FASS

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

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 LÄKEMEDELSFORM

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 administreringssätt

Telzir får endast ges tillsammans med låg dos ritonavir som en far makokinetisk 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 pediatriska 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.

Pediatriska 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 dosering en 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, 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 sulfonamiddel. 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. Lipidrubbningar 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 symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats i samband

med immunreaktivering; 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 intertaktionsprofilen 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 farmakokinet iken 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 ad ministrering**
ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL		
Icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare:		
Efavirenz 600 mg en gång dagligen	Ingen kliniskt signifika nt interaktion har observerats.	Ingen dosjustering behövs.

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
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).
Nukleosid/Nukleotid omvänttranskriptashämmare		
Abakavir **Lamivudin** **Zidovudin**	Ingen kliniskt signifikant interaktion förväntas.	Ingen dosjustering behövs.

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
Studien utförd med amprenavir. Inga läkemedels-interaktio nsstudier med FPV/RTV		
Didanosin tuggtablett Inga läkemedels-interaktio nsstudier.	Ingen kliniskt signifika nt interaktion förvänt as.	Ingen separering eller justering av doser behövs (se Antacida).
Didanosin enterokaps el Inga läkemedels-interaktio nsstudier.	Ingen kliniskt signifikant interaktion förväntas.	Ingen dosjustering behövs.
Tenofovirdisoproxil 245 mg en gång dagligen	Ingen kliniskt signifika nt interaktion har observerats.	Ingen dosjustering behövs.

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
Proteashämmare: Enligt nuvarande behandlingsriktlinjer rekommenderas generellt inte samtidig behandling med annan proteashämmare.		
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg två gånger dagligen **Lopinavir/ritonavir** 533 mg/133 mg	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} ↔*	Samtidig användning rekommenderas inte.

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
två gånger dagligen (Telzir 1400 mg två gånger dagligen)	* jämfört med lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg två gånger dagligen Amprenavir: C_{max} ↓13%* Amprenavir: AUC ↓ 26%* Amprenavir: C_{min} ↓ 42 %* * jämfört med fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg två gånger dagligen (Blandad CYP3A4-induktion/ inhibition, Pgp-induktion)	
Indinavir **Sakvinavir**		Inga dosrekommendationer kan ges.

Läkemedel efter terapiområde	**Interaktion** **Förändring av geometriskt medelvärde (%)** **(Möjlig mekanism)**	**Rekommendation gällande samtidig administrering**
Inga läkemedels-interaktionsstudier.		
Atazanavir 300 mg en gång dagligen	Atazanavir: C_{max} ↓ 24%* Atazanavir: AUC↓ 22%* Atazanavir: C_{min} ↔* *jämfört med atazanavir/ ritonavir 300 mg/100 mg en gång dagligen Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	Ingen dosjustering behövs.
Integrashämmare		
Raltegravir 400 mg två gånger dagligen	Fastande Amprenavir:	Samtidig administrering rekommenderas inte. Betydande minskning av

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
	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>Tillsammans med föda</u> Amprenavir: C_{max} ↓ 25% (-41%; -4%) AUC ↓ 25% (-42%; -3%)	exponering och C_{min} har setts för både amprenavir och raltegravir, (särskillt tillsammans med föda) och kan orsaka virologisk svikt hos en del patienter.

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
	C_{min} ↓ 33% (-50%; -10%) Raltegravir: C_{max} ↓ 56%(-70%; -34%) AUC ↓ 54% (-66%; -37%) C_{min} ↓ 54% (-74%; -18%)	
Dolutegravir 50 mg en gång dagligen	Dolutegravir C_{max} ↓ 24% AUC ↓ 35% Cτ ↓ 49% Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	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

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
		ges till patienter resistenta mot integrashämmare.
CCR5-receptorantagonister		
Maravirok 300 mg två gånger dagligen	Maravirok: AUC_{12} ↑ 2,49 Maravirok: C_{max} ↑ 1,52 Maravirok: C_{12} ↑ 4,47 Amprenavir: AUC_{12} ↓ 0,65 Amprenavir: C_{max} ↓ 0,66 Amprenavir: C_{12} ↓ 0,64 Ritonavir AUC_{12} ↓ 0,66 Ritonavir C_{max} ↓ 0,61 Ritonavir C_{12} ↔ 0,86	Samtidig administrering rekommenderas inte. Betydande minskning av C_{min} för amprenavir har setts, vilket kan orsaka virologisk svikt hos patienter.

Läkemedel efter terapiområde	**Interaktion** **Förändring av geometriskt medelvärde (%)** **(Möjlig mekanism)**	**Rekommendation gällande samtidig ad ministrering**
Läkemedel mot hepatit C-virus		
Simeprevir **Daklatasvir**	Ej studerad. Resultat från studier med andra hiv-protea shämmare och simeprevir eller daklatasvir tyder på att samtidig administr ering av fosamprenavir/ritonav ir troligen leder till ökad plasmaexponering av simeprevir eller daklatasvir på grund av CYP3A4-enzymhä mning.	Rekommenderas ej.
Paritaprevir (formulerat tillsammans med ritonavir och ombitasvir och samtidigt	Ej studerad. Resultat från studier med andra hiv-protea shämmare och paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir +/-	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
administrerat med dasabuvir)	dasabuvir tyder på att samtidig administreri ng av fosamprenavir/ritonav ir med paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir +/- dasabuvir troligen leder till ökad plasmaexponering av paritaprevir på grund av CYP3A4-enzymhä mning och högre ritonavirdos.	
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron Bepridil Kinidin Flekainid Propafenon	Amiodaron: ↑ förväntas Bepridil: ↑ förväntas Kinidin: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g .a.FPV/RTV) Flekainid: ↑ förväntas	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner såsom hjär tarytmier.

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
	Propafenon: ↑ förväntas (CYP2D6-inhibition p. g.a. RTV)	
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 extremit eterna och andra väv nader.
MEDEL SOM PÅVERKAR GASTROINTESTINALMOTILITETEN		
Cisaprid	Cisaprid: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g .a. FPV/RTV)	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner såsom hjär tarytmier.

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
ANTIHISTAMINER (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 hjär tarytmier.
NEUROLEPTIKA		
Pimozid	Pimozid: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g .a. FPV/RTV)	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner såsom hjär tarytmier.
ANTIPSYKOTIKA		
Quetiapin	På grund av att Telzir hämmar CYP3A förväntas koncentrationerna av quetiapin öka.	Samtidig administreri ng av Telzir och quetiapin är kontraind icerad eftersom det kan öka quetiapinorsakad toxicitiet. Ökade plasmakoncentration

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
		er av quetiapin kan leda till koma.
Lurasidon Inga läkemedelsinteraktion sstudier med FPV/RTV.	Lurasidon: ↑ förväntas (CYP3A4 inhibition)	Samtidig administreri ng av fosamprenavir/ritonav ir och lurasidon är ko ntraindicerad på grund av risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner förknippade med lurasidon (se avsnitt 4.3)
INFEKTION		
Antibiotika:		
Klaritromycin Studien utförd med amprenavir. Inga läkemedels-interaktio nsstudier med FPV/RTV.	Klaritromycin: måttlig ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition)	Används med försiktighet.

Läkemedel efter terapiområde	**Interaktion** **Förändring av geometriskt medelvärde (%)** **(Möjlig mekanism)**	**Rekommendation gällande samtidig ad ministrering**
Erythromycin Inga läkemedels-interaktio nsstudier.	Erytromycin: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g .a. FPV/RTV)	Används med försiktighet.
Medel mot mykobakterier:		
Rifabutin 150 mg varannan dag	Rifabutin: C_{max} ↓ 14%* Rifabutin: AUC(0-48) ↔* 25-O-desacetylrifabut in: C_{max} ↑ 6-faldigt* 25-O-desacetylrifabut in: AUC(0-48) ↑ 11-faldigt* *jämfört med rifabutin 300 mg en gång dagligen Oförändrad amprenavir-exponerin	Ökningen av 25-O-desacetylrifabut in (aktiv metabolit) kan potentiellt leda till en ökning av rifabutinrelaterade bi verkningar, speciellt u veit. En 75%-minskning av standarddosen av rifabutin (dvs till 150 mg varannan dag) rekommenderas. Ytterligare dosminskningar kan behövas (se avsnitt 4.4).

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
	g vid jämförelse med historiska data. (Blandad CYP3A4-induktion/-inh ibition)	
Rifampicin 600 mg en gång dagligen (Amprenavir utan ritonavir) Inga läkemedels-interaktio nsstudier med FPV/RTV.	Amprenavir: AUC ↓ 82% Signifikant ↓ APV förväntas (CYP3A4-induktion p. g.a. rifampicin)	Kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Minskningen av amprenavirs AUC kan resultera i virologisk svikt och resistensutveckling. I försök att kompensera den minskade exponeringen genom att öka dosen av andra proteashämma re med ritonavir har en hög frekvens av leverpåverkan observerats.

Läkemedel efter terapiområde	**Interaktion** **Förändring av geometriskt medelvärde (%)** **(Möjlig mekanism)**	**Rekommendation gällande samtidig ad ministrering**
Antimykotika:		
Ketokonazol 200 mg en gång dagligen i 4 dagar	Ketokonazol: C_{max} ↑ 25% Ketokonazol: AUC ↑ 2,69-faldigt. Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	Höga doser (>200 mg/dag) av ketakonazol eller itrakonazol rekommenderas inte.
Itrakonazol Inga läkemedels-interaktionsstudier.	Itrakonazol: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g.a. FPV/RTV)	
ANTACIDA, HISTAMIN H_2-RECEPTORANTAGONISTER OCH PROTONPUMPSHÄMMARE		
30 ml enkeldos av antacida suspension (ekvivalent med 3,6 g	Amprenavir: C_{max} ↓ 35% Amprenavir: AUC ↓ 18%	Ingen dosjustering behövs med antacida, protonpumpshämmare

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
aluminiumhydroxid och 1,8 g magnesium hydroxid) (Telzir 1400 mg enkeldos) **Ranitidin** 300 mg enkeldos (Telzir 1400 mg enkeldos) **Esomeprazol** 20 mg en gång dagligen	Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔ Amprenavir: C_{max} ↓ 51% Amprenavir: AUC ↓ 30% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔ Amprenavir C_{max} ↔ Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C_{min} (C_{12h}) ↔	eller histamin H_2-receptorantagonister.

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
	(Höjning av gastriskt pH)	
ANTIEPILEPTIKA		
Fenytoin 300 mg en gång dagligen	Fenytoin: C_{max} ↓ 20% Fenytoin: AUC ↓ 22% Fenytoin: C_{min} ↓ 29% (Modest CYP3A4-induktion p.g.a. FPV/RTV) Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20% Amprenavir: C_{min} ↑ 19%	Kontroll av fenytoins plasmakoncentration er rekommenderas och fenytoindosen ökas vid behov.
Fenobarbital Karbamazepin Inga läkemedels-interaktionsstudier.	Amprenavir: ↓ förväntas (Modest CYP3A4-induktion)	Används med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
Lidokain (systemisk administre ring) Inga läkemedels-interaktio nsstudier.	Lidokain: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g .a. FPV/RTV)	Samtidig användning rekommenderas inte. Det kan orsaka allvarliga biverkninga r (se avsnitt 4.4).
Halofantrin Inga läkemedels-interaktio nsstudier.	Halofantrin: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g .a. FPV/RTV)	Samtidig användning rekommenderas inte. Det kan orsaka allvarliga biverkninga r (se avsnitt 4.4).
PDE5-HÄMMARE		
Sildenafil **Vardenafil** **Tadalafil** Inga läkemedels-interaktio nsstudier.	PDE5-hämmare: ↑ förväntas (CYP3A4-inhibition p.g .a. FPV/RTV)	Samtidig användning rekommenderas inte. Det kan resultera i en ökning av de biverkni ngar som associeras med PDE5-hämmare inkluderande hypoten sion, synrubbningar och priapism (se förskrivarinformation för PDE5-hämmare).

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
		Patienter ska varnas angående dessa möjliga biverkningar när PDE5-hämmare används tillsammans med Telzir/ritonavir (se avsnitt 4.4). Observera att samtidig administreri ng av Telzir med lågdos ritonavir och sildenafil, som används för behandling av pulmo nell arteriell hyperten sion, är kontraindicer at (se avsnitt 4.3).
INHALATIONS/NASALSTEROIDER		
Flutikasonpropionat 50 µg intranasalt 4 gånger dagligen i 7 dagar	Flutikasonpropionat: ↑ Inneboende kortisolnivåer: ↓ 86 %.	Samtidig användning är inte rekommenderad, såvida inte den potentiella nyttan av behandlingen

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
(Ritonavir 100 mg kapslar två gånger dagligen i 7 dagar)	Effekterna av hög systemisk exponering av flutikason på ritonavirs plasmanivåer är inte kända. Större effekter kan förväntas när flutikasonproprionat inhaleras. (CYP3A4 inhibition p.g .a. FPV/RTV)	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).
ALFA-1-ADRENORECEPTORANTAGONIST		
Alfuzosin	Risk för ökade koncentrationer av	Samtidig administreri ng av Telzir/ritonavir

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
	alfuzosin vilket kan ge hypotension. Interaktionsmekanism en är CYP3A4-hämning av fosamprenavir/ritonav ir.	med alfuzosin är kont raindicerat (se avsnitt 4.3).
NATURLÄKEMEDEL		
Johannesört *(Hypericu m perforatum)*	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-RN A kontrolleras och behandlingen med jo hannesört avbrytas. Nivåerna av amprenavir och ritonavir kan stiga då

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
		intaget av johannesört avbryts. Den inducerande effekten kan bestå under minst 2 veckor efter avslutad behandling med johannesört.
HMG-COA-REDUKTASHÄMMARE		
Lovastatin Simvastatin Inga läkemedels-interaktionsstudier.	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

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
		och förväntas inte int eragera med proteas hämmare.
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 do ser som inte överstiger 20 mg/dag och med noggrann övervakning av atorvastatintoxicitet.
IMMUNOSUPPRESSIVA LÄKEMEDEL		
Ciklosporin **Rapamycin** **Takrolimus**	Ciklosporin: ↑ förväntas Rapamycin: ↑ förväntas Takrolimus: ↑ förväntas	Frekvent monitorering av terapeutiska koncentrationer av immunosuppresiva medel

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
Inga läkemedels-interaktio nsstudier.	(CYP3A4-inhibition p.g .a. FPV/RTV)	rekommenderas tills nivåerna har stabiliserats (se avsnitt 4.4).
BENZODIAZEPINER		
Midazolam Inga läkemedels-interaktio nsstudier.	Midazolam: ↑ förväntas (3–4 gånger för parenteralt midazolam) Baserat på data med andra proteashämma re förväntas plasmakoncentration er av midazolam bli si gnifikant högre när midazolam ges peroralt. (CYP3A4-inhibition p.g .a. FPV/RTV)	Telzir/ritonavir ska inte administreras samtidigt med midazolam för oral an vändning (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iakttas vid samtidig a dministrering av Telzir/ritonavir och parenteralt midazolam. Om Telzir/ritonavir ska administreras tillsammans med parenteralt midazolam bör detta göras inom

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
		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 läkemedels-interaktionsstudier.	Tricykliska antidepressiva läkemedel: ↑ förväntas (Lätt CYP2D6-inhibition p.g.a. RTV)	Noggrann övervakning av effekt och biverkningar av tricykliska

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
		antidepressiva läkem edel 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)-m etadon (aktiv enantio mer) förväntas inte vara kliniskt signifika nt. Som en försiktighetsåtgärd bör patienter monitoreras för utsättningssyndrom.
ORALA ANTIKOAGULANTIA		
Warfarin Andra orala antikoagu lantia Inga läkemedels-inter aktioner.	Möjligen ↓ eller ↑ av antitrombotisk effekt. (Induktion och/eller in hibition av CYP2C9 p.g.a. RTV)	Utökad kontroll av INR (International Normalised Ratio) rekommenderas (se avsnitt 4.4)
ORALA PREVENTIVMEDEL		

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
Etinylestradiol 0,035 mg/ noretisteron 0,5mg en gång dagligen	Etinylestradiol: C_{max} ↓ 28% Etinylestradiol: AUC ↓ 37% Noretisteron: C_{max} ↓ 38% Noretisteron: AUC ↓ 34% Noretisteron: C_{min} ↓ 26 (CYP3A4-induktion p. g.a. FPV/RTV) Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * jämfört med historiska data.	Alternativa icke-hormonella preventivmedel rekommenderas till kvinnor i fertil ålder (se avsnitt 4.4).

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
	Ritonavir: C_{max} ↑ 63%* Ritonavir: AUC ↑45%* * jämfört med historiska data. Kliniskt signifikanta stegringar av levertransaminaser förekom hos vissa individer.	
SELEKTIVA SEROTONINÅTERUPPTAGSHÄMMARE (SSRI)		
Paroxetin 20 mg en gång dagligen	Paroxetin: C_{max} ↓ 51% Paroxetin: AUC ↓ 55% Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * jämfört med historiska data	Dostitrering av parox etin baserad på en klinisk bedömning av det antidepressiva svaret rekommenderas. Patienter med stabil paroxetindos som påbörjar behandling med Telzir och

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
	Okänd mekanism.	ritonavir bör kontrolleras avseende antidepressivt svar.
ANTINEOPLASTIKA METABOLISERAD AV CYP3A		
Exempel av antineoplastikum: Dasatinib Nilotinib Ibrutinib Vinblastin Everolimus Inga läkemedelsinteraktionsstudier med FPV/RTV.	dasatinib: ↑ föväntas nilotinib: ↑ föväntas ibrutinib: ↑ föväntas vinblastin: ↑ föväntas everolimus: ↑ föväntas (CYP3A4 inhibition)	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 efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig ad ministrering
		läkemedel som metaboliseras av CYP3A hänvisas till relevant produktinformation för dessa läkemedel.

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 råtta, 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 iakttogs 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 proteashämmarerfarna (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 (≥ 1/10), Vanlig (≥ 1/100, < 1/10), Mindre vanlig (≥ 1/1000, < 1/100), Sällsynt (≥ 1/10 000, < 1/1000) eller Mycket sällsynt (< 1/10 000), eller ingen 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
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel, oral parestesi	Vanlig
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanlig
	Lös avföring, illamående, kräkningar, buksmärta	Vanlig
Hud och subkutan vävnad	Stevens-Johnsons syndrom	Sällsynt
	Angioödem	Mindre vanlig
	Utslag (se texten nedan om ”Hudutslag/hudreaktioner”)	Vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	Vanlig
Undersökningar	Stegring av blodkolesterol	Mycket vanlig
	Stegring av blodtriglycerider	Vanlig

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
	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 immunreaktivering; 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).

Pediatriska / 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 pediatriska 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

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 symtomatisk 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-boostrade 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 pediatriska 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 mutation er 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 pediatriska 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 APV290005 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 mutation er 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		Andel med HIV-1 RNA < 400 kopior/ml	
	TLOVR-analys		
Alla patienter		72,5%	71,4%
Baseline HIV-1 RNA		69,5% (n=197)	69,4% (n=209)
	<100 000 kopior/ml		
Baseline HIV-1 RNA		75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	≥100 000 kopior/ml		
		Andel med HIV-1 RNA <50 kopior/ml	
Alla patienter		66%	65%
Baseline HIV-1 RNA		67% (n=197)	64% (n=209)
	<100 000 kopior/ml		
Baseline HIV-1 RNA		65% (n=237)	66% (n=235)

		FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n=434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)
	≥100 000 kopior/ml		
		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 144	83%	70%
	Andel med HIV-1 RNA < 50 kopior/ml	
Vecka 96	85%	75%

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n=105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n= 91)
Vecka 144	73%	60%
ITT (Ext) Observerad analys	Medianförändring från utgångsvärdet av CD4-celler (celler/µl)	
Vecka 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Vecka 144	300 (n=87)	335 (n=66)

Antiretroviralt erfarna vuxna patienter

I en randomiserad öppen studie (APV30003) med proteashämmarerfarna 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 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)	

		FPV/RTV BID (N=107)	LPV/RTV BID (N=103)
	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 OBT[1] 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-Analys[2]		n (%)	n (%)
Patienter (%) med plasma-HIV-1-RNA		49 (46%)	52 (50%)
	<50 kopior/ml		
Patienter (%) med plasma-HIV-1-RNA		62 (58%)	63 (61%)
	<400 kopior/ml		
Patienter med >1 log_{10}-förändring från utgångsvärdet av plasma-HIV-1-RNA		62 (58%)	71 (69%)
Förändring från utgångsvärdet av CD4-celler (celler/µl)		Medianvärde (n)	Medianvärde (n)

	FPV/RTV BID (N=107)	LPV/RTV BID (N=103)
Alla patienter	81 (79)	91 (85)

Förklaring: [1]GSS till OBT (Genotypic Sensitivity Score till Optimised Background). GSS bestämdes med hjälp av vägledningen ANRS 2007. [2]RD=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 score	FPV/RTV-resistenta ≥ 4 mutationer från 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)
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 11år 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)

	Patienter 6 till 11år N=30	Patienter 12 till 18 år N=40
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/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, erhölls 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$_{\tau ss}$ 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 i tablettform tillsammans med föda (en standardiserad måltid rik på fett: 967 kcal, 67 gram fett, 33 gram protein, 58 gram kolhydrater) ändrade inte farmakokinetik en 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 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.

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 halveringstid en 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 Cτ 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 reducering 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 Ctau-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 dos er.

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 leverenzym aktiviteten 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 postnatalt 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 gentoxicitet. 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 tyreoideaadenom 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 prövningar eller vid användning efter marknadsgodkännande, för att dessa fynd är av klinisk signifikans. Studier med upprepade doser av fosamprenavir på råtta framkallade effekter överensstämmande med leverenzyminduktion, vilket predisponerar råtta för sköldkörteltumörer. Den tumörframkallande potentialen på sköldkörteln anses vara artspecifik. Den kliniska relevansen för dessa fynd är okänd. Endast hos råttor ökade interstitiell cellhyperplaci 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

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

Första godkännandet: 12 juli 2004
Förnyat godkännande: 15 maj 2009

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-08-19
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.