungefähr 40 % verringert, wenn Telzir mit Ritonavir gegeben wird.

In *In-vitro*-Studien beträgt die Proteinbindung von Amprenavir ca. 90 %. Amprenavir wird an das alpha-1-Säure-Glykoprotein (AAG) sowie an Albumin gebunden, zeigt aber eine höhere Affinität zu AAG. Es wurde gezeigt, dass die AAG-Konzentrationen im Verlauf der antiretroviralen Therapie abnehmen. Diese Änderung führt zu einer Abnahme der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs im Plasma, wobei die Menge von ungebundenem Amprenavir, das den aktiven Anteil darstellt, wahrscheinlich unverändert bleibt.

Die Penetration von Amprenavir in die zerebrospinale Flüssigkeit ist beim Menschen vernachlässigbar. Amprenavir scheint in die Samenflüssigkeit zu penetrieren, allerdings sind die Konzentrationen in der Samenflüssigkeit geringer als im Plasma.

Biotransformation

Nach oraler Gabe wird Fosamprenavir während der Resorption durch das Darmepithel rasch und beinahe vollständig zu Amprenavir und anorganischem Phosphat hydrolysiert. Amprenavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, nur ca. 1 % der eingenommenen Dosis werden in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Der Abbau über das Enzym Cytochrom-P450 CYP3A4 stellt den Hauptstoffwechselweg dar. Die Verstoffwechselung von Amprenavir wird durch Ritonavir über die Inhibierung von CYP3A4 gehemmt mit der Folge erhöhter Plasmakonzentrationen von Amprenavir. Zusätzlich ist Amprenavir auch ein Hemmstoff des CYP3A4-Enzyms, allerdings in geringerem Ausmaß als Ritonavir. Daher müssen Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren, inhibieren oder ein Substrat für CYP3A4 darstellen, bei gleichzeitiger Gabe von Telzir

Telzir® 700 mg Filmtabletten

Tabelle 5. Studie APV29005: Baseline Charakteristika und Wirksamkeitsergebnisse zur Woche 48 in der ITT(E)-Population

	Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren N = 30	Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren N = 40
Baseline Charakteristika		
ART/PI-Status, n (%)		
nicht ART-vorbehandelt	2 (7)	14 (35)
ART-vorbehandelt, nicht mit PI vorbehandelt	8 (27)	12 (30)
PI vorbehandelt	20 (67)	14 (35)
Mediane Dauer der Vorbehandlung, Wochen		
NRTI	386	409
PI	253	209
Mediane Plasma-HIV-1-RNA, log ₁₀ Kopien/ml	4,6 (n = 29)	4,7
>100.000 Kopien/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Mediane CD4-Zellen/μl	470	250
CD4-Zellzahl < 350 Zellen/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse		
Patienten mit Plasma-HIV-1-RNA <400 Kopien/ml, Snapshot-Analyse	16 (53 %)	25 (63 %)
Mediane Änderung der CD4-Zellen zum Ausgangswert (Zellen/μl), observed analysis	210 (n = 21)	140 (n = 35)

mit Ritonavir mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Elimination

Nach Einnahme von Telzir beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Amprenavir 7,7 Stunden. Wenn Telzir zusammen mit Ritonavir gegeben wird, wird die Eliminationshalbwertszeit von Amprenavir auf 15 bis 23 Stunden verlängert.

Die Elimination von Amprenavir erfolgt hauptsächlich über den Leberstoffwechsel, weniger als 1 % werden unverändert im Urin ausgeschieden, in den Faeces ist Amprenavir nicht nachweisbar. Ca. 14 % der gegebenen Amprenavir-Dosis werden in Form von Metaboliten mit dem Urin und ca. 75 % mit den Faeces ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Pädiatrie

In einer klinischen Studie zur Pharmakokinetik von Fosamprenavir bei pädiatrischen Patienten erhielten 8 Testpersonen im Alter von 12 bis 18 Jahren die bei Erwachsenen übliche Fosamprenavir-Tablettendosis von 700 mg zweimal täglich (mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich). Im historischen Vergleich zu erwachsenen Patienten, die Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg zweimal täglich erhielten, lagen bei den Testpersonen im Alter von 12 bis 18 Jahren die AUC₍₀₋₂₄₎-Werte von APV im Plasma um 20 %, die C_{max}-um 23 % und die C_{min}-Werte um 20 % niedriger. Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren (n = 9), die Fosamprenavir/Ritonavir 18/3 mg/kg zweimal täglich erhielten, lagen die AUC₍₀₋₂₄₎-Werte um 26 % höher bei ähnlichen Werten für C_{max} und C_{min} im historischen Vergleich zu erwachsenen

Patienten, die Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg zweimal täglich erhielten.

APV20002 ist eine offene Phase-II-Studie über 48 Wochen zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antiviralen Aktivität von Fosamprenavir mit und ohne Ritonavir bei pädiatrischen Testpersonen im Alter von 4 Wochen bis zu < 2 Jahren. Im historischen Vergleich zu erwachsenen Patienten, die Fosamprenavir/Ritonavir 700 mg/100 mg zweimal täglich erhielten, wurde bei einer Untergruppe von 5 Testpersonen im Alter von 6 bis < 24 Monaten, die Fosamprenavir/Ritonavir 45/7 mg/kg zweimal täglich erhielten, gezeigt, dass trotz eines ungefähr fünffachen Anstiegs der Dosen von Fosamprenavir/Ritonavir, bezogen auf mg/kg-Basis, die AUC₍₀₋₁₎ von Fosamprenavir im Plasma um ungefähr 48 %, C_{max} um 26 % und C_t um 29 % bei den pädiatrischen Testpersonen niedriger lagen. Daher können für sehr kleine Kinder (Kinder < 2 Jahre) keine Dosisempfehlungen gegeben werden, auch wird Telzir mit Ritonavir nicht für diese Patientengruppe empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir wurde bei Patienten über 65 Jahren nicht untersucht.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurden nicht speziell untersucht. Weniger als 1 % der therapeutischen Dosis von Amprenavir wird unverändert im Urin ausgeschieden. Auch ist die renale Clearance von Ritonavir vernachlässigbar, daher dürfte die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung

auf die Elimination von Amprenavir und Ritonavir gering sein.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Fosamprenavir wird beim Menschen zu Amprenavir umgewandelt. Der Hauptweg der Elimination von Amprenavir und Ritonavir führt über den Leberstoffwechsel.

Die Pharmakokinetik von Amprenavir im Plasma wurde in einer Studie mit wiederholter Anwendung über 14 Tage bei HIV-1-infizierten Erwachsenen mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht, die Fosamprenavir mit Ritonavir erhielten, im Vergleich zu „gematchten“ Kontrollpatienten mit normaler Leberfunktion.

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score 5–6) führte das Dosisschema von 700 mg Fosamprenavir zweimal täglich mit einer verminderten Dosierungsfrequenz von 100 mg Ritonavir einmal täglich zu leicht erhöhten C_{max}- (17 %) und AUC₍₀₋₁₂₎-Werten (22 %), vergleichbaren Gesamt-C₁₂-Werten von Amprenavir und ungefähr 117 % höheren C₁₂-Werten von ungebundenem Amprenavir im Plasma im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion, die das Standard-Dosisschema von 700 mg Fosamprenavir/100 mg Ritonavir zweimal täglich erhielten.

Bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score 7–9) wird erwartet, dass die reduzierte Dosis von 450 mg Fosamprenavir zweimal täglich mit einer verminderten Dosierungsfrequenz von 100 mg Ritonavir einmal täglich zu vergleichbaren C_{max}- und AUC₍₀₋₁₂₎-Werten, aber zu ungefähr 35 % niedrigeren Gesamt-C₁₂-Werten von Amprenavir und ungefähr 88 % höheren C₁₂-Werten von ungebundenem Amprenavir im Plasma führt im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion, die das Standard-Dosisschema von 700 mg Fosamprenavir/100 mg Ritonavir zweimal täglich erhalten. Die prognostizierten Expositionen basieren auf einer Extrapolation der Daten, die nach Anwendung von 300 mg Fosamprenavir zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung beobachtet wurden.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Score 10–13) führte eine reduzierte Dosis von 300 mg Fosamprenavir zweimal täglich mit einer verminderten Dosierungsfrequenz von 100 mg Ritonavir einmal täglich zu 19 % niedrigeren C_{max}-Werten, 23 % niedrigeren AUC₍₀₋₁₂₎-Werten und 38 % niedrigeren C₁₂-Werten, aber zu vergleichbaren C₁₂-Werten von Amprenavir und von ungebundenem Amprenavir im Plasma im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion, die das Standard-Dosisschema von 700 mg Fosamprenavir/100 mg Ritonavir zweimal täglich erhalten haben. Trotz der verminderten Dosierungsfrequenz von Ritonavir hatten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung 64 % höhere C_{max}-Werte, 40 % höhere AUC₍₀₋₂₄₎-Werte und 38 % höhere C₁₂-Werte von Ritonavir im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion, die das Standard-Dosisschema von 700 mg Fosam-

penavir/100 mg Ritonavir zweimal täglich erhalten haben.

Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir wurde im Allgemeinen von Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung gut vertragen, auch zeigten diese Dosierungsschemata ein vergleichbares Profil hinsichtlich Nebenwirkungen und klinischen Laborwerten wie in früheren Studien an HIV-1-infizierten Patienten mit normaler Leberfunktion.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität war der von Amprenavir ähnlich und trat bei Amprenavir-Plasmaspiegeln auf, die unterhalb der Humanexposition lagen, die nach Behandlung mit Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir in den empfohlenen Dosierungen erreicht werden.

In Studien mit wiederholter Anwendung an ausgewachsenen Ratten und Hunden induzierte Fosamprenavir Anzeichen gastrointestinaler Störungen (Speichelfluss, Erbrechen und weiche bis wässrige Stühle) und hepatische Veränderungen (erhöhte Lebergewichte, erhöhte Aktivität von Leberenzymen im Serum und mikroskopische Veränderungen einschließlich hepatischer Nekrose). Wenn juvenile Tiere wie erwachsene Tiere behandelt wurden, trat keine verstärkte Toxizität auf, allerdings zeigen die Daten einen steileren Dosis-Wirkungs-Anstieg.

In Studien zur Reproduktionstoxizität mit Fosamprenavir bei Ratten wurde kein Einfluss auf die männliche Fertilität beobachtet, jedoch waren bei trächtigen weiblichen Tieren die Uterusgewichte, die Zahl der ovariellen Gelbkörperchen und der Implantationsstellen verringert. Bei trächtigen Ratten und Kaninchen wurden keine schwerwiegenden Wirkungen auf die embryo-fetale Entwicklung beobachtet. Jedoch war die Zahl der Aborte erhöht. Bei Kaninchen lag die systemische Exposition in der Hochdosisgruppe bei nur dem 0,3-Fachen der menschlichen Exposition nach Gabe der maximalen klinischen Dosis, daher konnten toxische Effekte von Fosamprenavir auf die Entwicklung nicht vollständig bestimmt werden. Bei prä- und postnatal gegenüber Fosamprenavir exponierten Ratten zeigten die Jungtiere eine eingeschränkte physische und funktionelle Entwicklung und ein verringertes Wachstum. Die Überlebensrate der Jungtiere war verringert. Ferner wurden eine verringerte Zahl von Implantationsstellen pro Wurf und eine Verlängerung der Gestation nach der Paarung der Jungtiere nach Erreichen der Geschlechtsreife gesehen.

In einer Standardbatterie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen war Fosamprenavir weder mutagen noch genotoxisch. In Langzeitstudien zur Kanzerogenität mit Fosamprenavir an Ratten und Mäusen traten bei Mäusen vermehrt hepatozelluläre Adenome und Karzinome beim 0,1- bis 0,3-Fachen der Exposition beim Menschen nach zweimal täglicher Gabe von 700 mg Fosamprenavir mit 100 mg Ritonavir auf. Bei Ratten traten vermehrt hepatozelluläre Adenome und Follikelzellkarzinome der Schilddrüse beim 0,3- bis 0,6-Fachen der Exposition beim Menschen nach zweimal täglicher Gabe von 700 mg Fosamprenavir mit 100 mg Ritonavir

auf. Die Relevanz dieser hepatozellulären Befunde bei Nagetieren für den Menschen ist unklar; es gibt jedoch keinen Anhaltspunkt aus klinischen Studien oder der therapeutischen Anwendung für eine klinische Relevanz dieser Befunde. Studien an der Ratte nach wiederholter Verabreichung von Fosamprenavir zeigten, dass Leberenzyme induziert wurden. Durch die Induktion von Leberenzymen werden Ratten für Schilddrüsenumore prädisponiert. Das Potential für Schilddrüsenumore wird als speziesspezifisch angesehen. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt. Nur bei Ratten war ein Anstieg interstitieller Hyperplasien bei männlichen Tieren nach dem 0,5-Fachen der Exposition beim Menschen und ein Anstieg endometrialer uteriner Adenokarzinome bei weiblichen Tieren nach dem 1,1-Fachen der Exposition beim Menschen zu beobachten. Die Inzidenz endometrialer Adenokarzinome war im Vergleich zu den Kontrollgruppen leicht erhöht, jedoch nicht außerhalb der historischen Spontanraten für weibliche Tiere. Die Relevanz dieser endometrialen uterinen Adenokarzinome für den Menschen ist unklar; es gibt jedoch keinen Anhaltspunkt aus klinischen Studien oder der therapeutischen Anwendung für eine klinische Relevanz dieser Befunde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Povidon (K30)
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Tablettenfilmüberzug:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Triacetin
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit einem kindergesicherten Polypropylen-Verschluss, die 60 Filmtabletten enthalten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford

Middlesex
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/04/282/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Juli 2004

Datum der Verlängerung der Zulassung:
15. Mai 2009

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

ViiV Healthcare GmbH
Prinzregentenplatz 9
81675 München
Service Tel.: 0800 4 52 96 22
Service Fax: 0800 4 52 96 23
E-Mail: viiv.med.info@viivhealthcare.com
<http://www.viivhealthcare.com>

Pae 20107

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt