

TELZIR 700 mg филмирани таблетки

Дата на последно одобрение на КХП от регулаторния орган: 24.10.2018 г.

---

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Telzir 700 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 700 mg фозампренавир (fosamprenavir) под формата на фозампренавир калций (еквивалентен на приблизително 600 mg ампренавир).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка.

Таблетките са с розов цвят, филмирани, с форма на капсула, двойноизпъкнали и маркирани с надпис GXLL7 върху едната страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Telzir в комбинация с ниски дози ритонавир и други антиретровирусни лекарствени продукти е показан за лечение на възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години, инфектирани с човешкия имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1).

При възрастни, умерено лекувани с антиретровирусни продукти, Telzir в комбинация с ниски дози ритонавир не е показал ефикасност колкото лопинавир/ритонавир. Не са провеждани сравнителни изпитвания при деца или юноши.

При пациенти с предшестващо интензивно лечение употребата на Telzir в комбинация с ниски дози ритонавир не е достатъчно проучена.

При пациенти, вече лекувани с протеазен инхибитор (PI), изборът на Telzir трябва да се основава на изследване на индивидуалната резистентност на вируса и досегашното лечение на пациента (вж. точка 5.1).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Telzir трябва да се прилага само в комбинация с ниски дози ритонавир, който засилва действието на ампренавир по фармакокинетични механизми, и в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти. Поради това, преди започване на лечение с Telzir трябва да се вземе предвид кратката характеристика на продукта ритонавир.

Терапията трябва да бъде назначена от лекар с опит в лечението на HIV инфекция.

Фозампренавир е прекурсор на ампренавир и не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи ампренавир.

На всички пациенти трябва да се обърне внимание колко е важно съблюдаването на цялостния препоръчан режим на дозиране.

Препоръчва се повишено внимание ако се превишат посочените по-долу препоръчителни дози Telzir с ритонавир (вж. точка 4.4).

Telzir таблетка се приема перорално.

Telzir таблетка може да се приема със или без храна.

Telzir се предлага и под форма на перорална суспензия за приложение при пациенти, които не могат да гълтат таблетки и за педиатрични пациенти с тегло под 39 kg (моля, направете справка в Кратката характеристика на продукта Telzir перорална суспензия).

### Възрастни

Препоръчителната доза е 700 mg фозампренавир два пъти дневно със 100 mg ритонавир два пъти дневно.

### Педиатрични пациенти на възраст над 6 години

При деца с тегло най-малко 39 kg и които могат да гълтат таблетките може да се прилага дозата за възрастни Telzir таблетка 700 mg два пъти дневно със 100 mg ритонавир два пъти дневно. При деца с тегло под 39 kg се препоръчва използването на Telzir перорална суспензия за най-точно дозиране при деца въз основа на телесното тегло (моля, направете справка в Кратката характеристика на продукта Telzir перорална суспензия).

### Деца под 6 годишна възраст

Не се препоръчва употребата на Telzir с ритонавир при деца под 6 години поради недостатъчно данни за фармакокинетиката, безопасността и антивирусния отговор (вж. точка 5.2).

### Пациенти в старческа възраст (на възраст над 65 години)

Фармакокинетиката на фозампренавир не е проучвана при тази възрастова група (вж. точка 5.2). Ето защо, не могат да бъдат направени препоръки при тази група пациенти.

### Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

### Чернодробно увреждане

При възрастни с леко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh: 5-6) препоръчителната доза е 700 mg фозампренавир два пъти дневно със 100 mg ритонавир **веднъж** дневно.

При възрастни с умерено чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh: 7-9) препоръчителната доза е 450 mg фозампренавир два пъти дневно със 100 mg ритонавир **веднъж** дневно. Тази коригирана доза не е оценена в клинично проучване, а е получена чрез екстраполация (вж. точка 5.2). Тъй като не е възможно тази доза на фозампренавир да се достигне като се използва таблетната форма, тези пациенти трябва да бъдат лекувани с фозампренавир перорална суспензия.

При възрастни с тежко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh 10-15) фозампренавир трябва да се прилага с повишено внимание и в намалена доза от 300 mg фозампренавир два пъти дневно със 100 mg ритонавир **веднъж** дневно. Тъй като не е възможно тази доза фозампренавир да се достигне с таблетната форма, тези пациенти трябва да се лекуват с фозампренавир перорална суспензия.

Като цяло, дори с тези корекции на дозата за възрастни с чернодробно увреждане, някои пациенти може да имат по-високи или по-ниски от очакваните плазмени концентрации на ампренавир и/или ритонавир в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция, поради увеличена интериндивидуална вариабилност (вж. точка 5.2), затова се препоръчва внимателно проследяване на безопасността и вирусологичния отговор.

Не могат да бъдат направени препоръки за дозиране при деца и юноши с чернодробно увреждане, тъй като не са провеждани изпитвания при тези възрастови групи.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към фозампренавир, ампренавир или ритонавир, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Telzir не трябва да се прилага съвместно с лекарствени продукти с тясна терапевтична ширина, които са субстрати на цитохром P450 3A4 (CYP3A4), напр. алфузозин, амиодарон, астемизол, бепридил, цизаприд, дихидроерготамин, ерготамин, пимозид, кветиапин, квинидин, терфенадин, перорално приложен мидазолам (за предупреждения по отношение на парентерално приложен мидазолам вж. точка 4.5), перорално приложен триазолам, силденафил, който се използва за лечение на белодробна артериална хипертония (за приложение на силденафил при пациенти с еректилна дисфункция, вж. точки 4.4 и 4.5).

Едновременно приложение на паритапревир и фозампренавир/ритонавир (FPV/RTV) е противопоказано поради очаквано повишаване на експозицията на паритапревир и липсата на клинични данни, оценяващи значението на това повишаване (вж. точка 4.5).

Едновременната употреба на Telzir със симвастатин или ловастатин е противопоказана поради повишените плазмени концентрации на ловастатин и симвастатин, което може да повиши риска от миопатия, включително рабдомиолиза (вж. точка 4.5).

Telzir в комбинация с ритонавир не трябва да се прилагат едновременно с лекарствени продукти с тясна терапевтична ширина, които са силно зависими от CYP2D6 метаболизма, напр. флекаинид и пропафенон (вж. точка 4.5).

Комбинирането на рифампицин с Telzir, който се прилага едновременно с ниска доза ритонавир, е противопоказано (вж. точка 4.5).

Пациентите, приемащи Telzir, не трябва да употребяват продукти от растителен произход, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), поради риск от понижаване на плазмените концентрации и намаляване на клиничните ефекти на ампренавир (вж. точка 4.5).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че употребата на Telzir, или на някои от другите прилагани в момента антиретровирусни лекарства не лекуват HIV и че е възможно развитието на опортюнистични инфекции и други усложнения от HIV инфекцията.

Фозампренавир съдържа сулфонамидна съставка. Не е известна потенциалната възможност за кръстосана чувствителност между лекарствени продукти от групата на сулфонамидите и

фозампренавир. В основните клинични изпитвания на Telzir при пациенти, получаващи фозампренавир с ритонавир не е имало данни за повишен риск от поява на обриви при пациенти с анамнеза за сулфонамидна алергия спрямо пациенти без такава алергия. Въпреки това, Telzir трябва да се прилага с особено внимание при пациенти, за които е известно, че имат алергия към сулфонамиди.

Не е направена клинична оценка на едновременното прилагане на Telzir 700 mg два пъти дневно с ритонавир в дози по-високи от 100 mg два пъти дневно. Употребата на по-високи дози ритонавир може да промени профила на безопасност на комбинацията и поради тази причина не се препоръчва.

#### Чернодробно заболяване

Telzir с ритонавир трябва да се прилага с повишено внимание и в намалени дози при възрастни с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Пациентите с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия са с повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случаите, когато се прилага съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля имайте предвид също съответната Кратка характеристика на продукта на тези лекарствени продукти.

При пациенти с предшестваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит, честотата на чернодробните функционални нарушения по време на комбинирана антиретровирусна терапия е повишена и те трябва да бъдат проследявани съгласно стандартната практика. Ако са налице доказателства за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

#### Лекарствени взаимодействия

Не се препоръчва едновременната употреба на Telzir с халопантрин или лидокаин (системно) (вж. точка 4.5).

*PDE5 инхибитори, използвани за лечение на еректилна дисфункция:* Не се препоръчва едновременната употреба на Telzir с инхибитори на фосфодиестераза 5 (PDE5) (напр. силденафил, тадалафил, варденафил) (вж. точка 4.5).

При едновременното приложение на Telzir с ниска доза ритонавир и тези лекарства се очаква значително повишаване на концентрациите им. Това може да доведе до развитие на нежелани лекарствени реакции, свързани с PDE5 инхибитора, като хипотония, зрителни промени и приапизъм (вж. точка 4.5). Обърнете внимание, че е противопоказано едновременното приложение на Telzir с ниска доза ритонавир със силденафил, прилаган за лечение на белодробна артериална хипертония (вж. точка 4.3).

Препоръчително е намаляване на дозата на рифабутин с най-малко 75 % при приложението му с Telzir в комбинация с ритонавир. Може да е необходимо допълнително намаляване на дозата (вж. точка 4.5).

Тъй като при едновременното прилагане на фозампренавир, ритонавир и перорални контрацептиви рискът от покачване на чернодробните трансаминази може да е повишен и хормоналните нива може да се променят, при жените с детороден потенциал се препоръчват алтернативни нехормонални методи за контрацепция (вж. точка 4.5).

Няма данни за едновременно приложение на фозампренавир и ритонавир с естрогени и/или прогестогени, използвани като хормонални заместителни терапии. Не са установени ефикасността и безопасността на тези терапии с фозампренавир и ритонавир.

Антиконвулсанти (карбамазепин, фенобарбитал) трябва да се прилагат с внимание. При пациенти, приемащи едновременно тези лекарства е възможно Telzir да е с по-малка ефективност поради намалени плазмени концентрации на ампренавир (вж. точка 4.5).

Препоръчва се проследяване на терапевтичните концентрации на имunosупресивни лекарствени продукти (циклоспорин, такролимус, рапамицин), когато тези лекарства се прилагат едновременно с Telzir (вж. точка 4.5).

Препоръчва се проследяване на терапевтичните концентрации на трицикличните антидепресанти (напр. дезипрамин и нортриптилин), когато се прилагат едновременно с Telzir (вж. точка 4.5).

При едновременното приложение на Telzir с варфарин или други перорални антикоагуланти се препоръчва засилено проследяване на международното стандартизирано отношение (INR) (вж. точка 4.5).

Едновременната употреба на Telzir с ритонавир и флутиказон или други глюкокортикостероиди, които се метаболизират от CYP3A4 не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението надвишава риска от системни кортикостероидни реакции, включително синдром на Cushing и адренална супресия (вж. точка 4.5).

*Антивирусни средства с директно действие срещу хепатит С вирус (HCV):* При едновременно приложение на антивирусни средства с директно действие срещу хепатит С вирус, които се метаболизират чрез CYP3A4 или са индуктори/инхибитори на CYP3A4 с фозампренавир/ритонавир, се очаква промяна в плазмените концентрации на лекарствата поради инхибиране или индукция на CYP3A4 ензимната активност (вж. точки 4.3 и 4.5).

#### Обрив/Кожни реакции

Повечето пациенти с лека или умерена форма на обрив може да продължат прилагането на Telzir. Подходящи антихистамини (напр. цетиризин дихидрохлорид) може да редуцират сърбежа и да ускорят изчезването на обрива. При по-малко от 1% от пациентите, включени в програмата за клинично развитие, са наблюдавани тежки и животозастрашаващи кожни реакции, включително и синдром на Стивънс-Джонсън. В случай на тежък обрив или умерен по интензивност обрив със системни симптоми или симптоми от засягане на лигавиците, приемането на Telzir трябва да се преустанови завинаги (вж. точка 4.8).

#### Пациенти с хемофилия

Има съобщения за засилено кървене, включващо спонтанни кожни хематоми и хемартрози, при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои от пациентите се е наложило прилагане на фактор VIII. При повече от половината съобщени случаи лечението с протеазни инхибитори е продължило или е било възобновено, ако е било прекъснато. Въпреки че механизмът на действие не е бил изяснен, се е приела причинно-следствена връзка. Поради тази причина пациентите с хемофилия трябва да бъдат уведомявани за възможността от засилено кървене.

#### Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на

липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

#### Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имуен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която да доведе до сериозни клинични състояния или до влошаване на симптомите. Тези реакции са наблюдавани обикновено в рамките на първите няколко седмици или месеци след началото на КАРТ. Такива примери са цитомегаловирусният ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и може да се появи много месеци след започване на лечението.

#### Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

**При едновременно прилагане на фозампренавир и ритонавир профилът на метаболитни лекарствени взаимодействия на ритонавир може да доминира, тъй като ритонавир е по-мощен CYP3A4 инхибитор. Поради тази причина преди начало на терапия с Telzir и ритонавир трябва да се има предвид и пълната лекарствена информация на ритонавир. Ритонавир инхибира също и CYP2D6, но в по-малка степен отколкото CYP3A4. Ритонавир индуцира CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 и глюкуронозил трансферазата.**

В допълнение на това ампренавир, активният метаболит на фозампренавир, и ритонавир се метаболизират главно в черния дроб чрез ензима CYP3A4. Поради това лекарствени продукти, които имат същия път на метаболизъм или променят активността на CYP3A4, могат да променят фармакокинетиката на ампренавир и ритонавир. По същия начин фозампренавир и ритонавир могат също да променят фармакокинетиката на други активни вещества със същия път на метаболизиране.

Проучвания за взаимодействия има само при възрастни.

Освен ако не е посочено друго, представените по-долу изпитвания са проведени с препоръчителната доза на фозампренавир/ритонавир (т.е. 700/100 mg два пъти дневно) и взаимодействието е оценено при равновесни условия, при които лекарствата са прилагани от 10 до 21 дни.

Лекарства по терапевтична област	Взаимодействие Средна геометрична промяна (%) (Възможен механизъм)	Препоръка относно едновременно приложение
<b>АНТИРЕТРОВИРУСНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ</b>  <i>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза:</i>		
<b>Ефавиренц</b> 600 mg веднъж дневно	Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата.
<b>Невирапин</b> 200 mg два пъти дневно	Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата.
<b>Етравирин</b>  (Проведено е изпитване при 8 пациенти)	Ампренавир AUC ↑ 69% Ампренавир C <sub>min</sub> ↑ 77% Ампренавир C <sub>max</sub> ↑ 62%  Етравирин AUC ↔ <sup>a</sup> Етравирин C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> Етравирин C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>  <sup>a</sup> Сравнение, което се базира на исторически контрол.	Може да се наложи намаляване на дозата на Telzir (като се използва перорална суспензия).
<i>Нуклеозидни / нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза:</i>		
<b>Абакавир</b> <b>Ламивудин</b> <b>Зидовудин</b>  Проведено е изпитване с ампренавир.  Не са провеждани изпитвания за FPV/RTV лекарствени взаимодействия.	Не се очакват клинично значими взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата.



<b>Диданозин таблетки за дъвчене</b>  Не са провеждани изпитвания за лекарствени взаимодействия.	Не се очакват клинично значими взаимодействия.	Не е необходим отделен прием или коригиране на дозата (вж. Антиацидни лекарства).
<b>Диданозин стомашно-устойчива капсула</b>  Не са провеждани изпитвания за лекарствени взаимодействия.	Не се очакват клинично значими взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата.
<b>Тенофовир</b> 300 mg веднъж дневно	Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата.

*Протеазни инхибитори:*

Според настоящите насоки за лечение, двойна терапия с протеазни инхибитори обикновено не се препоръчва.

<b>Лопинавир / ритонавир</b> 400 mg/100 mg два пъти дневно	<p>Лопинавир: <math>C_{max}</math> ↑ 30%</p> <p>Лопинавир: AUC ↑ 37%</p> <p>Лопинавир: <math>C_{min}</math> ↑ 52%</p> <p>Ампренавир: <math>C_{max}</math> ↓ 58%</p> <p>Ампренавир: AUC ↓ 63%</p> <p>Ампренавир: <math>C_{min}</math> ↓ 65%</p> <p>Лопинавир: <math>C_{max}</math> ↔*</p> <p>Лопинавир: AUC ↔*</p> <p>Лопинавир: <math>C_{min}</math> ↔*</p> <p>* в сравнение с лопинавир / ритонавир 400 mg/100 mg два пъти дневно</p>	Не се препоръчва едновременна употреба.
<b>Лопинавир / ритонавир</b> 533 mg/133 mg два пъти дневно  (Telzir 1 400 mg два пъти дневно)	<p>Ампренавир: <math>C_{max}</math> ↓ 13%*</p> <p>Ампренавир: AUC ↓ 26%*</p> <p>Ампренавир: <math>C_{min}</math> ↓ 42 %*</p> <p>* в сравнение с фозампренавир / ритонавир 700 mg/100 mg два пъти дневно</p> <p>(Смесено индуциране/инхибиране на CYP3A4, индуциране на Pgp)</p>	

<p><b>Индинавир</b> <b>Саквинавир</b> <b>Нелфинавир</b></p> <p>Не са провеждани изпитвания за лекарствени взаимодействия.</p>		<p>Не могат да бъдат дадени препоръки за дозата.</p>
<p><b>Атазанавир</b></p> <p>300 mg веднъж дневно</p>	<p>Атазанавир: <math>C_{max}</math> ↓ 24%* Атазанавир: AUC ↓ 22%* Атазанавир: <math>C_{min}</math> ↔* *в сравнение с атазанавир/ ритонавир 300 mg/ 100 mg веднъж дневно</p> <p>Ампренавир: <math>C_{max}</math> ↔ Ампренавир: AUC ↔ Ампренавир: <math>C_{min}</math> ↔</p>	<p>Не е необходимо коригиране на дозата.</p>
<p><i>Интегразни инхибитори</i></p>		
<p><b>Ралтегравир</b></p> <p>400 mg два пъти дневно</p>	<p><u>На гладно</u></p> <p>Ампренавир: <math>C_{max}</math> ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) <math>C_{min}</math> ↓ 19% (-42%; +13%)</p> <p>Ралтегравир: <math>C_{max}</math> ↓ 51% (-75%; -3%) AUC ↓ 55% (-76%; -16%) <math>C_{min}</math> ↓ 36% (-57%; -3%)</p> <p><u>След хранене</u></p> <p>Ампренавир: <math>C_{max}</math> ↓ 25% (-41%; -4%) AUC ↓ 25% (-42%; -3%) <math>C_{min}</math> ↓ 33% (-50%; -10%)</p> <p>Ралтегравир: <math>C_{max}</math> ↓ 56% (-70%; -34%) AUC ↓ 54% (-66%; -37%) <math>C_{min}</math> ↓ 54% (-74%; -18%)</p>	<p>Не се препоръчва едновременна употреба. Значителното понижение на експозицията и на <math>C_{min}</math>, както за ампренавир, така и за ралтегравир (и по-специално след хранене) може да доведе до вирусологичен неуспех при пациентите.</p>
<p><b>Долутегравир</b></p> <p>50 mg веднъж дневно</p>	<p><u>Долутегравир</u></p> <p><math>C_{max}</math> ↓ 24% AUC ↓ 35% <math>C_t</math> ↓ 49%</p> <p>Ампренавир: <math>C_{max}</math> ↔ Ампренавир: AUC ↔ Ампренавир: <math>C_{min}</math> ↔</p>	<p>Не се препоръчва коригиране на дозата на фозампренавир или долутегравир въз основа на наблюдавани връзки експозиция-отговор от клинични данни. Когато тази комбинация се прилага при пациенти,</p>

		резистентни на интегразни инхибитори, се препоръчва повишено внимание и внимателно проследяване.
<i>CCR5-рецепторни антагонисти</i>		
<b>Маравирок</b> 300 mg два пъти дневно	Маравирок: AUC <sub>12</sub> ↑ 2,49 Маравирок: C <sub>max</sub> ↑ 1,52 Маравирок: C <sub>12</sub> ↑ 4,74  Ампренавир: AUC <sub>12</sub> ↓ 0,65 Ампренавир: C <sub>max</sub> ↓ 0,66 Ампренавир: C <sub>12</sub> ↓ 0,64  Ритонавир AUC <sub>12</sub> ↓ 0,66 Ритонавир C <sub>max</sub> ↓ 0,61 Ритонавир C <sub>12</sub> ↔ 0,86	Едновременното приложение не се препоръчва. Наблюдаваните значителни понижения на стойностите на C <sub>min</sub> на ампренавир могат да доведат до вирусологичен неуспех при пациентите.
<i>Антихепатит С лекарствени продукти</i>		
<b>Телапревир</b> <i>(фармакокинетични данни от лекарствената информация на телепревир)</i>	Ампренавир ↓ AUC 0,53 (0,49-0,58) C <sub>max</sub> 0,65 (0,59-0,70) C <sub>min</sub> 0,44 (0,40-0,50)  Телапревир ↓ AUC 0,68 (0,63-0,72) C <sub>max</sub> 0,67 (0,63-0,71) C <sub>min</sub> 0,70 (0,64-0,77)  Механизмът е неизвестен.	Не се препоръчва.
<b>Боцепревир</b>	Не е проучено. От резултатите от проучванията с други протеазни инхибитори на HIV и боцепревир може да се предположи, че едновременното приложение на фозампренавир/ритонавир с боцепревир е вероятно да доведе до субтерапевтични нива на фозампренавир и боцепревир.	Не се препоръчва.
<b>Симепревир</b> <b>Даклатасвир</b>	Не е проучено. От резултатите от проучванията с други протеазни инхибитори на HIV и симепревир или даклатасвир може да се предположи, че едновременното приложение с	Не се препоръчва.

	фозампренавир/ритонавир е вероятно да доведе до повишена плазмена експозиция на симепревир или даклатасвир поради инхибиране на ензима CYP3A4.	
<b>Паритапревир (в комбинация с ритонавир и омбитасвир и едновременно приложен с дазабувир)</b>	Не е проучено. От резултатите от проучванията с други протеазни инхибитори на HIV и паритапревир/ритонавир/омбитасвир +/- дазабувир може да се предположи, че едновременното приложение на фозампренавир/ритонавир с паритапревир/ритонавир/омбитасвир +/- дазабувир е вероятно да доведе до повишена плазмена експозиция на паритапревир поради инхибиране на ензима CYP3A4 и повишаване на дозата на ритонавир.	Противопоказано (вж. точка 4.3).
<b>АНТИАРИТМИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ</b>		
<b>Амиодарон Бепридил Хинидин Флекаинид Пропафенон</b>	Амиодарон: очаква се ↑ Бепридил: очаква се ↑ Хинидин: очаква се ↑  (Инхибиране на CYP3A4 от FPV/RTV)  Флекаинид: очаква се ↑ Пропафенон: очаква се ↑  (Инхибиране на CYP2D6 от RTV)	Противопоказно (вж. точка 4.3). Възможност за сериозни и/или животозастрашаващи реакции като сърдечна аритмия.
<b>ЕРГО-ПРОИЗВОДНИ</b>		
<b>Дихидроерготамин Ерготамин Ергоновин Метилергоновин</b>	Дихидроерготамин: очаква се ↑ Ергоновин: очаква се ↑ Ерготамин: очаква се ↑ Метилергоновин: очаква се ↑  (Инхибиране на CYP3A4 от	Противопоказно (вж. точка 4.3). Възможност за сериозни и/или животозастрашаващи реакции като остра токсичност на ерго-производните, характеризираща се с

	FPV/RTV)	периферен вазоспазъм и исхемия на крайниците и други тъкани.
<b>СРЕДСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ МОТИЛИТЕТА НА СТОМАШНО-ЧРЕВНИЯ ТРАКТ</b>		
<b>Цизаприд</b>	Цизаприд: очаква се ↑ (Инхибиране на CYP3A4 от FPV/RTV)	Противопоказано (вж. точка 4.3). Възможност за сериозни и/или животозастрашаващи реакции като сърдечна аритмия.
<b>АНТИХИСТАМИНИ (АНТАГОНИСТИ НА ХИСТАМИНОВИЯ H<sub>1</sub> РЕЦЕПТОР)</b>		
<b>Астемизол Терфенадин</b>	Астемизол: очаква се ↑ Терфенадин: очаква се ↑ (Инхибиране на CYP3A4 от FPV/RTV)	Противопоказано (вж. точка 4.3). Възможност за сериозни и/или животозастрашаващи реакции като сърдечна аритмия.
<b>НЕВРОЛЕПТИЦИ</b>		
<b>Пимозид</b>	Пимозид: очаква се ↑ (Инхибиране на CYP3A4 от FPV/RTV)	Противопоказано (вж. точка 4.3). Възможност за сериозни и/или животозастрашаващи реакции като сърдечна аритмия.
<b>АНТИПСИХОТИЦИ</b>		
<b>Кветиапин</b>	Поради инхибиране на CYP3A от Telzir, концентрациите на кветиапин се очаква да се повишат.	Едновременното приложение на Telzir и кветиапин е противопоказано, тъй като то може да повиши токсичността, свързана с кветиапин. Повишени плазмени концентрации на кветиапин могат да доведат до кома.

<b>ИНФЕКЦИИ</b>		
<i>Антибактериални средства:</i>		
<p><b>Кларитромицин</b></p> <p>Проведено е изпитване с ампренавир.</p> <p>Не са провеждани изпитвания за FPV/RTV лекарствени взаимодействия.</p>	<p>Кларитромицин: очаква се средно ↑</p> <p>(Инхибиране на CYP3A4)</p>	<p>Да се прилага с повишено внимание.</p>
<p><b>Еритромицин</b></p> <p>Не са провеждани изпитвания за лекарствени взаимодействия.</p>	<p>Еритромицин: очаква се ↑</p> <p>(Инхибиране на CYP3A4 от FPV/RTV)</p>	<p>Да се прилага с повишено внимание.</p>
<i>Антимикобактериални средства:</i>		
<p><b>Рифабутин</b> 150 mg през ден</p>	<p>Рифабутин: <math>C_{max} \downarrow 14\%*</math> Рифабутин: <math>AUC(0-48) \leftrightarrow*</math></p> <p>25-О-дезацетилрифабутин: <math>C_{max} \uparrow 6</math> пъти*</p> <p>25-О-дезацетилрифабутин: <math>AUC(0-48) \uparrow 11</math> пъти*</p> <p>*в сравнение с рифабутин 300 mg веднъж дневно</p> <p>Експозицията на ампренавир не е променена в сравнение с исторически данни.</p> <p>(Смесено индуциране/инхибиране на CYP3A4)</p>	<p>Увеличението на 25-О-дезацетилрифабутин (активен метаболит) може потенциално да доведе до увеличение на свързаните с рифабутин нежелани реакции, особено увеит.</p> <p>Препоръчва се 75 % намаляване на стандартната доза на рифабутин (т.е. на 150 mg през ден). Може да се наложи допълнително намаляване на дозата (вж. точка 4.4).</p>
<p><b>Рифампицин</b> 600 mg веднъж дневно</p> <p>(Ампренавир без ритонавир)</p> <p>Не са провеждани изпитвания за FPV/RTV лекарствени взаимодействия.</p>	<p>Ампренавир: <math>AUC \downarrow 82\%</math></p> <p>Очаква се значително ↓ APV</p> <p>(Индуциране на CYP3A4 от рифампицин)</p>	<p>Противопоказно (вж. точка 4.3).</p> <p>Намаляването на AUC на ампренавир може да доведе до вирусологичен неуспех и развитие на резистентност. Наблюдавана е висока честота на чернодробни реакции при опити да се преодолее намалената експозиция, чрез</p>

		увеличаване на дозата на други протеазни инхибитори с ритонавир.
<i>Антимикотични средства:</i>		
<b>Кетоконазол</b> 200 mg веднъж дневно за четири дни	Кетоконазол: $C_{max}$ ↑ 25% Кетоконазол: AUC ↑ 2,69 пъти.  Ампренавир: $C_{max}$ ↔ Ампренавир: AUC ↔ Ампренавир: $C_{min}$ ↔	Не се препоръчват високи дози (> 200 mg/ден) кетоконазол и итраконазол.
<b>Итраконазол</b>  Не са провеждани изпитвания за лекарствени взаимодействия.	Итраконазол: очаква се ↑  (Инхибиране на CYP3A4 от FPV/RTV)	

**АНТИАЦИДНИ  
СРЕДСТВА,  
АНТАГОНИСТИ НА  
ХИСТАМИНОВИЯ  $H_2$   
РЕЦЕПТОР И  
ИНХИБИТОРИ НА  
ПРОТОННАТА ПОМПА**

<b>Еднократна доза от 30 ml антиацидна суспензия (еквивалентна на 3,6 грама алуминиев хидроксид и 1,8 грама магнезиев хидроксид)</b>  (Telzir 1 400 mg еднократна доза)	Ампренавир: $C_{max}$ ↓ 35% Ампренавир: AUC ↓ 18% Ампренавир: $C_{min}$ ( $C_{12h}$ ) ↔	Не е необходимо коригиране на дозата с антиациди, инхибитори на протонната помпа и антагонисти на хистаминовия $H_2$ рецептор.
<b>Ранитидин</b> 300 mg еднократна доза  (Telzir 1 400 mg еднократна доза)	Ампренавир: $C_{max}$ ↓ 51% Ампренавир: AUC ↓ 30% Ампренавир: $C_{min}$ ( $C_{12h}$ ) ↔	
<b>Езомепразол</b> 20 mg веднъж дневно	Ампренавир $C_{max}$ ↔ Ампренавир AUC ↔ Ампренавир $C_{min}$ ( $C_{12h}$ ) ↔  (Повишение на стомашното pH)	

<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>		
<b>Фенитоин</b> 300 mg веднъж дневно	Фенитоин: $C_{max}$ ↓ 20% Фенитоин: AUC ↓ 22% Фенитоин: $C_{min}$ ↓ 29%  (Умерено индуциране на CYP3A4 от FPV/RTV)  Ампренавир: $C_{max}$ ↔ Ампренавир: AUC ↑ 20% Ампренавир: $C_{min}$ ↑ 19%	Препоръчва се проследяването на плазмените концентрации на фенитоин и съответно повишаване на дозата на фенитоин.
<b>Фенобарбитал</b> <b>Карбамазепин</b>  Не са провеждани изпитвания за лекарствени взаимодействия.	Ампренавир: очаква се ↓  (Умерено индуциране на CYP3A4)	Да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4).
<b>Лидокаин</b> (за системно приложение)  Не са провеждани изпитвания за лекарствени взаимодействия.	Лидокаин: очаква се ↑  (Инхибиране на CYP3A4 от FPV/RTV)	Не се препоръчва едновременна употреба. Може да причини сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.4).
<b>Халофантрин</b>  Не са провеждани изпитвания за лекарствени взаимодействия.	Халофантрин: очаква се ↑  (Инхибиране на CYP3A4 от FPV/RTV)	Не се препоръчва едновременна употреба. Може да причини сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.4).
<b>PDE5 ИНХИБИТОРИ</b>		
<b>Силденафил</b> <b>Варденафил</b> <b>Тадалафил</b>  Не са провеждани изпитвания за лекарствени взаимодействия.	PDE5 инхибитори: очаква се ↑  (Инхибиране на CYP3A4 от FPV/RTV)	Не се препоръчва едновременна употреба. Може да доведе до увеличаване на нежелани реакции, свързани с PDE5 инхибиторите, включително хипотония, промени в зрението и приапизъм (направете справка с лекарствената информация за PDE5 инхибитора). Пациентите трябва да бъдат предупредени за тези възможни нежелани реакции, когато използват едновременно PDE5 инхибитори с



		Telzir/ритонавир (вж. точка 4.4). Обърнете внимание, че е противопоказано едновременното приложение на Telzir с ниска доза ритонавир със силденафил, прилаган за лечение на белодробна артериална хипертония (вж. точка 4.3).
<b>ИНХАЛАТОРНИ/НАЗАЛНИ СТЕРОИДИ</b>		
<p><b>Флутиказон пропионат</b> 50 µg интраназално 4 пъти дневно за 7 дни</p> <p>(Ритонавир 100 mg капсули два пъти дневно за 7 дни)</p>	<p>Флутиказон пропионат: ↑</p> <p>Същински нива на кортизола: ↓ 86 %.</p> <p>Не са известни ефектите на системна експозиция на висока доза флутиказон върху плазмените нива на ритонавир.</p> <p>Може да се очакват по-големи ефекти, когато флутиказон пропионат се инхалира.</p> <p>(Инхибиране на CYP3A4 от FPV/RTV)</p>	<p>Не се препоръчва едновременна употреба, освен ако възможните ползи от лечението не превишават риска от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Трябва да се обмисли намаляване на дозата на глюкокортикостероида с много внимателно проследяване на локални и системни ефекти или преминаване към глюкокортикостероид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. беклометазон). В случай на преустановяване на приема на глюкокортикостероиди може да се наложи прогресивно намаляване на дозата за по-продължителен период от време (вж. точка 4.4).</p>
<b>АНТАГОНИСТИ НА АЛФА 1 АДРЕНЕРГИЧНИТЕ РЕЦЕПТОРИ</b>		
Алфузозин	<p>Потенциал за повишаване на концентрациите на алфузозин, което може да доведе до хипотония.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от фозампренавир/ритонавир</p>	<p>Едновременното приложение на TELZIR/ритонавир с алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.3)</p>

<b>ПРОДУКТИ ОТ РАСТИТЕЛЕН ПРОИЗХОД</b>		
<b>Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Ампренавир: очаква се ↓  (Индуциране на CYP3A4 от жълт кантарион)	Растителни продукти, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се комбинират с Telzir (вж. точка 4.3). Ако пациентът вече приема жълт кантарион, трябва да се проверят нивата на ампренавир, ритонавир и РНК на вируса на HIV и да се спре приемът на жълтия кантарион. Нивата на ампренавир и ритонавир могат да нараснат при спирането на жълтия кантарион. Индуциращият ефект може да се задържи за най-малко 2 седмици след преустановяване на лечението с жълт кантарион.
<b>ИНХИБИТОРИ НА HMG-COA РЕДУКТАЗАТА</b>		
<b>Ловастатин Симвастатин</b>  Не са провеждани изпитвания за лекарствени взаимодействия.	Ловастатин: очаква се ↑  Симвастатин: очаква се ↑  (Инхибиране на CYP3A4 от FPV/RTV)	Противопоказно (вж. точка 4.3).  Повишената концентрация на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата може да причини миопатия, включително рабдомиолиза. Препоръчва се употреба на правастатин или флувастатин, защото техният метаболизъм не зависи от CYP 3A4 и не се очакват взаимодействия с протеазни инхибитори.
<b>Аторвастатин</b> 10 mg веднъж дневно за 4 дни	Аторвастатин: C <sub>max</sub> ↑ 184% Аторвастатин: AUC ↑ 153% Аторвастатин: C <sub>min</sub> ↑ 73%  Ампренавир: C <sub>max</sub> ↔	Дози на аторвастатин не по-големи от 20 mg/ден трябва да се прилагат с внимателно проследяване за токсичност на аторвастатин.

	Ампренавир: AUC ↔ Ампренавир: C <sub>min</sub> ↔  (Инхибиране на CYP3A4 от FPV/RTV)	
<b>ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>		
<b>Циклоспорин</b> <b>Рапамицин</b> <b>Такролимус</b>  Не са провеждани изпитвания за лекарствени взаимодействия.	Циклоспорин: очаква се ↑ Рапамицин: очаква се ↑ Такролимус: очаква се ↑  (Инхибиране на CYP3A4 от FPV/RTV)	Препоръчва се често проследяване на терапевтичните концентрации на имunosупресорите до стабилизиране на нивата (вж. точка 4.4).
<b>БЕНЗОДИАЗЕПИНИ</b>		
<b>Мидазолам</b>  Не са провеждани изпитвания за лекарствени взаимодействия.	Мидазолам: очаква се ↑ (3-4 пъти за парентерален мидазолам)  Въз основа на данни при други протеазни инхибитори се очаква плазмените концентрации на мидазолам да са значително по-високи, когато мидазолам се прилага перорално.  (Инхибиране на CYP3A4 от FPV/RTV)	Telzir/ритонавир не трябва да се прилагат едновременно с перорално приложен мидазолам (вж. точка 4.3), а при едновременното приложение на Telzir/ритонавир с парентерално приложен мидазолам се изисква повишено внимание.  Ако Telzir/ритонавир се прилагат едновременно с парентерално приложен мидазолам, това трябва да се направи в интензивно или подобно отделение, където може да се осигури непрекъснато клинично наблюдение и подходящо медицинско лечение в случай на потискане на дишането и/или удължаване на седирането. Трябва да се обмисли корекция на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от еднократна доза мидазолам.

<b>ТРИЦИКЛИЧНИ АНТИДЕПРЕСАНТИ</b>		
<b>Дезипрамин Нортриптилин</b>  Не са провеждани изпитвания за лекарствени взаимодействия.	Трициклични антидепресанти: очаква се ↑  (Слабо инхибиране на CYP2D6 от RTV)	Препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и на нежеланите реакции на трицикличните антидепресанти (вж. точка 4.4).
<b>ОПИОИДИ</b>		
<b>Метадон</b> ≤ 200 mg веднъж дневно	(R-) метадон: C <sub>max</sub> ↓ 21 % (R-) метадон: AUC ↓ 18%  (Индуциране на CYP от FPV/RTV)	Не се очаква намаляването на (R-) метадон (активния енантиомер) да бъде клинично значимо. Като предпазна мярка, пациентите трябва да бъдат проследявани за синдром на отнемане.
<b>ПЕРОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТИ</b>		
<b>Варфарин Други перорални антикоагуланти</b>  Не са провеждани изпитвания за лекарствени взаимодействия.	Възможно е ↓ или ↑ на антитромботичния ефект.  (Индуциране и/или инхибиране на CYP2C9 от RTV)	Препоръчва се засилено проследяване на международното нормализирано съотношение (вж. точка 4.4).
<b>ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ</b>		
<b>Етинил естрадиол 0,035 mg/норетистерон 0,5 mg веднъж дневно</b>	Етинил естрадиол: C <sub>max</sub> ↓28% Етинил естрадиол: AUC ↓37%  Норетистерон: C <sub>max</sub> ↓38% Норетистерон: AUC ↓34% Норетистерон: C <sub>min</sub> ↓ 26  (Индуциране на CYP3A4 от FPV/RTV)  Ампренавир: C <sub>max</sub> ↔* Ампренавир: AUC ↔* Ампренавир: C <sub>min</sub> ↔* * в сравнение с исторически данни  Ритонавир: C <sub>max</sub> ↑63%*	При жени с детороден потенциал се препоръчват алтернативни нехормонални методи за контрацепция (вж. точка 4.4).

	<p>Ритонавир: AUC ↑45%*                  * в сравнение с исторически данни</p> <p>При някои лица е наблюдавано клинично значимо покачване на чернодробните трансминази.</p>	
<p><b>СЕЛЕКТИВНИ ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНОТО ПОЕМАНЕ НА СЕРОТОНИН (SSRIS)</b></p>		
<p><b>Пароксетин</b></p> <p>20 mg веднъж дневно</p>	<p>Пароксетин: C<sub>max</sub> ↓ 51%                  Пароксетин: AUC ↓55%</p> <p>Ампренавир: C<sub>max</sub> ↔*                  Ампренавир: AUC ↔*                  Ампренавир: C<sub>min</sub> ↔*                  * в сравнение с исторически данни</p> <p>Неизвестен механизъм.</p>	<p>Препоръчва се титриране на дозата на пароксетин въз основа на клиничната оценка на отговора към антидепресанта. При пациенти, които са на постоянна доза пароксетин, и които започват лечение с Telzir и ритонавир, трябва да се проследява отговора към антидепресанта.</p>

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Като общо правило, когато се решава да се използват антиретровирусни средства за лечение на HIV инфекция при бременни жени и така да се намали риска от вертикално предаване на HIV на новороденото, трябва да се вземат под внимание данните при животни (вж. точка 5.3), както и клиничния опит при бременни жени.

Има ограничен клиничен опит (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на фозампренавир при бременни жени. Установено е преминаване на ампренавир през плацентата при хора.

Проучванията при животни при системна плазмена експозиция (AUC) на ампренавир по-ниска от терапевтичната експозиция при пациенти, лекувани с Telzir, показват токсично въздействие върху развитието (вж. точка 5.3). Не е напълно определена потенциалната токсичност на Telzir по отношение на развитието поради ниската експозиция при проучванията за репродуктивна токсичност.

Telzir трябва да се използва по време на бременност, само ако възможните ползи оправдават потенциалния риск за плода.

##### Кърмене

Сродни на ампренавир вещества са открити в млякото на плъхове, но не е известно дали ампренавир се екскретира в човешкото мляко. При малки плъхчета, изложени пре- и пост-

натално на действието на ампренавир и фозампренавир е наблюдавана токсичност по отношение на развитието (вж. точка 5.3).

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

### Фертилитет

Няма налични данни при хора за ефекта на фозампренавир върху фертилитета. При плъхове няма значим ефект на фозампренавир върху фертилитета или репродуктивните функции (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма проучвания за ефектите на Telzir в комбинация с ритонавир върху способността за шофиране и работа с машини. При оценка на способността на пациента за шофиране и работа с машини трябва да се има предвид профилът на нежеланите реакции на Telzir (вж. точка 4.8).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Профилът на нежелани реакции е сходен във всички съответни проучвания при възрастни: пациенти без предшестващо антиретровирусно лечение (APV30002, ESS100732) и пациенти, които вече са били лекувани с протеазен инхибитор (дозирани два пъти дневно, APV30003). Основава се на данни за безопасност от общо 864 пациенти, експонирани на фозампренавир/ритонавир в тези три проучвания.

Най-често съобщаваните нежелани реакции (> 5% от лекуваните възрастни индивиди) с комбинацията фозампренавир/ритонавир са стомашно-чревни реакции (гадене, диария, коремна болка и повръщане) и главоболие. Повечето нежелани реакции, свързани с комбинирани терапии с фозампренавир/ритонавир са леки до умерени по тежест, в началото на лечението и рядко ограничават лечението. Съобщавани са също по-сериозни нежелани реакции като тежки кожни обриви и повишавания на чернодробните трансминази (вж. Описание на избрани нежелани реакции).

#### Резюме на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции са изброени по системно-органната класификация по MedDRA и по абсолютна честота. Реакциите се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) или много редки ( $< 1/10\ 000$ ), или с неизвестна честота.

Категориите за честотата на реакциите по-долу са основани на клиничните проучвания и постмаркетинговите данни.

Повечето от нежеланите реакции по-долу са съобщени при три големи клинични проучвания при възрастни, където нежеланите събития са били с най-малко умерен интензитет (степен 2 или по-висока), наблюдавани при най-малко 1% от пациентите и съобщени от изследователите като свързани с лекарствените продукти, използвани в клиничните изпитвания.

Телесна система	Нежелана реакция	Честота
<i>Нарушения на нервната система</i>	Главоболие, замаяност, орална парестезия	Чести
<i>Стомашино-чревни нарушения</i>	Диария	Много чести
	Диарични изпражнения, гадене, повръщане, коремна болка	Чести
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Синдром на Stevens Johnson	Редки
	Ангиоедем	Нечести
	Обрив (виж по-долу текста “Обрив/кожни реакции”)	Чести
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Умора	Чести
<i>Изследвания</i>	Повишени стойности на холестерола в кръвта	Много чести
	Повишени стойности на триглицеридите в кръвта	Чести
	Повишени стойности на аланин аминотрансферазата	Чести
	Повишени стойности на аспартат аминотрансферазата	Чести
	Повишени стойности на липазата	Чести

### **Описание на избрани нежелани реакции**

**Обрив/ кожни реакции:** по време на лечение може да се появят еритематозни или макулопапулозни кожни обриви, със или без сърбеж. Обривът обикновено преминава спонтанно без необходимост от прекъсване на лечението с фозампренавир с ритонавир.

Случаите на тежки или животозастрашаващи обриви, включително и синдром на Стивънс-Джонсън, са редки. При тежък обрив или при обрив с лека или умерена интензивност, придружен от системни симптоми или засягане на лигавиците, лечението с фозампренавир с ритонавир трябва да се преустанови окончателно (вж. точка 4.4).

**Отклонения в лабораторните стойности:** отклонения в лабораторните стойности (Степен 3 или 4), потенциално свързани с лечението с фозампренавир с ритонавир и съобщавани при 1 % или повече от възрастните пациенти, са включвали: повишаване на АЛАТ (ALT) (*често*), АСАТ (AST) (*често*), серумната липаза (*често*) и триглицеридите (*често*).

**Метаболитни параметри:** По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

**Рабдомиолиза:** повишена СРК, миалгия, миозит и рядко рабдомиолиза, са съобщавани при прием на протеазни инхибитори, особено в комбинация с нуклеозидни аналози.

**Синдром на имунна реактивация:** при HIV-инфектирани пациенти с тежък имуен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

**Остеонекроза:** съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

### **Педиатрична / други популации**

**Деца и юноши:** Профилът на нежелани реакции при деца и юноши се основава на обединени данни за безопасност от две проучвания (данни от 24-та седмица от APV29005 и данни от 168-ма седмица от APV20003 [окончателни данни]), в които 158 инфектирани с HIV-1 участници на възраст от 2 до 18 години са приемали фозампренавир с ритонавир след лечение с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (вж. точка 5.1 за информация за схемите на прилагане при всяка възрастова група). Експозицията при 79 % от участниците е била повече от 48 седмици.

Като цяло профилът на безопасност при тези 158 деца и юноши е сходен с този, наблюдаван при възрастната популация. Повръщане настъпва по-често при педиатрични пациенти. Нежеланите реакции, свързани с лекарството са по-чести в APV20003 (57 %), където лицата са приемали фозампренавир / ритонавир веднъж дневно в сравнение с APV29005 (33 %), където са приемали фозампренавир / ритонавир два пъти дневно.

Не са установени нови опасения относно безопасността от анализ на данни от 48-ма седмица от проучвания APV29005 или APV20002, в които 54 участници на възраст 4 седмици до <2 години са приемали фозампренавир / ритонавир два пъти дневно с основна терапия с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза и 5 участници са приемали само еднократни дози фозампренавир със или без ритонавир.

**Пациенти с хемофилия:** При пациенти с хемофилия, приемащи антиретровирусно лечение с протеазни инхибитори, са съобщавани случаи на повишено спонтанно кървене (вж. точка 4.4).

### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: www.bda.bg



## 4.9 Предозиране

Не е познат антидот на Telzir. Не е изяснено дали ампренавир може да се елиминира чрез перитонеална диализа или хемодиализа. При предозиране пациентът трябва да се проследява за прояви на токсичност (вж. точка 4.8) и при необходимост да се прилага стандартно поддържащо лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиретровирусни продукти за системна употреба, протеазен инхибитор, АТС код: J05AE07

#### Механизъм на действие

*In vitro* антивирусната активност, наблюдавана при фозампренавир, се дължи на наличието на незначителни количества ампренавир. Ампренавир е конкурентен инхибитор на HIV-1 протеазата. Ампренавир се свързва с активното място на HIV-1 протеазата и по този начин предотвратява образуването на прекурсорите на вирусните полипротеини gag и gag-pol. В резултат на това се образуват незрели, неинфекциозни вирусни частици.

Приемът на фозампренавир 700 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg два пъти дневно води до плазмени концентрации на ампренавир (данни от изпитване APV30003 при пациенти с предшестваща антиретровирусна терапия), което води до коригирани спрямо протеин средни съотношения  $C_{min}/IC_{50}$  и  $C_{min}/IC_{95}$  съответно 21,7 (в рамките на 1,19-240) и 3,21 (в рамките на 0,26-30,0).

#### *In vitro* антивирусна активност

Антивирусната активност на ампренавир *in vitro* е била оценена срещу HIV-1 ПИВ както при остро, така и при хронично инфектирани лимфобластни клетъчни линии (MT-4, CEM-CCR5, H9) и в лимфоцити от периферна кръв. Инхибиторната концентрация от 50% ( $IC_{50}$ ) на ампренавир е вариала от 0,012 до 0,08  $\mu$ M при остро инфектираните клетки и е била 0,41  $\mu$ M при хронично инфектираните клетки (1  $\mu$ M = 0,50  $\mu$ g/ml). Не е определена връзката между *in vitro* анти-HIV-1 активността на ампренавир и инхибирането на HIV-1 репликацията при хора.

#### Резистентност

##### *In vivo*

а) Пациенти, които не са били лекувани с протеазен инхибитор (PI) или с ART

В програмите за разработване на ампренавир/фозампренавир, с или без едновременно прилагане на ритонавир, са оценени различни схеми на лечение. Анализът на пробите с вирусологичен неуспех при тези схеми определя четири главни пътя на резистентност: V32I+I47V, I50V, I54L/M и I84V. Наблюдаваните допълнителни мутации, които могат да допринесат за резистентността са: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V, и I93L.

Когато ART- нелекувани възрастни пациенти са лекувани с одобрените понастоящем дози на фозампренавир/ритонавир, както и при други ритонавир подсилени PI схеми, описаните мутации са наблюдавани рядко. При ESS100732 шестнадесет пациенти от 434 ART-нелекувани пациенти, получавали 700 mg фозампренавир/100 mg ритонавир два пъти дневно, са имали

вирусологичен неуспех до 48-ма седмица с 14 генотипизирани изолата. Три от 14-те изолата са били с мутации за протеазна резистентност. Една мутация за резистентност е наблюдавана във всеки от 3-те изолата: съответно K20K/R, I54I/L и I93I/L.

Измежду 81 нелекувани с протеазни инхибитори педиатрични пациенти, лекувани с фозампренавир / ритонавир, 15 пациенти достигат определения в протокола вирусологичен неуспех в течение на 48 седмици в APV29005 и до 108 седмици в APV20003. Големи мутации, дължащи се на лечението или протеазни мутации, свързани с APV, са наблюдавани при вируси, изолирани от 2-ма пациенти. Характеристиките на резистентност са подобни при тези, наблюдавани при възрастни.

б) Пациенти, които са били лекувани с протеазен инхибитор

#### Ампренавир

При изпитването PRO30017 при възрастни пациенти, които вече са били лекувани с протеазен инхибитор (ампренавир 600 mg / ритонавир 100 mg два пъти дневно в под-изпитвания А и В съответно с 80 и 37 пациенти), са се появили следните мутации при пациентите с вирусологичен неуспех: 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 и I93L/M.

#### Фозампренавир

При изпитвания при възрастни пациенти, които вече са били лекувани с протеазен инхибитор, APV30003 и неговото продължение APV30005 (фозампренавир 700 mg / ритонавир 100 mg два пъти дневно: n = 107), са се появили следните мутации при пациентите, при които има вирусологичен неуспех през 96-те седмици: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V и L90M.

В педиатричните проучвания APV20003 и APV29005, 77 пациенти, лекувани с PI са лекувани с режими на основата на фозампренавир / ритонавир и 43 пациенти са достигнали определения в проучването критерий за вирусологичен неуспех в течение на 48 седмици в APV29005 и до 108 седмици в APV20003. Големи протеазни мутации, дължащи се на лечението или APV-свързани мутации, са наблюдавани при вируси, изолирани от 1 пациент в APV29005 и 6 пациенти от APV20003. Профилите на мутациите са подобни на описаните при възрастни, които са приемали протеазен инхибитор преди и са лекувани с фозампренавир/ритонавир.

#### Антивирусна активност съгласно генотипната/фенотипна резистентност

##### Тестове за генотипна резистентност

За определяне на активността на ампренавир / ритонавир или фозампренавир / ритонавир при лица с резистентни на протеазни инхибитори изолати, може да се използват системи за генотипна интерпретация. Настоящият (Юли 2006) ANRS AC-11 алгоритъм за фозампренавир / ритонавир определя резистентността като наличност на мутациите V32I+I47A/V, или I50V, или най-малко четири мутации от: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V и L90M и се свързва с повишена фенотипна резистентност към фозампренавир с ритонавир, както и с намалена вероятност за вирусологичен отговор (резистентност). Заключениета по отношение значението на определени мутации или мутационни модели могат да се променят при получаване на допълнителни данни и се препоръчва винаги за анализиране на резултатите от тестовете за резистентност да се консултират текущите системи за интерпретация.

Тестове за фенотипна резистентност

Клинично валидираните системи за фенотипно интерпретиране могат да бъдат използвани заедно с генотипните данни за оценка на активността на ампренавир / ритонавир или фозампренавир / ритонавир при пациенти с изолати, резистентни към протеазни инхибитори. Компаниите за диагностично тестване на резистентността са разработили клинични фенотипни гранични стойности (cut-offs) за FPV/RTV, които могат да бъдат използвани за интерпретиране на резултатите от тестването на резистентността.

Клиничен опит

Клиничният опит с фозампренавир, подсилен с ритонавир се основава главно на две отворени изпитвания - едно при пациенти, които не са подлагани на антиретровирусно лечение (изпитване ESS100732) и едно изпитване при пациенти, лекувани с антиретровирусни лекарства (изпитване APV30003). И при двете проучвания се сравняват фозампренавир/ритонавир с лопинавир/ритонавир.

Възрастни пациенти, които не са лекувани антиретровирусно

В рандомизирано отворено изпитване (ESS100732 - KLEAN) при пациенти, които не са лекувани антиретровирусно, фозампренавир (700 mg), приложен в комбинация с ниска доза ритонавир (100 mg) в дозов режим два пъти дневно, заедно с фиксирана дозова комбинация абакавир / ламивудин (600 mg / 300 mg) под формата на таблетка веднъж дневно, е показал ефикасност над 48 седмици, сравнима с лопинавир / ритонавир (400 mg / 100 mg), приложен два пъти дневно в комбинация с абакавир / ламивудин (600 mg / 300 mg веднъж дневно).

Не е показан по-слаб ефект между фозампренавир, приложен в комбинация с ритонавир и лопинавир / ритонавир, въз основа на съотношенията на пациентите, достигащи плазмени HIV-1 РНК нива < 400 копия/ml за 48 седмици (първична крайна точка). В анализа на Времето на загуба на вирусологичен отговор (TLOVR) за ИТТ(Е) популацията, съотношението на пациентите, достигащи < 400 копия/ml е било 73 % (315 / 434) в групата, приемаща фозампренавир с ритонавир, сравнено със 71 % (317 / 444) при пациентите, приемащи лопинавир / ритонавир с 95 % доверителен интервал на разликата [-4,84 %; 7,05 %].

Резултатите, свързани с ефикасността по подгрупи са описани в таблицата по-долу.

**Таблица 1 Резултатите, свързани с ефикасността на седмица 48 при ESS100732 (ART-нелекувани пациенти)**

	<b>FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n = 434)</b>	<b>LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n = 444)</b>
<b>ИТТ-Е популация TLOVR анализ</b>	Процент с HIV-1 РНК < 400 копия/ml	
<b>Всички лица</b>	72,5 %	71,4 %
<b>Исходна HIV-1 РНК &lt; 100 000 копия/ml</b>	69,5 % (n = 197)	69,4 % (n = 209)
<b>Исходна HIV-1 РНК ≥ 100 000 копия/ml</b>	75,1 % (n = 237)	73,2 % (n = 235)
	Процент с HIV-1 РНК < 50 копия/ml	

<b>Всички лица</b>	66 %	65 %
<b>Изходна HIV-1 РНК &lt; 100 000 копия/ml</b>	67 % (n = 197)	64 % (n = 209)
<b>Изходна HIV-1 РНК ≥ 100 000 копия/ml</b>	65 % (n = 237)	66 % (n = 235)
	Медиана на промяната от изходната стойност на CD4 клетките (клетки/μl)	
<b>ITT-E наблюдаван анализ</b>	176 (n = 323)	191 (n = 336)

След приключването на 48-седмичния период на лечение, лицата в Европейските и Канадските центрове са били подходящи за участие в разширението на проучването до 144-та седмица, при поддържане на тяхната схема на лечение както при първоначалната рандомизация. Само 22 % от оригиналната популация на проучването KLEAN са включени в разширението на проучването.

Резултатите, свързани с ефикасността, са описани в таблицата по-долу.

**Таблица 2 Резултатите, свързани с ефикасността на 96-та и 144-та седмици при разширението на ESS100732 (ART-нелекувани пациенти)**

	<b>FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n = 105)</b>	<b>LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n = 91)</b>
<b>ITT (Ext) популация TLOVR анализ</b>	Процент с HIV-1 РНК < 400 копия/ml	
<b>96-та седмица</b>	93 %	87 %
<b>144-та седмица</b>	83 %	70 %
	Процент с HIV-1 РНК < 50 копия/ml	
<b>96-та седмица</b>	85 %	75 %
<b>144-та седмица</b>	73 %	60 %
<b>ITT (Ext) наблюдаван анализ</b>	Медиана на промяната от изходната стойност на CD4 клетките (клетки/μl)	
<b>96-та седмица</b>	292 (n = 100)	286 (n = 84)
<b>144-та седмица</b>	300 (n = 87)	335 (n = 66)

#### Възрастни пациенти, които са приемали антиретровирусно лечение

В рандомизирано отворено изпитване (APV30003) при пациенти, лекувани с протеазен инхибитор, с вирусен неуспех (два или по-малко протеазни инхибитора) комбинацията

фозампренавир с ритонавир (700 / 100 mg два пъти дневно или 1 400 / 200 mg веднъж дневно) не е показала по-ниска ефикасност от лопинавир / ритонавир по отношение на вирусната супресия, измерена по средната площ под кривата минус изходната стойност (AAUCMB) за плазмената HIV-1 РНК (RNA) след 48 седмици (основна цел). Както е уточнено по-долу, резултатите са били в полза на групата на лопинавир / ритонавир.

Всички пациенти в това изпитване са претърпели неуспех при предшестващо лечение с протеазен инхибитор (неуспехът се дефинира като плазмени нива на HIV-1 РНК (RNA), които никога не са свалени до под 1 000 копия/ml след най-малко 12 последователни седмици на лечение, или първоначална супресия на HIV-1 РНК (RNA), която после се е върнала към  $\geq 1\ 000$  копия/ml). Въпреки това, само 65 % от пациентите са приемали протеазен инхибитор при започване на изпитването.

В изпитването са били включени пациенти, подложени на умерено по интензитет антиретровирусно лечение. Средната продължителност на предшестваща експозиция на NRTIs е била 257 седмици за пациентите, приемащи фозампренавир с ритонавир два пъти дневно (при 79 % са прилагани  $\geq 3$  NRTIs в миналото) и 210 седмици за пациентите на лопинавир/ритонавир (при 64 % са прилагани  $\geq 3$  NRTIs в миналото). Средната продължителност на предшестваща експозиция на протеазен инхибитор е била 149 седмици за пациентите, приемащи фозампренавир с ритонавир два пъти дневно (при 49 % са прилагани  $\geq 2$  протеазни инхибитора в миналото) и 130 седмици за пациентите на лопинавир/ритонавир (при 40 % са прилагани  $\geq 2$  протеазни инхибитора в миналото).

Средните AAUCMBs ( $\log_{10}$  c/ml) при ИТТ (Е) популацията (наблюдаван анализ) на 48-та седмица (първична крайна точка) и другите резултати, свързани с ефикасността по подгрупа, са описани в таблиците по-долу:

**Таблица 3 Резултатите, свързани с ефикасността, на 48-ма седмица при APV30003 ИТТ(Е) популация (ART-лекувани пациенти)**

	<b>FPV/RTV BID</b> (N = 107)	<b>LPV/RTV BID</b> (N = 103)
<b>AAUCMB наблюдаван анализ</b>	Средно (n)	Средно (n)
<b>Всички пациенти</b>	-1,53 (105)	-1,76 (103)
<b>1 000 – 10 000 копия/ml</b>	-1,53 (41)	-1,43 (43)
<b>&gt; 10 000 – 100 000 копия/ml</b>	-1,59 (45)	-1,81 (46)
<b>&gt; 100 000 копия/ml</b>	-1,38 (19)	-2,61 (14)
<b>FPV/RTV BID спрямо LPV/RTV BID</b>	AAUCMB средна разлика (97,5 % CI)	
<b>Всички пациенти</b>	0,244 (-0,047; 0,536)	
<b>1 000 – 10 000 копия/ml</b>	-0,104 (-0,550; 0,342)	
<b>&gt; 10 000 – 100 000 копия/ml</b>	0,216 (-0,213; 0,664)	
<b>&gt; 100 000 копия/ml</b>	1,232 (0,512; 1,952)	
<b>AAUCMB наблюдаван анализ</b>	Средно (n)	Средно (n)

<b>Всички пациенти</b>	-1,53 (105)	-1,76 (103)
<b>брой CD4 &lt; 50</b>	-1,28 (7)	-2,45 (8)
<b>≥ 50</b>	-1,55 (98)	-1,70 (95)
<b>&lt; 200</b>	-1,68 (32)	-2,07 (38)
<b>≥ 200</b>	-1,46 (73)	-1,58 (65)
<b>GSS до ОВТ<sup>1</sup> 0</b>	-1,42 (8)	-1,91 (4)
<b>1</b>	-1,30 (35)	-1,59 (23)
<b>≥ 2</b>	-1,68 (62)	-1,80 (76)
<b>Всички пациенти, RD=F анализ<sup>2</sup></b>	n (%)	n(%)
<b>Лица (%) с плазмена HIV-1 РНК &lt; 50 копия/ml</b>	49 (46 %)	52 (50 %)
<b>Лица (%) с плазмена HIV-1 РНК &lt; 400 копия/ml</b>	62 (58 %)	63 (61 %)
<b>Лица с &gt; 1 log<sub>10</sub> промяна от изходното ниво на плазмена HIV-1 РНК</b>	62 (58 %)	71 (69 %)
<b>Промяна от изходното ниво на CD4 клетки (клетки/μl)</b>	Медиана (n)	Медиана (n)
<b>Всички пациенти</b>	81 (79)	91 (85)

Легенда: <sup>1</sup>GSS до ОВТ: Скор на генотипна чувствителност до оптимизиран фон. GSS е получен с използване на ANRS 2007 насоките. <sup>2</sup>RD = F: Анализ на ребаунд или прекъсване равен на неуспех, който е еквивалентен на TLOVR. FPV/RTV BID – Фозампренавир с ритонавир два пъти дневно, LPV/RTV BID – Лопинавир/ритонавир два пъти дневно

**Таблица 4 ААUCМВ на 48-ма седмица чрез скор на генотипна чувствителност при ОВТ и изходната резистентност към FPV/RTV**

Скор на генотипна чувствителност при ОВТ	ААUCМВ на 48-ма седмица (n)		
	Всички лица	Чувствителни към FPV/RTV < 4 мутации от скората	Резистентни към FPV/RTV ≥ 4 мутации от скората
<b>0</b>	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
<b>1</b>	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
<b>≥ 2</b>	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
<b>Всички пациенти</b>	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Както е показано в таблицата по-горе, има само 16 пациенти с изходния вирус с резистентност към FPV/RTV съгласно ANRS скор. Данните от този малък брой, допълнително анализиран чрез GSS подгрупи, е необходимо да бъдат интерпретирани с повишено внимание.

Няма достатъчно данни, за да се препоръча употребата на фозампренавир с ритонавир при пациенти с интензивно предшестващо лечение.

#### Деца и юноши над шест годишна възраст

Фозампренавир таблетки и перорална суспензия с ритонавир в комбинация с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза са проучвани при деца и юноши, които не са лекувани с протеазен инхибитор и при такива, които са лекувани. Ползата при тази възрастова група е установена основно в изпитване APV29005, отворено 48 седмично изпитване, оценяващо фармакокинетичните профили, безопасността и антивирусната активност на фозампренавир с ритонавир, приемани два пъти дневно от пациенти с HIV 1 на възраст от 2 до 18 години, които вече са лекувани или не с протеазен инхибитор. Резултатите по време на 48 седмичното лечение са представени по-долу.

APV29005 включва 30 пациенти на възраст от 6 до 11 години (повечето от които, лекувани с фозампренавир / ритонавир 18/3 mg/kg два пъти дневно или схемата на дозиране за таблетки при възрастни) и 40 пациенти на възраст от 12 до 18 години (повечето от които, лекувани със схемата на дозиране за таблетки при възрастни).

**Таблица 5. Основни характеристики и резултати за ефикасност на 48-ма седмица в APV29005 ИТТ(Е) популацията**

	Пациенти на възраст от 6 до 11 години N=30	Пациенти на възраст от 12 до 18 години N=40
<b>Основни характеристики</b>		
ART/PI статус, n (%)		
Нелекувани с ART	2 (7)	14 (35)
Лекувани с ART, нелекувани с PI	8 (27)	12 (30)
Лекувани с PI	20 (67)	14 (35)
Медиана на продължителност на предшестваща експозиция на ART, седмици		
NRTI	386	409
PI	253	209
Медиана на плазмена HIV-1 РНК log10 копия/ml	4,6 (n=29)	4,7
>100 000 копия/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Медиана на CD4 клетки/ $\mu$ l	470	250
CD4 брой < 350 клетки/ $\mu$ l, n (%)	10 (33)	27 (68)
<b>Резултати за ефикасност</b>		
Пациенти с плазмена HIV-1 РНК <400 копия/ml, анализ „snapshot”	16 (53%)	25 (63%)
Медиана на промяна от началната стойност на CD4 клетки (клетки/ $\mu$ l), обсервационен анализ	210 (n=21)	140 (n=35)

Тези данни допълнително са потвърдени от подпомагащото проучване APV20003; обаче, при това проучване е използвана различна схема на дозиране в сравнение с тази, използвана в APV29005.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

След перорален прием фозампренавир бързо и почти напълно се хидролизира до ампренавир и неорганичен фосфат преди навлизане в системната циркулация. Превръщането на фозампренавир в ампренавир се осъществява главно в чревния епител.

Фармакокинетичните свойства на ампренавир след едновременно приложение на Telzir с ритонавир са оценени при здрави възрастни и при HIV-инфектирани пациенти, като между двете групи не са наблюдавани значителни разлики.

Telzir под формата на таблетки и под формата на перорална суспензия, прилагани на гладно, водят до достигането на еквивалентни стойности на плазмената  $AUC_{\infty}$  на ампренавир. С Telzir перорална суспензия се постига 14 % по-висока плазмена  $C_{max}$  за ампренавир в сравнение с таблетките за перорално приложение.

### Абсорбция

След прием на еднократна доза фозампренавир, максимална плазмена концентрация на ампренавир се наблюдава приблизително два часа след приложението. Като цяло, стойностите на  $AUC$  на фозампренавир са по-малко от 1 % от тези при ампренавир. Не е установена абсолютната бионаличност на фозампренавир при хора.

След многократно перорално приложение на еквивалентни дози фозампренавир и ампренавир са наблюдавани сравними стойности за  $AUC$  на ампренавир; въпреки това, при приложение на фозампренавир, стойностите на  $C_{max}$  са били по-ниски с приблизително 30 %, а на  $C_{min}$  са били по-високи с приблизително 28 %.

Едновременното прилагане на ритонавир с фозампренавир повишава плазмената  $AUC$  на ампренавир приблизително двукратно и плазмената  $C_{t,ss}$  4- до 6-кратно, сравнено със стойностите, получени при самостоятелно прилагане на фозампренавир.

След многократно перорално приложение на фозампренавир 700 mg с ритонавир 100 mg два пъти дневно, ампренавир се резорбира бързо, като геометрична средна (95 % CI) равновесна максимална плазмена концентрация на ампренавир ( $C_{max}$ ) 6,08 (5,38-6,86)  $\mu\text{g/ml}$  се достига приблизително 1,5 (0,75-5,0) часа след прилагане на дозата ( $t_{max}$ ). Най-ниската равновесна плазмена концентрация на ампренавир ( $C_{min}$ ) е била 2,12 (1,77-2,54)  $\mu\text{g/ml}$ , а  $AUC_{0-tau}$  е била 39,6 (34,5-45,3)  $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$ .

Прилагането на фозампренавир под формата на таблетки след хранене (стандартизирана храна с високо съдържание на мазнини: 967 kcal, 67 грама мазнини, 33 грама протеини, 58 грама въглехидрати) не е променило фармакокинетиката на плазмения ампренавир ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$  или  $AUC_{0-\infty}$ ) в сравнение с прилагането на тази форма на гладно. Telzir таблетки могат да се приемат независимо от приема на храна.

Едновременното прилагане на ампренавир със сок от грейпфрут не е свързано с клинично значими промени във фармакокинетиката на плазмения ампренавир.

### Разпределение

Реалният обем на разпределение на ампренавир след приложение на Telzir е приблизително 430 литра (6 l/kg при прието за средно телесно тегло 70 kg), което предполага голям обем на разпределение със свободно навлизане на ампренавир в тъканите извън системното кръвообращение. Тази стойност намалява с приблизително 40 % при едновременно приложение на Telzir с ритонавир, което най-вероятно се дължи на повишаване на бионаличността на ампренавир.



В *in vitro* проучвания е установено, че свързването на ампренавир с протеините е около 90 %. Ампренавир се свързва предимно с алфа-1-киселинния гликопротеин (AAG) и с албумина, но има по-висок афинитет към AAG. По време на курс с антиретровирусни средства концентрациите на AAG спадат. Тази промяна намалява общата концентрация на активното вещество в плазмата, но количеството несвързан ампренавир, което е активната фракция, вероятно остава непроменено.

Навлизането на ампренавир в cerebro-спиналната течност е пренебрежимо малко при хора. Установено е, че ампренавир навлиза в семенната течност, въпреки че концентрациите му в нея са по-ниски от плазмените.

### Биотрансформация

След перорален прием фозампренавир бързо и почти напълно се хидролизира до ампренавир и неорганичен фосфат, като се резорбира през чревния епител. Ампренавир се метаболизира главно в черния дроб и се екскретира непроменен с урината в по-малко от 1 %. Основният път на метаболизиране е с участието на цитохром P450 3A4 ензима. Метаболизмът на ампренавир се инхибира от ритонавир чрез инхибиране на CYP3A4, което води до повишаване на плазмените концентрации на ампренавир. В допълнение на това, ампренавир е и инхибитор на CYP3A4 ензима, но в по-малка степен от ритонавир. Затова лекарствени продукти, които са индуктори, инхибитори или субстрати на ензима трябва да се прилагат с внимание, когато са предписани едновременно с Telzir с ритонавир (вж. точки 4.3 и 4.5).

### Елиминиране

След прилагане на Telzir елиминационният полуживот на ампренавир е 7,7 часа. При едновременно прилагане на Telzir с ритонавир елиминационният полуживот на ампренавир се повишава до 15 – 23 часа.

Главният път за елиминиране на ампренавир е чрез чернодробния метаболизъм, като по-малко от 1 % се екскретира непроменен в урината и ампренавир не се открива във фекалиите. Количеството метаболити в урината е около 14 % от приложената доза ампренавир и около 75 % във фекалиите.

### Специални популации

#### Деца

В клинично изпитване за фармакокинетиката на фозампренавир при деца, осем индивиди на възраст от 12 до 18 години са приемали фозампренавир таблетки в стандартна доза за възрастни от 700 mg два пъти дневно (със 100 mg ритонавир два пъти дневно). В сравнение с предишна популация от възрастни, приемащи фозампренавир / ритонавир 700 / 100 mg два пъти дневно, лицата на възраст от 12 до 18 години са имали с 20 % по-ниска плазмена стойност на APV AUC (0-24), с 23 % по-ниска стойност на  $C_{max}$  и с 20 % по-ниска стойност на  $C_{min}$ . Децата на възраст от 6 до 11 години (n = 9), приемащи фозампренавир / ритонавир 18 / 3 mg/kg два пъти дневно, са имали с 26 % по-висока стойност на AUC (0-24) и сходни стойности на  $C_{max}$  и  $C_{min}$  в сравнение с предишна популация от възрастни, приемащи фозампренавир / ритонавир 700 / 100 mg два пъти дневно.

APV20002 е 48 седмично, Фаза II, отворено изпитване, предназначено да оцени фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и антивирусната активност на фозампренавир с или без ритонавир при деца на възраст от 4 седмици до < 2 години. В сравнение с предишна популация от възрастни, приемащи фозампренавир с ритонавир 700 mg / 100 mg два пъти дневно, подгрупа от пет деца на възраст от 6 до < 24 месеца, приемащи фозампренавир / ритонавир 45/7 mg/kg два пъти дневно, са показали, че въпреки

повишените от около 5-пъти дози на фозампренавир и ритонавир на база mg/kg, плазмената стойност на AUC (0-τ) за ампренавир е била около 48 % по-ниска,  $C_{max}$  с 26 % по-ниска и  $C_t$  с 29 % по-ниска при деца. Не може да се препоръча дозировка при много млади пациенти (деца < 2 годишна възраст) и не се препоръчва приложение на Telzir с ритонавир при тази популация (вж. точка 4.2).

### Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетиката на фозампренавир в комбинация с ритонавир не е проучена при пациенти на възраст над 65 години.

### Бъбречно увреждане

Пациенти с бъбречни заболявания не са били специално проучвани. Под 1 % от терапевтичната доза ампренавир се екскретира непроменена в урината. Бъбречният клирънс на ритонавир също е незначителен, от което следва, че повлияването на елиминирането на ампренавир и ритонавир от нарушената бъбречна функция трябва да е минимално.

### Чернодробно увреждане

При хора фозампренавир се трансформира в ампренавир. Основният път на елиминиране на ампренавир и ритонавир е чрез чернодробния метаболизъм.

При едно 14-дневно проучване с многократно приложение, при HIV-1 инфектирани възрастни с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане, получаващи фозампренавир с ритонавир, сравнени със съответните контролни лица с нормална чернодробна функция, е оценена плазмената фармакокинетика на ампренавир.

При лица с леко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh 5-6) схема на приложение от фозампренавир 700 mg два пъти дневно с намалена честота на приложение на ритонавир 100 mg веднъж дневно осигурява малко по-висока плазмена  $C_{max}$  на ампренавир (17 %), малко по-висока плазмена AUC (0-12) на ампренавир (22 %), подобни плазмени C12 стойности на общия ампренавир и приблизително 117 % по-високи C12 стойности на несвързания плазмен ампренавир, сравнени с тези при лицата с нормална чернодробна функция, получаващи стандартната схема на приложение фозампренавир / ритонавир 700 mg / 100 mg два пъти дневно.

При лица с умерено чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh 7-9) се предполага, че намалена доза на фозампренавир от 450 mg два пъти дневно с намалена честота на приложение на ритонавир 100 mg веднъж дневно осигурява подобна плазмена  $C_{max}$  и AUC (0-12) на ампренавир, но приблизително 35 % по-ниски плазмени C12 стойности на общия ампренавир и приблизително 88 % по-високи C12 стойности на несвързания плазмен ампренавир от тези, които се достигат при лицата с нормална чернодробна функция, получаващи стандартната схема на приложение фозампренавир / ритонавир 700 mg / 100 mg два пъти дневно. Предвидените нива на експозиция са въз основа на екстраполация на данни, получени след приложение на фозампренавир 300 mg два пъти дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно при пациенти с умерено чернодробно увреждане.

При пациенти с тежко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh 10-13), намалената доза на фозампренавир 300 mg два пъти дневно с намалена честота на приложение на ритонавир 100 mg веднъж дневно осигуряват 19 % по-ниска плазмена  $C_{max}$  на ампренавир, 23 % по-ниска AUC(0-12) и 38 % по-ниски C12 стойности, но подобни C12 стойности на несвързания плазмен ампренавир в сравнение с тези, които се достигат при пациенти с нормална чернодробна функция, получаващи стандартна схема от фозампренавир с ритонавир 700 mg / 100 mg два пъти дневно. Въпреки намаляването на честотата на приложение на ритонавир, пациентите с

тежко чернодробно увреждане имат 64 % по-висока  $C_{max}$  на ритонавир, 40 % по-висок AUC(0-24) на ритонавир и 38 % по-високи  $Cl_2$  стойности на ритонавир в сравнение с тези, които се достигат при пациенти с нормална чернодробна функция, получаващи стандартна схема от фозампренавир с ритонавир 700 mg / 100 mg два пъти дневно.

Фозампренавир с ритонавир обикновено се понасят добре при лица с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане, и тези схеми са с подобни профили на нежелани събития и клинична лаборатория като предишните проучвания с HIV-1 инфектирани лица с нормална чернодробна функция.

### Бременност

Фармакокинетиката на ампренавир (APV) е проучена при бременни жени, приемащи FPV/RTV 700/100 mg два пъти дневно по време на втория триместър (n=6) или третия триместър (n=9) и след раждането. Експозицията на APV е 25-35% по-ниска по време на бременността. Стойностите на APV средно геометрично (95% CI) и  $Cl_{tau}$  са 1,31 (0,97; 1,77), 1,34 (0,95; 1,89) и 2,03 (1,46; 2,83)  $\mu\text{g/ml}$  съответно за втория триместър, третия триместър и след раждането, и в рамките на диапазона на стойностите при небременни пациенти на същите схеми на лечение, съдържащи FPV/RTV.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Токсичността е била сходна с тази на ампренавир и е наблюдавана при нива на плазмена експозиция на ампренавир по-ниски от експозицията при хора след лечение с фозампренавир в комбинация с ритонавир в препоръчителните дози.

В изследванията за токсичност при многократно приложение при възрастни плъхове и кучета, фозампренавир е предизвикал гастро-интестинални нарушения (повишено слюноотделяне, повръщане и изпражнения с мека до течна консистенция) и чернодробни промени (повишено тегло на черния дроб, повишена активност на серумните чернодробни ензими и микроскопски промени, включително и хепатоцитна некроза). При лечение на млади животни токсичността не е била по-тежка в сравнение с възрастни животни, но данните са показали по-бърз дозов отговор.

При проучвания на фозампренавир за репродуктивна токсичност при плъхове, мъжките репродуктивни способности не са повлияни. При женските животни при високата доза се наблюдава намаляване на теглото на бременната матка (0 до 16%), вероятно поради намаляване на броя на жълтите тела в яйчниците и на имплантациите в матката. При бременни плъхове и зайци не са наблюдавани значими ефекти върху развитието на ембриона и плода. Въпреки това, броят на абортите се е повишил. При зайци системната експозиция при високо дозово ниво е била 0,3 пъти човешката експозиция при максимална доза, поради което токсичността на фозампренавир по отношение на развитието не е определена напълно. При малки плъхове, подложени пре- и пост-натално на фозампренавир, са наблюдавани нарушено физическо и функционално развитие и намален растеж, както и намаляване на преживяемостта. Освен това, при размножаване на тези плъхове след достигане на полова зрялост са наблюдавани намаляване на броя на имплантационните места и удължаване на бременността.

Фозампренавир не е показал мутагенност и генотоксичност в набор от *in vivo* и *in vitro* изследвания. По време на дългосрочни изследвания за карциногенност с фозампренавир при мишки и плъхове, е установено повишаване на хепатоцелуларните аденоми и хепатоцелуларните карциноми при мишки при нива на експозиция, еквивалентни на 0,1 до 0,3 пъти спрямо тези прилагани при хора – 700 mg фозампренавир плюс 100 mg ритонавир два пъти дневно, и повишаване на хепатоцелуларните аденоми и аденомите на фоликуларните клетки на щитовидната жлеза при плъхове при нива на експозиция, еквивалентни на 0,3 до 0,6 пъти спрямо тези прилагани при хора – 700 mg фозампренавир плюс 100 mg ритонавир два

пъти дневно. Значението за хората на хепатоцелуларните находки при гризачите не е установено; въпреки това, няма данни от клиничните проучвания или употребата след пускането на пазара, които да показват, че тези находки имат клинична значимост. Проучванията с многократно прилагане на фозампренавир при плъхове показват ефекти в съответствие с индукцията на чернодробните ензими, която предразполага плъховете към тумори на щитовидната жлеза. Счита се, че тироидният туморогенен потенциал е видово специфичен. Клиничната значимост на тези находки не е известна. Само при плъхове е установено повишаване на интерстициалната клетъчна хипераплазия при мъжките плъхове при нива на експозиция, еквивалентни на 0,5 пъти спрямо тези прилагани при хора, и повишаване на аденокарциномите на маточния ендометриум при женските плъхове при нива на експозиция, еквивалентни на 1,1 пъти спрямо тези прилагани при хора. Честотата на ендометриалните находки е била леко повишена над едновременните контроли, но в рамките на основния диапазон при женски плъхове. Значението за хората на аденокарциномите на маточния ендометриум при плъховете не е установено; въпреки това, няма данни от клиничните проучвания или употребата след пускането на пазара, които да показват, че тези находки имат клинична значимост.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Повидон К30  
Магнезиев стеарат  
Безводен колоиден силициев диоксид

#### Филмово покритие на таблетката:

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Глицерол триацетат  
Червен железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Пластмасови (HDPE) бутилки с капачка от полипропилен, защитена от отваряне от деца, съдържащи 60 таблетки.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Нидерландия

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/04/282/001

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 12 юли 2004

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 15 май 2009

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>