

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TELZİR™ 700 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablette;

Fosamprenavir (INN).....700 mg (yaklaşık 600 mg amprenavire eşdeğer fosamprenavir kalsiyum olarak)

Yardımcı maddeler:

Kroskarmeloz sodyum.....57.0 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül şeklinde, pembe renkte, bikonveks ve bir yüzünde GXLL7 baskısı olan film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TELZİR, diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde kullanılmak üzere İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) ile enfekte erişkinlerin tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Yetişkinler (18 yaş ve üstünde olanlar)

Daha Önce Tedavi Görmemiş (Naiv) Hastalar:

Günde 1 kez 1400 mg TELZİR+ günde 1 kez 100 mg ya da 200 mg ritonavir

Günde 2 kez 700 mg TELZİR + günde 2 kez 100 mg ritonavir

Proteaz İnhibitörü Almış Hastalar

Günde 2 kez 700 mg TELZİR + günde 2 kez 100 mg ritonavir

Tüm rejimlerin diğer antiretroviral ajanlarla birlikte kombinasyon halinde uygulanması gerekmektedir.

Uygulama şekli:

TELZİR oral yolla uygulanır ve tabletler yemeklerden bağımsız olarak yutulabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekli değildir (*bkz.* Farmakolojik özellikler).

Karaciğer yetmezliği:

Fosamprenavir insanlarda amprenavire dönüşen bir ön ilaçtır. Amprenavir ve ritonavirin vücuttan temel atılma yolu karaciğer metabolizmasıdır.

Hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru: 5-6) olan erişkinlerde: Fosamprenavir kullanılırken dikkatli olunmalı ve günde iki kez 700 mg fosamprenavir ve günde bir kez düşük doz (100 mg) ritonavir verilmelidir.

Orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru: 7-9) olan erişkinlerde: TELZİR kullanılırken dikkatli olunmalı ve günde iki kez 450 mg TELZİR ve günde bir kez düşük doz (100 mg) ritonavir uygulanmalıdır. Bu fosamprenavir dozunu tablet formülasyonu ile sağlamak mümkün olmadığından, bu hastalar fosamprenavir oral süspansiyonla tedavi edilmelidir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru: 10-15) erişkinlerde : TELZİR kullanılırken dikkatli olunmalı ve günde iki kez 300 mg fosamprenavir ve günde bir kez 100 mg ritonavir şeklindeki düşük doz verilmelidir. Bu fosamprenavir dozunu tablet formülasyonu ile sağlamak mümkün olmadığından, bu hastalar fosamprenavir oral süspansiyonla tedavi edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği olan çocuklarda (2-12 yaş) ve adolesanlarda (12-17 yaş) bu yaş gruplarında bir klinik çalışma yapılmadığından doz önerisi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon ve adolesanlarda kullanım (-6 yaş - 17 yaş)

Çocuklarda vücut ağırlığının baz alındığı en doğru dozlama seçeneği olarak fosamprenavir oral süspansiyon önerilmektedir.

En az 39 kg olmaları ve tableti bütün halinde yutabilmeleri halinde çocuklarda ve adolesanlarda günde bir kez fosamprenavir 1400 mg + günde bir kez ritonavir 200 mg (proteaz inhibitörü kullanmamış hastalarda) veya günde iki kez TELZİR 700 mg ve günde iki kez ritonavir 100 mg dozları (proteaz inhibitörü kullanmamış veya kullanmış hastalarda) kullanılabilir.

Çocuklar (6 yaştan küçük)

Fosamprenavir'in güvenliliği ve etkililiği bu hasta popülasyonunda henüz belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Ritonavir ile kombinasyon halindeki fosamprenavirin farmakokinetiği, 65 yaş üstü hastalarda incelenmemiştir (*bkz.* Farmakolojik özellikler). Bu nedenle bu hastalarda doz ile ilgili bir öneride bulunulamaz.

4.3 Kontrendikasyonlar

Fosamprenavir, amprenavir ve ritonavir ya da bu tıbbi ürünlerin yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Ritonavirle kombinasyon halindeki TELZİR, sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) substratları olan, dar terapötik aralığa sahip tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır. Bu ilaçların birlikte

uygulanması bu tıbbi ürünlerin metabolizmasının yarışmalı olarak inhibisyonuna neden olabilir ve plazma konsantrasyonlarında artış için potansiyel yaratarak, örneğin kalp aritmileri (örneğin astemizol, bepridil, terfenadin, sisaprid, pimozid), hipotansiyon (alfuzosin), uzun süreli sedasyon, solunum depresyonu (örneğin triazolam, midazolam), periferik vazospazm ya da iskemi (örneğin ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin ve metilergonovin) gibi ciddi ve / veya yaşamı tehdit edici advers olaylara yol açabilir (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Ritonavir aynı zamanda CYP2D6'yı da *in vitro* ve *in vivo* ortamda inhibe etmekle birlikte bu CYP3A4'e kıyasla daha düşük seviyede gerçekleşmektedir. Ritonavirle kombinasyon halinde TELZİR, CYP2D6 metabolizmasına yüksek derecede bağımlı olan ve plazma konsantrasyonlarındaki artışın ciddi ve / veya yaşamı tehdit edici sonuçlara yol açabileceği tıbbi ürünlerle birlikte alınmamalıdır. Bu tıbbi ürünlerin arasında flekainid ve propafenon da yer almaktadır (daha fazla ayrıntı için lütfen ritonavirin reçete bilgilerine bakınız), (bkz Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri.).

Fosamprenavir pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi amacıyla kullanılan sildenafil veya erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan sildenafil, vardenafil, tadalafil gibi fosfodiesteraz inhibitörleri ile eşzamanlı kullanılmamalıdır. Sildenafil ile ilişkili ciddi advers olay potansiyeli artmaktadır (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Fosamprenavir ritonavir ile eşzamanlı kullanıldığında, antiaritmik flekainid ve propafenon kullanılması kontrendikedir (bkz.potansiyel ilaç etkileşimleri için ritonavir ürün bilgisine bakınız).

Ritonavirle kombinasyon halinde TELZİR, amprenavirin plazma konsantrasyonlarında büyük düşüşler beklenmesi nedeniyle rifampisinle birlikte alınmamalıdır (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hastaların fosamprenavir/ ritonavir kombinasyonunun ya da mevcut tüm diğer antiretroviral tedavilerin HIV enfeksiyonunu tedavi etmediği ve hala fırsatçı enfeksiyonlar ya da HIV enfeksiyonunun diğer komplikasyonlarının gelişebileceği konusunda uyarılmaları gerekmektedir. Fosamprenavir/ ritonavir kombinasyonları dahil mevcut antiretroviral tedavilerin HIV'in cinsel temas ya da kan yoluyla bulaşma riskini önledikleri kanıtlanmamıştır. Uygun önlemlerin alınmaya devam edilmesi gerekmektedir.

Fosamprenavir bir sülfonamid kısmı içermektedir. Sülfonamid sınıfına mensup ilaçlar ile Fosamprenavir arasında çapraz duyarlılık potansiyeli olup olmadığı bilinmemektedir. TELZİR'in temel çalışmalarında sülfonamid alerjisi olan ve olmayan hastalarda TELZİR / ritonavir kombinasyonunun döküntü riskinde artışa neden olması konusunda bir kanıt bulunmamıştır. Yine de TELZİR / ritonavir kombinasyonu, sülfonamid alerjisi öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

TELZİR'in -6 yaşından küçük çocuklarda farmakokinetiği, güvenliliği ve etkililiği henüz tespit edilmemiştir.

TELZİR'in ritonavir ile birlikte onaylanan dozlardan daha yüksek dozlarda kullanımı, bazı hastalarda transaminaz seviyelerinde artışa neden olmuştur ve bu şekilde kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Karaciğer / Böbrek fonksiyon bozukluğu: Amprenavir ve ritonavirin her ikisi de temelde karaciğerde metabolize edilmektedir ve bu yüzden fosamprenavir / ritonavir kombinasyonu, hafif, orta dereceli ya da şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalara verilirken dikkatli davranılmalıdır. Hepatit B ya da C enfeksiyonu veya tedavi öncesinde transaminaz düzeyleri yüksek olan hastalarda transaminazlarda artış riski daha fazladır. Tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla uygun laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır.

Tıbbi ürünler – potansiyel etkileşimler:

Hem TELZİR'in etkin metaboliti olan amprenavir hem de ritonavir, CYP3A4 enziminin inhibitörleridir. Ritonavirle kombinasyon halinde TELZİR, dar bir terapötik aralığa sahip olan ve CYP3A4'ün substratı olan ilaçların plazma düzeylerini yükseltebileceğinden birlikte verilmemesi gerekmektedir. CYP3A4'ün indükleyicileri, inhibitörleri ya da substratları olan diğer tıbbi ürünler de ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici ilaç etkileşimlerine neden olabilir. Bu nedenle ritonavirle kombinasyon halindeki TELZİR bu tür ürünlerle uygulandığında dikkat edilmelidir (bkz. Kontrendikasyonlar ve Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

TELZİR ve ritonavirin halofantrin konsantrasyonlarını artabileceğinden, halofantrin ile birlikte uygulanması tavsiye edilmez. Bu durum kardiyak aritmi gibi ciddi advers etki riskini artırır (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Hepatit C virüsü (HCV) proteaz inhibitörleri: HCV proteaz inhibitörleri, HIV proteaz inhibitörleri ile yapısal benzerlikler taşımaktadır ve ortak bir metabolizma yolu paylaştıklarına işaret eden kanıtlar mevcuttur. Fosamprenavirin ritonavir ve telaprevir ile eşzamanlı uygulaması, kararlı durumda gerek amprenavire gerekse telaprevire azalmış maruziyet ile sonuçlanır ve konsantrasyonların terapötik düzeyin altında olması olasıdır. Fosamprenavir'in, ritonavir ve telaprevir ile eşzamanlı uygulanması önerilmez (bkz. Etkileşimler).

Ritonavir ile kombinasyon halinde bazı HIV proteaz inhibitörleri ile boseprevir arasında, HIV proteaz inhibitörleri konsantrasyonlarda düşüş ile sonuçlanan ve bazı durumlarda boseprevir konsantrasyonlarında düşüşe neden olan bir farmakokinetik etkileşim bildirilmiştir. Fosamprenavir ile ritonavir ve boseprevirin eşzamanlı uygulaması incelenmemiş olmakla birlikte benzer bir etkileşim olasıdır ve dolayısıyla eşzamanlı uygulama önerilmez. İmmün rekonstitüsyon durumunda otoimmün bozuklukların (Graves hastalığı, polimiyozit ve Guillain-Barre sendromu gibi) ortaya çıktığı da bildirilmiştir ancak olayın başlangıcına kadar geçen süre farklılık göstermektedir ve tedavinin başlatılmasını takiben aylar sonra görülebilir ve bazı durumlarda atipik bir tablo olabilir.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri lovastatin ve simvastatin CYP3A4 metabolizmasına büyük ölçüde bağımlı olduklarından fosamprenavir ve ritonavirin simvastatin ya da lovastatin ile birlikte uygulanması, rabdomyoliz dahil miyopati riskinin artmasına neden olduğu için tavsiye edilmemektedir. Fosamprenavir ve ritonavir, CYP3A4 tarafından daha küçük ölçüde metabolize edilen atorvastatin ile birlikte uygulandığında da dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu durumda atorvastatin dozunun azaltılması düşünülebilir. Eğer bir HMG-CoA redüktaz inhibitörüyle tedavi endikasyonu mevcutsa, pravastatin ya da fluvastatin kullanılması önerilmektedir (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Fosamprenavir'in, ritonavir ve flutikazon propiyonat veya CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer glukokortikoidlerle birlikte kullanımı, tedavinin yararı, Cushing sendromu ve sürrenal (adrenal) baskılanması da dahil sistemik kortikosteroid riskinden fazla değilse tavsiye edilmez.

Bepridil metabolizmasından sorumlu olan izozim(ler) henüz keşfedilmemiş olmakla birlikte bepridil metabolizmasından öncelikli olarak sorumlu olan metabolik yollara CYP450 enzim

sistemi aracılık etmektedir. Amprenavir ve ritonavir, ilaç metabolizmasından en sık sorumlu olan CYP3A4 izoziminin inhibitörleri olduklarından ve plazmanın bepridile maruziyetindeki bir artış yaşamı tehdit edici aritmi riskini artırabileceğinden fosamprenavir ve ritonavir bepridil ile birlikte uygulanırken dikkat edilmelidir.

Amprenavir ve amiodaron, lidokain (sistemik), trisiklik antidepresanlar, kinidin ve varfarin arasında ciddi ve / veya yaşamı tehdit edici ilaç etkileşimleri meydana gelebilir. Birlikte kullanıma bağlı potansiyel güvenlilik sorunları riskini asgari düzeye indireceğinden, bu maddelerin konsantrasyonları takip edilmelidir (varfarin – Uluslararası Normalize Edilmiş Oran (INR) takibi).

Fosamprenavir /ritonavir kombinasyonu alan hastalara aynı zamanda PDE5 inhibitörlerinin (ör. Sildenafil, vardenafil, tadalafil) de uygulanması tavsiye edilmemektedir, TELZİR ve ritonavirin PDE5 inhibitörleri ile birlikte uygulanması PDE5 inhibitörünün konsantrasyonunun önemli ölçüde artışıyla sonuçlanacaktır ve bu da hipotansiyon, senkop, görmede değişiklikler ve priapizm gibi PDE5 inhibitörleri ile ilişkili advers olaylara neden olabilir (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Amprenavirin rifabutin ile birlikte verilmesi, rifabutin plazma konsantrasyonlarında (EAA) %200 oranında bir artışa yol açmaktadır. Ritonavir fosamprenavir ile birlikte uygulandığında, rifabutin konsantrasyonlarında daha da büyük bir artış olması beklendiğinden rifabutin için önerilen dozun en az %75 oranında azaltılması tavsiye edilmektedir ve hastaların klinik takip altında tutulması gerekmektedir (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Fosamprenavir/ritonavir kombinasyonu kullanılırken *Hypericum perforatum* (St John's Wort; sarı kantaron olarak da bilinen) içeren ilaçların kullanılması tavsiye edilmez. İndinavir ile yapılan farmakokinetik bir çalışma, birlikte uygulandıklarında *Hypericum perforatum*'un amprenavir ve/veya ritonavirin serum konsantrasyonlarını azaltabileceğini göstermektedir (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Hormon replasman tedavisi olarak, fosamprenavir ve ritonavirin östrojen ve/veya progesteronla birlikte uygulanması ile ilgili veri yoktur. Fosamprenavir ve ritonavirle yapılan bu tedavilerin etkililiği ve güvenliliği tespit edilmemiştir.

Döküntü / deri reaksiyonları: Hafif ya da orta dereceli döküntüsü olan hastalar TELZİR almaya devam edebilir. Uygun antihistaminikler (örneğin setirizin dihidroklorür) kaşıntıyı azaltabilir ve döküntünün geçme sürecini hızlandırabilir. Stevens-Johnson sendromu dahil ciddi ve yaşamı tehdit edici deri reaksiyonları, klinik gelişim programında yer alan kişilerin %1'inden azında bildirilmiştir. Ciddi döküntü durumunda ya da sistemik ya da mukozal semptomların eşlik ettiği orta yoğunlukta döküntü durumunda fosamprenavir kullanımı kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. İstenmeyen etkiler).

Hemofilik hastalar: Proteaz inhibitörleriyle tedavi edilen A ve B tipi hemofilik hastalarda, spontan cilt hematomları ve hemartrozları dahil artmış kanama raporları bulunmaktadır. Bazı hastalarda faktör VIII uygulanmıştır. Bildirilen vakaların yarısından çoğunda proteaz inhibitörleriyle tedaviye devam edilmiş ya da tedavi kesilmişse bile tekrar başlanmıştır. Etki mekanizması keşfedilmemiş olsa da bir sebep-sonuç ilişkisi olduğu düşünülmüştür. Bu nedenden ötürü hemofilik hastaların kanama artışı olasılığı konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir.

Hiperглиsemi: Proteaz inhibitörleri dahil antiretroviral tedavi alan hastalarda şeker hastalığı, hiperглиsemi başlangıcı ya da mevcut şeker hastalığında alevlenme meydana gelebildiği

bildirilmiştir. Bu olayların tedavisi için bazı hastalarda insülin veya oral hipoglisemik ajan uygulamasına başlanması ya da doz ayarlanmasının yapılması gerekebilir. Bazı vakalarda aynı zamanda diyabetik ketoasidoz da görülmüştür. Proteaz inhibitör tedavisi ile bu olaylar arasında nedensel bir ilişki kurulmamıştır.

Vücut yağının dağılımında değişiklik: Bir proteaz inhibitörü içeren rejimler dahil kombinasyon antiretroviral tedavi bazı hastalarda vücut yağı dağılımında değişime/birikime neden olmuştur. Nedensel bir ilişki kurulmamıştır.

Lipid yükselmesi: Fosamprenavir + ritonavir tedavisi, trigliserit ve kolesterol konsantrasyonlarında artışlara neden olmuştur. Fosamprenavir tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında da düzenli aralıklarla trigliserit ve kolesterol testleri yapılmalıdır. Lipid bozuklukları klinik olarak gerektiği şekilde tedavi edilmelidir.

İmmün Rekonstitüsyon Sendromu: Şiddetli immün yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalarda, antiretroviral (ART) tedavinin başlangıcında asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara bağlı yangı (inflamasyon) reaksiyonları meydana gelebilir ve ciddi klinik durumlara veya semptomlarda kötüleşmeye neden olabilir. Tipik olarak benzer reaksiyonlar, ART tedavisinin ilk birkaç haftasında veya ayında gözlenir. Cytomegalovirus retinitis, genel ve/veya fokal mycobacteria enfeksiyonları ve *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*) pneumonia konu ile ilgili örneklerdir. Herhangi bir yangı belirtisi gecikmeden değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır. İmmün rekonstitüsyon durumunda otoimmün bozuklukların (Graves hastalığı, polimiyozit ve Guillain-Barre sendromu gibi) ortaya çıktığı da bildirilmiştir ancak olayın başlangıcına kadar geçen süre farklılık göstermektedir ve tedavinin başlatılmasını takiben aylar sonra görülebilir ve bazı durumlarda atipik bir tablo olabilir.

Osteonekroz:

Etiyolojinin çok faktörlü olduğu düşünülmeyle birlikte (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, şiddetli immün sistem baskılanması, yüksek vücut kitle indeksi gibi), özellikle ilerlemiş HIV hastalığı olan ve/veya kombinasyon antiretroviral tedaviye (CART) uzun süreli maruziyetin söz konusu olduğu hastalarda osteonekroz olguları bildirilmiştir. Eklem ağrıları, eklem tutulması ya da hareket güçlüğü deneyimlemeleri durumunda hastalara, hastaneye başvurmaları önerilmektedir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 57 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ritonavir daha güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olduğundan, TELZİR ve ritonavir birlikte verildiğinde, ritonavirin metabolik ilaç etkileşim profili baskın çıkabilir. Bu nedenden dolayı TELZİR ve ritonavir tedavisine başlanmadan önce, ritonavirin Kısa Ürün Bilgilerine (KÜB) başvurulmalıdır.

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerle yapılmıştır.

CYP3A4'ü içeren etkileşimler

Fosamprenavirin etkin metaboliti olan amprenavir ve ritonavir karaciğerde öncelikli olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilmektedir. Bundan dolayı bu metabolik yolu paylaşan ya da CYP3A4 aktivitesini modifiye eden ilaçlar, amprenavir ve ritonavir farmakokinetiğinde değişikliğe yol açabilir. Benzer bir şekilde, fosamprenavir'in ritonavirle kombinasyon halinde

uygulanması, bu metabolik yolu paylaşan diğer ilaçların farmakokinetiğinde değişikliğe neden olabilir (*bkz.* Kontrendikasyonlar ve özel kullanım uyarıları ve önlemleri),.

CYP2D6'yu içeren etkileşimler

Ritonavir sitokrom P450 izoform CYP3A'nın güçlü bir inhibitörüdür. Ritonavir aynı zamanda CYP2D6'yu baskılamakta ve CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 ve glukuronozil tranferazı indüklemektedir. Fosamprenavir ritonavire göre daha zayıf bir CYP3A4 inhibitörüdür.

Kontrendikasyonları içeren etkileşimler (*bkz.* Kontrendikasyonlar)

Ritonavirle kombinasyon halindeki fosamprenavir, sitokrom CYP3A4 enziminin substratları olan, dar terapötik aralığa sahip tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır. Bu ilaçların birlikte uygulanması örneğin kalp aritmileri (örneğin astemizol, terfenadin, sisaprid, pimozid), hipotansiyon (örneğin alfa blokör alfuzosin), uzun süreli sedasyon, solunum depresyonu (örneğin triazolam, midazolam), periferik vazospazm ya da iskemi (örneğin ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin ve metilergonovin) gibi ciddi ve / veya yaşamı tehdit edici advers olaylara yol açabilir.

Ritonavir CYP2D6'nın inhibitörüdür. Ritonavirle kombinasyon halinde fosamprenavir, CYP2D6 flekainid ve propafenon ile eşzamanlı kullanılmamalıdır.

Rifampisin, amprenavirin plazma Eğri Altı Alan (EAA) düzeyini yaklaşık %82 oranında düşürmektedir. Diğer proteaz inhibitörlerine ilişkin bilgilere dayanarak TELZİR ve ritonavirin rifampisinle birlikte verilmesinin de amprenavir plazma konsantrasyonlarında büyük artışa yol açması beklenmektedir.

Diğer etkileşimler, kullanım için önlemler

Antiretroviral ajanlar:

Non-nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri:

Efavirenz: efavirenzin (günde bir kez 600 mg), günde bir kez TELZİR ve ritonavir rejimiyle (fosamprenavir günde bir kez 1400 mg ve ritonavir günde bir kez 200 mg) birlikte verilmesi, plazma amprenavir EAA değerini %13 ve C_{min} seviyesini %36 oranında azaltmıştır. Ritonavir dozunun günde bir kez 300 mg düzeyine yükseltilmesiyle amprenavir plazma konsantrasyonu korunmuştur. Efavirenz (günde bir kez 600 mg) günde iki kez TELZİR ve ritonavir rejimiyle (fosamprenavir günde iki kez 700 mg ve ritonavir günde iki kez 100 mg), amprenavir plazma konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik meydana gelmemiştir.

Nevirapin: TELZİR (günde 2 kez 700 mg) ve ritonavir (günde 2 kez 100 mg), nevirapin (günde 2 kez 200 mg) ile birlikte verildiğinde amprenavirin C_{maks} 'ında değişiklik olmamakla birlikte EAA'sı ve C_{min} 'i sırasıyla % 11 ve % 19 oranında azalmıştır. Nevirapinin EAA, C_{maks} ve C_{min} 'i sırasıyla % 14, % 13, % 22 oranında artmıştır. Bu nedenle nevirapin, TELZİR (günde 2 kez 700 mg) ve ritonavir (günde 2 kez 100 mg) ile birlikte verilirse doz ayarlaması gerekli değildir. TELZİR ve ritonavirin günde bir kez verilmesi ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

Delavirdin: Amprenavir ile birlikte kullanıldığında delavirdinin EAA, C_{maks} ve C_{min} 'i sırasıyla % 61, % 47, % 88 oranında artmıştır. Amprenavirin EAA, C_{maks} ve C_{min} 'i sırasıyla % 130, % 40, % 125 oranında artmıştır. Delavirdin konsantrasyonunun fazla miktarda düşmesi nedeniyle fosamprenavir ile delavirdin'in eşzamanlı kullanımı önerilmez.

Nükleozid / Nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri:

TELZİR ile birlikte aşağıdaki antiretroviral ajanlar uygulandığında doz ayarlamasına gerek yoktur: zidovudin, didanosin, stavudin, lamivudin, abakavir ve tenofovir.

Proteaz İnhibitörleri:

Diğer proteaz inhibitörleriyle kombinasyon halinde TELZİR ve ritonavir kullanımına yönelik doz önerileri yapılamamaktadır. Mevcut etkileşim verileri aşağıdaki bölümlerde verilmektedir.

Lopinavir / ritonavir: TELZİR / ritonavirle (700 mg / 100 mg iki hafta boyunca günde iki kez) birlikte lopinavir / ritonavir kombinasyonu (400 mg / 100 mg 2 hafta boyunca günde iki kez) verildiğinde lopinavirin C_{maks} , EAA ve C_{min} seviyeleri sırasıyla %30, %37 ve %52 oranlarında artış göstermektedir. Amprenavirin C_{maks} , EAA ve C_{min} düzeyleri sırasıyla %58, %63 ve %65 oranlarında azalmaktadır.

TELZİR ile (1400 mg iki hafta boyunca günde iki sefer) birlikte lopinavir / ritonavir (533 mg / 133 mg iki hafta boyunca günde iki sefer) verildiğinde (lopinavir / ritonavir 400 mg / 100 mg iki hafta boyunca günde iki sefer uygulandığında gözlenen değerlere kıyasla) lopinavirin C_{maks} , EAA ve C_{min} seviyelerinde değişim görülmemiştir. Amprenavirin C_{maks} , EAA ve C_{min} seviyeleri, TELZİR / ritonavir 700 / 100 mg iki hafta boyunca günde iki kez ile elde edilen değerlere kıyasla, sırasıyla %13, %26 ve %42 oranlarında düşüş sergilemiştir. Bu kombinasyonun güvenilirlik ve etkililik açısından uygun dozları henüz belirlenmemiştir.

Indinavir: Eşzamanlı olarak indinavir (800 mg günde üç kez, aç karna) alan hastalara 2 hafta boyunca amprenavir (750 ve 800 mg günde üç kez) verilmiştir, amprenavir kararlı durum C_{maks} , EAA ve C_{min} seviyeleri sırasıyla %18, %33 ve %25 oranlarında artış göstermiştir. Geçmiş verilerle karşılaştırıldığında indinavir kararlı durum C_{maks} , EAA ve C_{min} seviyeleri sırasıyla %22, %38 ve %27 oranlarında düşmüştür.

Sakinavir: Eşzamanlı olarak sakinavir (800 mg günde üç kez, tok karna) kullanan hastalara 2 hafta boyunca amprenavir (750 ya da 800 mg günde üç kez) uygulanmıştır, amprenavir kararlı durum C_{maks} , EAA ve C_{min} seviyeleri sırasıyla %37, %32 ve %14 oranlarında azalmıştır. Geçmiş verilerle karşılaştırıldığında, sakinavir kararlı durum C_{maks} , EAA ve C_{min} seviyeleri sırasıyla %21 oranında artmış ve %19 ve %48 oranlarında azalma göstermiştir.

Nelfinavir: Eşzamanlı olarak nelfinavir (750 mg günde üç kez, tok karnına) kullanan hastalara 2 hafta boyunca amprenavir (750 ya da 800 mg günde üç kez) verilmiştir, amprenavir kararlı durum C_{maks} ve C_{min} seviyeleri sırasıyla %14 oranında azalmış ve %189 oranında artmıştır. Geçmiş verilerle karşılaştırıldığında nelfinavir kararlı durum C_{maks} , EAA ve C_{min} seviyeleri sırasıyla %12, %15 ve %14 oranlarında artmıştır.

Atazanavir: Fosamprenavir (günde 2 kez 700 mg) ve ritonavirin (günde 2 kez 100 mg) atazanavir (günde bir kez 300 mg) ile 10 gün birlikte uygulanmasının amprenavirin kararlı durum plazma farmakokinetiği üzerinde etkisi yoktur. Atazanavir (günde 1 kez 300 mg) ve ritonavirden (günde bir kez 100 mg) beraber kullanımından elde edilen değerlere göre atazanavir ile saptanan plazma EAA(0- τ) %22 azalmış, C_{maks} %24 azalmış ve C_t değişmeden kalmıştır.

İntegraz İnhibitörleri:

Raltegravir: Sağlıklı gönüllülerde günde 2 kez fosamprenavir 1400 mg ve günde 2 kez raltegravir 400 mg birlikte uygulanması amprenavir (C_{min} %33 azalır) ve raltegravirin (C_{min} %68 azalır) plazma konsantrasyonlarının (açlık değerleri) azalması ile sonuçlanmıştır. Fosamprenavirin (ritonavir olmadan) raltegravir ile birlikte uygulanması, olası sub-terapötik

amprenavir plazma konsantrasyonları ile sonuçlanabileceği için, önerilmemektedir (Uyarılar ve Önlemlere bakınız).

Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg günde 2 kez ve raltegravir 400 mg günde 2 kez birlikte uygulandığında amprenavir C_{min} değerinde %19-33 ve raltegravir C_{min} değerinde %36-54 azalma gözlenmiştir. Fosamprenavir/ritonavir 1400/100 mg günde 1 kez ve raltegravir 400 mg günde 2 kez birlikte uygulandığında amprenavir C_{min} değerinde %17-50 ve raltegravir C_{min} değerinde %25-41 azalma gözlenmiştir. Bu azalmaların klinik önemi bilinmemektedir.

CCR5-reseptör antagonistleri:

Maravirok: Fosamprenavir 700 mg ve ritonavir 100 mg (günde iki kez), maravirok 300 mg (günde iki kez) ile birlikte uygulandığında amprenavir C_{12h} değerinde %36'lık bir düşüş ve fosamprenavir 1400 mg ve ritonavir 100 mg (günde bir kez), maravirok 300 mg (günde bir kez) ile uygulandığında amprenavir C_{24h} değerinde %15'lik bir düşüş gözlenmiştir. Klinik çalışmalar fosamprenavir/ritonavir ile maravirok arasında ve diğer güçlendirilmiş PI'lar ile günde iki kez maravirok 150 mg arasında benzer etkililik göstermiştir. Fosamprenavir/ritonavir ile bir arada uygulandığında maravirok maruziyetleri yaklaşık 2 kat artmaktadır. Fosamprenavir/ritonavir, maravirok ile eşzamanlı uygulanacaksa, önerilen maravirok dozu günde iki kez 150 mg'dır. Ritonavir ile bir arada uygulanacak fosamprenavir için doz ayarlaması gerekmez.

Anti-hepatit C tıbbi ürünleri:

Telaprevir: Fosamprenavir ile ritonavir ve telaprevirin eşzamanlı uygulanması sonucunda gerek amprenavirin gerekse telaprevirin kararlı durum maruziyetinde azalma olur. Etkileşimin mekanizması bilinmemektedir. Fosamprenavir ile ritonavir ve telaprevir eşzamanlı uygulanması önerilmez.

Antibiyotikler / Antifungaller

Klaritromisin: ritonavir, klaritromisinin plazma konsantrasyonlarını artırmaktadır. Böbrek bozukluğu olan hastalara fosamprenavir ve ritonavirle birlikte verildiğinde klaritromisin dozunda bir azaltma yapılması düşünülmelidir.

Eritromisin: eritromisinle birlikte fosamprenavir kullanımı için bir farmakokinetik çalışma yapılmamış olmakla birlikte, birlikte uygulanmaları halinde her iki tıbbi ürünün plazma düzeylerinde artış görülebilir.

Ketokonazol / İtrakonazol: hem amprenavir hem de ritonavir ketokonazolün plazma konsantrasyonlarını artırmaktadır ve itrakonazol konsantrasyonlarını da artırmaları beklenmektedir. Yüksek dozda ketokonazol ve itrakonazol (> 200 mg/gün), risk / fayda oranı değerlendirilmeden ve ketokonazol ile itrakonazole bağlı advers olaylara yönelik daha yoğun takip yapılmadan fosamprenavir ve ritonavirle birlikte kullanılmamalıdır.

Rifampisin: rifampisin güçlü bir CYP3A4 indükleyicisidir. Amprenavirle birlikte uygulanması amprenavirin C_{min} ve EAA seviyelerinde sırasıyla %92 ve %82 oranında bir azalmaya neden olmuştur. Rifampisin, fosamprenavir / ritonavir kombinasyonu ile birlikte verilmemelidir (*bkz.* Kontrendikasyonlar).

Rifabutin: amprenavirin rifabutinle birlikte uygulanması, rifabutin plazma konsantrasyonlarında (EAA) %200 oranında bir artışa ve rifabutin ile ilişkili advers olaylarda artışa neden olmuştur. Ritonavirin birlikte uygulanması durumunda rifabutin konsantrasyonlarında daha da büyük bir artış meydana gelebileceği için birlikte uygulandığında

rifabutin dozunda en az %75 oranında bir azaltma yapılması önerilmektedir. Dozun daha da fazla azaltılması gerekebilir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Diğer tıbbi ürünler

Antasitler: Tek doz olarak 1400 mg alınan fosamprenavir, 30 ml antasit süspansiyonu dozuyla (2.75 gram alüminyum hidroksit ve 1.8 gram magnezyum hidroksite eşdeğer) birlikte uygulandığında, amprenavirin EAA ve C_{maks} seviyeleri sırasıyla %18 ve %35 oranında azalırken C_{min} (C12) seviyesi %14 oranında artış göstermiştir. Birlikte uygulanması halinde ilgili tıbbi ürünlerden hiçbiri için doz ayarlaması yapılması gerekli değildir.

Histamin H_2 reseptör antagonisti: histamin H_2 reseptör agonistleriyle (örneğin ranitidin ve simetidin) birlikte kullanıldığında amprenavirin serum düzeyi azalabilir. Ranitidinin (300 mg tek doz) fosamprenavir ile (1400 mg tek doz) birlikte verilmesi, plazma amprenavir EAA seviyesini %30 ve C_{maks} seviyesini %51 oranında azaltmıştır. Fakat amprenavir C_{min} (C12) seviyesinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Birlikte verilmesi durumunda ilgili tıbbi ürünler için doz ayarlamasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

Proton pompası inhibitörleri: 14 gün boyunca, esomeprazol (günde bir kez 20 mg) ritonavir (günde iki kez 100 mg) ve fosamprenavir (günde iki kez 700 mg) kombinasyonu ile birlikte uygulandığında amprenavirin plazma EAA, C_{maks} veya C_{min} da ve esomeprazolün plazma EAA ve C_{maks} 'ında değişiklik olmamıştır, esomeprazol t_{maks} 'ta 1 saatlik gecikme olmuştur. Birlikte uygulandıklarında bu medikal ürünler için doz ayarlamasına gerek yoktur.

Amiodaron, kinidin, lidokain (sistemik yoldan), trisiklik antidepresanlar ve varfarin (INR takibi) gibi ciddi ya da yaşamı tehdit edici advers olaylara neden olabilen bazı maddeler için plazma konsantrasyonu takibi yapılabilir. Bu tıbbi ürünler için fosamprenavir ve ritonavirle yapılacak eşzamanlı kullanımda oluşan güvenlilik sorunu olasılığını konsantrasyon takibiyle azaltmak mümkündür.

Aşağıda sıralanan ilaçlar, eşzamanlı kullanılmaları halinde ritonavirle kombinasyon halinde fosamprenavir ile etkileşime girebilecek CYP3A4 substratlarına, inhibitörlerine ya da indükleyicilerine örneklerdir. Bu liste eksiksiz değildir. Bu potansiyel etkileşimlerin klinik açıdan önemi bilinmemektedir ve henüz araştırılmamıştır. Bu nedenle TELZİR ve ritonavirle birlikte kullanılmaları halinde hastaların toksisite yönünden takip edilmeleri gerekmektedir.

Antikonvülsan ilaçlar: Enzim indükleyicileri olarak bilinen diğer antikonvülsan ajanların (fenobarbital, karbamazepin) birlikte verilmesi (henüz çalışılmamakla birlikte) amprenavir plazma konsantrasyonlarında azalmaya yol açabilir.

Fenitoin: Fosamprenavir (günde iki kez 700 mg) + ritonavir (günde iki kez 100 mg) fenitoinle (günde iki kez 300 mg) eş zamanlı olarak verildiğinde amprenavirin EAA ve C_{min} değeri sırasıyla %20 ve %19 oranında artmış, C_{maks} değeri aynı kalmıştır. Fenitoinin EAA, C_{maks} ve C_{min} değerleri sırasıyla %22, %20 ve %29 oranında azalmıştır. Dolayısıyla, fosamprenavir + ritonavir fenitoinle birlikte verildiğinde, fosamprenavir + ritonavir dozaj rejiminde herhangi bir değişiklik yapılması gerekmemektedir. Ancak fenitoinin plazma konsantrasyonlarının izlenmesi ve fenitoin dozunun gerektiği şekilde artırılması önerilmektedir. Fosamprenavir + ritonavir günde bir kez rejimi incelenmemiştir.

Benzodiazepinler: alprazolam, klorazepat, diazepam, flurazepam, triazolam ve midazolam'ın serum konsantrasyonları yükselebileceği için aktivitelerinde artış olabilir (bkz. Kontrendikasyonlar).

Kalsiyum kanal blokörleri: amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin ve verapamilin serum konsantrasyonları artabilir ve buna bağlı aktivite ve toksisitelerinde artış görülebilir.

Deksametazon: CYP3A4'ü indükleyebilir ve amprenavirin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.

Fosfodiesteraz (PDE5) inhibitörleri: ritonavir ve diğer proteaz inhibitörleri için mevcut verilere dayanarak PDE5 inhibitörlerinin (ör. sildenafil, vardenafil, tadalafil) plazma konsantrasyonlarının, fosamprenavir ve ritonavirle birlikte verilmesi halinde önemli ölçüde artması beklenmektedir ve PDE5 inhibitörleri bağlantılı advers olaylarda artışa neden olabilir. Birlikte kullanılmaları tavsiye edilmemektedir (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Flutikazon propiyonat (ritonavir ile etkileşim): bir klinik çalışmada sağlıklı gönüllülerde 7 gün süreyle günde 2 kez ritonavir 100 mg kapsülleri ve 200 mikrogram intranasal flutikazon propiyonat (günde 1 kez) uygulandığında, intrinsik kortizol seviyeleri yaklaşık % 86 oranında düşerken flutikazon propiyonatın plazma seviyeleri belirgin olarak artmıştır. Flutikazon propiyonatın ağız yolundan inhalasyon şeklinde verildiğinde daha şiddetli sistemik etki riskinin olması beklenmektedir.

Ritonavir ve inhalasyon yoluyla veya intranasal yolla uygulanan flutikazon propiyonat kullanan hastalarda Cushing sendromu ve adrenal süpresyon dahil sistemik kortikosteroid etkileri bildirilmiştir; bu etki P450 3A yolağı aracılığı ile metabolize olan diğer kortikosteroidler için de beklenir (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Bu nedenle, hastaya sağladığı yarar kortikosteroidlerin sistemik advers etkilerinden daha önemli değilse flutikazon propiyonat ve ritonavirin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Halofantrin: Fosamprenavir ve ritonavir ile birlikte uygulandığında halofantrinin plazma konsantrasyonu artabilir ve kardiyak aritmi gibi halofantrin ile bağlantılı advers etkilerin görülmesine neden olabilir. Birlikte kullanılmaları önerilmemektedir (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri: lovastatin ve simvastatin gibi metabolizma için CYP3A4'e yüksek düzeyde bağımlı olan HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin, TELZİR ve ritonavirle birlikte verilmeleri durumunda plazma konsantrasyonlarının önemli ölçüde artması beklenmektedir. HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin artmış konsantrasyonları rabdomiyoliz dahil miyopatiye neden olabileceğinden, bu tıbbi ürünlerin fosamprenavir ve ritonavirle kombine edilmemesi önerilmektedir.

Atorvastatin (10 mg 4 gün boyunca günde bir kez) fosamprenavir / ritonavirle (700 mg / 100 mg iki hafta boyunca günde iki kez) birlikte verildiğinde atorvastatinin C_{maks} , EAA ve C_{min} düzeyleri sırasıyla %184, %153 ve %73 oranlarında artış göstermiştir. Amprenavirin C_{maks} , EAA ve C_{min} düzeylerinde değişim meydana gelmemiştir.

Fosamprenavir ve ritonavirle birlikte kullanıldığında 20 mg/günü aşmayan atorvastatin dozları uygulanmalı ve atorvastatin toksisitesine yönelik dikkatli takip yapılmalıdır. Pravastatin ve fluvastatinin metabolizması CYP3A4'e bağımlı değildir ve proteaz inhibitörleriyle etkileşim göstermesi beklenmemektedir. Bir HMG-CoA redüktaz inhibitörüyle tedavi endikasyonu olduğunda pravastatin ya da fluvastatin kullanılması tavsiye edilmektedir (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

İmmünoşüpresanlar: Fosamprenavir ve ritonavirle birlikte uygulandığında siklosporin, rapamisin ve takrolimusun plazma konsantrasyonlarında artış görülebilir. Bu nedenle plazma seviyeleri sabitleşene dek terapötik konsantrasyon takibinin sık yapılması tavsiye edilmektedir.

Metadon: 14 gün süreyle günde iki kez fosamprenavir 700 mg ve ritonavir 100 mg ile eş zamanlı olarak günde bir kez (≤ 200 mg) metadon uygulaması aktif (R-) metadon enantiyomeri EAA (0- τ) ve C_{maks} değerlerini sırasıyla %18 ve %21 oranında azaltmıştır. R-metadonun bağlanmayan fraksiyonu 2 saatte (%8.5'e karşı %12.4) ve 6 saatte (%9.3'e karşı %11.5) ancak plazmaya bağlanmayan R-metadon (aktif) konsantrasyonları 2 ve 6 saat sonra anlamlı şekilde değişiklik göstermemiştir. Önceki karşılaştırmalar baz alındığında, metadonun plazma amprenavir farmakokinetik parametrelerini değiştirmedeği görülmektedir. Bu veriler baz alındığında, fosamprenavir + ritonavir metadonla eş zamanlı olarak uygulandığında herhangi bir doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Paroksetin: TELZİR ve ritonavir ile birlikte uygulandığında paroksetinin plazma konsantrasyonu belirgin olarak azalabilir. Paroksetinin doz ayarlaması klinik etkiye (tolere edebilme ve etkililik) göre yapılmalıdır.

Steroidler: Günde 2 kez 700 mg TELZİR + 100 mg ritonavirin günde 1 kez Brevinor (etinil estradiol (EE) 0.035 mg/norethisterone (NE) 0.5 mg) ile birlikte uygulanması plazma EE EAA (0- τ) ve C_{maks} seviyelerini sırasıyla % 37 ve % 28 oranında ve plazma NE EAA(0- τ), C_{maks} ve C_T seviyelerini sırasıyla % 34, %38 ve % 26 oranında azaltır. Brevinavir ile birlikte uygulandığında amprenavirin plazmada kararlı durum farmakokinetik (PK) parametreleri belirgin şekilde etkilenmemiştir; ancak sadece TELZİR / ritonavir uygulanan kadın gönüllülerden elde edilen eski verilere kıyasla, ritonavir EAA(0- τ) ve C_{maks} 'ı sırasıyla % 45 ve % 63 yükselmiştir. Azalan hormonal kontraseptif maruziyetine ilave olarak, TELZİR'in ritonavir ve Brevinor ile birlikte uygulanması bazı sağlıklı gönüllülerde hepatik transaminaz seviyelerinde klinik olarak anlamlı artışlarla sonuçlanmaktadır. Bu nedenle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların hormonal olmayan alternatif doğum kontrol yöntemleri kullanmaları önerilmektedir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

St John's Wort: *St John's Wort (Hypericum perforatum-Sarı kantaron)* preparatının eşzamanlı olarak kullanılması halinde amprenavirin serum seviyesi azalabilir. (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon

Veri yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kadınlar üzerinde yapılan çalışmalar yetersizdir, buna ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fötal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Fosamprenavir, ritonavir ve oral kontraseptifler birlikte uygulandığında hepatik transaminaz yükselmesi riskinde artış ve hormonal seviyelerde değişiklik olabileceğinden çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların hormonal olmayan alternatif doğum kontrol yöntemlerini kullanması tavsiye edilmektedir (*bkz.* Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Fosamprenavir kullanmakta olan kadınlar uygun bir kontrasepsiyon (hormonal olmayan) uygulayarak gebelikten korunmalıdır.

TELZİR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Fosamprenavir, ritonavir ve oral kontraseptifler birlikte uygulandığında hepatik transaminaz yükselmesi riskinde artış ve hormonal seviyelerde değişiklik olabileceğinden çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların hormonal olmayan alternatif doğum kontrol yöntemlerini kullanması tavsiye edilmektedir (*bkz.* Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Gebelik dönemi

Gebe sıçanlar ve tavşanlarda embriyo-fötal gelişim üzerine majör etkileri yoktur. TELZİR ile yapılan klinik çalışmalarda hastaların maruziyetine kıyasla, bu çalışmalarda amprenavirin sistemik plazma maruziyeti (EAA) yakın (sıçanlarda) veya düşüktür (tavşanlarda). Tavşanlardaki düşük maruziyet dikkate alındığında TELZİR'in potansiyel gelişimsel toksisitesi tam olarak tespit edilmemiştir.

TELZİR gebelik sırasında ancak potansiyel faydalar, fötusa yönelik olası riskten fazla ise kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

HIV virüsünün anne sütüne geçme olasılığı nedeniyle çocukların emzirilmesi kontrendikedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Tek başına ya da ritonavirle kombinasyon halindeki TELZİR'in araba ve makine kullanma üzerindeki etkisine ilişkin herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bununla birlikte, TELZİR sersemlik, baş dönmesi ve yorgunluk gibi istenmeyen etkilere neden olabileceğinden beceri gerektiren işler yapılırken dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Ritonavirle kombinasyon halindeki TELZİR'in güvenliliği, çeşitli başka antiretroviral ilaçlarla kombinasyon halinde, yetişkinler üzerinde (n=534) kontrollü klinik çalışmalarda incelenmiştir. En sık bildirilen istenmeyen etkiler (tedavi edilen yetişkinlerin > %5'inde) gastrointestinal olaylar (bulantı, ishal, karın ağrısı ve kusma) ve baş ağrısıdır. TELZİR / ritonavir kombinasyon tedavilerinde istenmeyen etkilerin çoğu hafif ile orta derece arası şiddete sahip, erken başlangıçlı ve nadiren tedaviyi kısıtlayıcı niteliktedir. Bu olayların çoğunda, bu etkilerin TELZİR / ritonavir kombinasyonuna mı, HIV enfeksiyonunun tedavisinde birlikte kullanılan tedavilere mi, yoksa hastalık sürecine mi bağlı oldukları açık değildir.

Advers olaylar MedDRA sistemine, organ sınıfına göre sıralanmıştır.

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir: Çok yaygın $\geq 1/10$, Yaygın $\geq 1/100$ ve $< 1/10$, Yaygın olmayan ≥ 1.000 ve $< 1/100$, Seyrek $\geq 1/10.000$ ve $< 1/1.000$, Çok seyrek $\leq 1/10.000$, Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıda sıralanan istenmeyen etkilerin büyük çoğunluğu erişkinlerle yapılan iki büyük çaplı klinik çalışmadan elde edilmiştir. Çalışma ilaçlarıyla ilişkili olarak en sık görülen, en az orta

şiddette olan (derece 2 ve üstü) ve fosamprenavir/ritonavir kombinasyonlarıyla tedavi edilen hastaların en az %2'sinde görülen istenmeyen etkiler dahil edilmiştir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperkolesterolemi

Yaygın: Hipertrigliseridemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, oral parestezi, sersemlik hali

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Miyokard enfarktüsü

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: İshal, bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Seyrek: Stevens Johnson sendromu

Yaygın olmayan: Anjiyoödem

Tedavi sırasında pruritle birlikte veya pruritsiz eritematöz veya makülopapular kütanöz erupsiyonlar görülebilir. Genellikle deri döküntüsü fosamprenavir/ritonavir kombinasyonu tedavisinin kesilmesine gerek kalmaksızın spontane olarak iyileşmektedir. Şiddetli deri döküntüsü veya sistemik veya mukozal belirtilerin eşlik ettiği hafif ila orta şiddetli deri döküntüsü halinde Fosamprenavir/ritonavir tedavisine kesinlikle son verilmelidir. (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek taşı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk, halsizlik

Pediyatrik hastalar: Fosamprenavir ile ritonavirin pediyatrik hastalardaki güvenilirlik profili, yaşları 2 ila 18 arasında değişen, fosamprenavir ile ritonavir alan ve daha önce nükleozid revers transkriptaz inhibitör tedavisi görmüş HIV-1 ile enfekte 158 hasta üzerinde gerçekleştirilen iki çalışmadan (APV29005 ve APV20003) elde edilen birleştirilmiş güvenilirlik verileri ve 4 hafta ila <2 yaş arasında, fosamprenavir ile ritonavir alan ve daha önce nükleozid revers transkriptaz inhibitör tedavisi görmüş (bunların 5 tanesi, ritonavir ile birlikte veya ritonavir olmadan, yalnızca tek doz fosamprenavir almıştır) HIV-1 ile enfekte 59 hasta üzerinde gerçekleştirilen üçüncü bir çalışmadan (APV20002) elde edilen güvenilirlik verilerine dayanmaktadır (bkz. Klinik çalışmalar). Çocuklarda düşük dozda ritonavir olmadan fosamprenavirin güvenilirlik profili, APV29005 çalışmasındaki yaşları 2 ila 6 arasında değişen 20 hastayı içeren bir gruba dayanmaktadır.

Genel olarak, pediyatrik hastalarda ritonavir ile birlikte veya ritonavir olmadan fosamprenavirin güvenilirlik profilinin, erişkinlere ilişkin klinik çalışmalarda gözlemlenen profile benzer olduğu görülmüştür.

Başta tek başına fosamprenavir alan hastalarda olmak üzere, pediyatrik hastalar arasında kusma daha sık gözlemlenmiştir. Çoğu vakanın hafif şiddetli olduğu ancak kusmanın az sayıda hastada fosamprenavir tedavisinin kesilmesine neden olduğu görülmüştür.

Bazı hastalarda, bir proteaz inhibitörü içeren anti-retroviral rejim ile subkutanöz periferik yağlarda azalmayı da kapsayan yağın yeniden dağılımı, intra-abdominal yağ düzeyinde artış, meme hipertrofisi ve retroservikal yağ (buffalo hörgücü) birikimine ilişkin vakalar bildirilmiştir. Proteaz inhibitörleri içeren rejimlerde hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin direnci ve hipergliseminin de aralarında bulunduğu bazı metabolik anomaliler de bildirilmiştir. (bkz. *Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*)

Antiretroviral proteaz inhibitörleri alan hastalarda yeni başlayan diabetes mellitus, hiperglisemi veya mevcut diabetes mellitus'un alevlenmesi bildirilmiştir. (bkz. *Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*)

Özellikle nükleozid analogları ile ilişkili olarak, proteaz inhibitörleri ile CPK artışı, miyalji, miyozit ve seyrek vakalarda rabdomiyoliz, bildirilmiştir.

Antiretroviral proteaz inhibitörleri alan hemofili hastalarında, spontan kanamalarda artış bildirilmiştir. (bkz. *Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*)

Genel olarak, fosamprenavir tedavisi ile ilişkili olan, tedavi sırasında beklenebilecek klinik olarak anlamlı laboratuvar anomalileri transaminaz ve lipaz düzeylerinde artış, hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemidir.

Antiretroviral proteaz inhibitörleri kullanan hemofilik hastalarda kendiliğinden (spontan) kanama olgularında artış bildirilmiştir (bkz. *Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

TELZİR için bilinen bir antidot mevcut değildir. Amprenavirin periton diyalizi ya da hemoliz yoluyla uzaklaştırılıp uzaklaştırılmayacağı bilinmemektedir (bkz. *Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*). Doz aşımı olması halinde hasta toksisite belirtisi yönünden takip edilmeli (bkz. *İstenmeyen etkiler*) ve gerekirse standart destek tedavisi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Proteaz inhibitörleri
ATC kodu: J05A E07

Fosamprenavir kalsiyum amprenavirin ön ilacıdır. Amprenavirin fosfat esterinin mono kalsiyum tuzudur ve inorganik fosfat ile bağırsak epitelinden emilen aktif metabolit şekli amprenavire hidrolize olur. Amprenavir HIV proteazının yarışmalı bir inhibitörüdür. Viral proteazın viral replikasyon için gerekli olan öncü poliproteinlerine bağlanmasını bloke etmektedir. Fosamprenavirin *in vitro* ortamda antiviral aktivitesinin ya da enzim inhibisyon özelliklerinin hiç olmadığı veya olduğu çok az gösterilmiştir. Bu çalışmalarda fosamprenavir ile gözlenen inhibisyon etkisi eser miktardaki amprenavire bağlanmaktadır.

Etki mekanizması

Fosamprenavirin aktif kısmı olan amprenaviri oluşturabilmesi için *in vivo* olarak metabolize olması gereklidir. *In vivo* metabolizma yokluğunda, *in vitro* ortamda fosamprenavirin enzimatik ve antiviral testlerdeki aktivitesi ihmal edilebilir düzeydedir, bu nedenle benzer deneyler amprenavir kullanılarak gerçekleştirilir. Amprenavir HIV proteazın yarışmalı inhibitörüdür.

Viral proteazın viral replikasyon için gerekli olan öncü poliproteinlere ayrılma kabiliyetini bloke eder.

Amprenavir *in vitro* ortamda HIV-1 ve HIV-2 replikasyonunun güçlü ve selektif bir inhibitörüdür. Deneysel çalışmalarda didanozin, zidovudin, abakavir dahil nükleosid analogları ve proteaz inhibitörü sakinavir ile kombine edildiğinde *in vitro* ortamda sinerjik etki gösterdiği gözlenmiştir. Indinavir, ritonavir ve nelfinavir ile kombine edildiğinde aditif etkili olduğu gösterilmiştir.

Ritonavirin, TELZİR (fosamprenavir/ritonavir dozu günde 2 kez 700 mg/100 mg veya günde 1 kez 1400 mg/200 mg) ile birlikte uygulandığında fosamprenavir'in (günde 2 kez 1400 mg dozunda) tek başına uygulanmasıyla elde edilen değerlere kıyasla plazma amprenavir EAA değerini yaklaşık 2 kat, plazma $C_{t,ss}$ 'yi de 4-6 kat artırır.

In vitro direnç

Yapılan seri pasaj çalışmaları, proteaz mutasyonu I50V'nin *in vitro* ortamda amprenavir direncinin gelişimi için anahtar olduğunu göstermiştir, üçlü varyant I50V+M46I/L+I47V, amprenavire yanıt olarak IC_{50} 'de 10 kattan fazla artışla sonuçlanmıştır. Bu üçlü mutasyon direnci profili diğer proteaz inhibitörleri ile *in vitro* çalışmalar veya klinik düzenlemeler sırasında gözlenmemiştir. *In vitro* varyantlar amprenavire dirençlidir, sakinavir, indinavir ve nelfinavir'e duyarlılıkları devam etmektedir ancak ritonavire olan duyarlılıkları 3-5 kat azalmıştır. Üçlü mutant I50V+M46I/L+I47V, sakinavir varlığında *in vitro* ortamda pasajlar sırasında stabilitesini koruyamaz, I47V mutasyon kaybı ve sakinavir direncinin gelişmesi ile birlikte amprenavire olan duyarlılık geri gelir. Üçlü mutantın indinavir, nelfinavir ve ritonavirde yapılan pasajları ikili dirence neden olan ilave proteaz mutasyonları ile sonuçlanır. *In vitro* ortamda geçici olarak gözlenen mutasyon I84V amprenavir tedavisi sırasında nadir olarak seçilir. *In vitro* pasaj çalışmalarından elde edilen son ilave veriler proteaz mutasyonu I54M, V32I ve I47V de amprenavir tarafından seçildiğini göstermiştir.

In vivo direnç: daha önce proteaz inhibitörleri almamış olan hastalar

Klinik olarak amprenavirle gözlenen direnç profili diğer proteaz inhibitörlerinde gözlenenenden farklıdır. İlk *in vitro* deneylerle tutarlı olarak, tedavi sırasında amprenavir direncinin gelişimi birçok vakada I50V'nin mutasyonu ile ilişkilidir. Bununla birlikte *in vitro* pasaj çalışmalarında, amprenavirin klinik kullanımı sırasında da direnç gelişimi ile sonuçlanan 3 farklı mekanizma gözlenmiştir. Tedavi sırasında amprenavire karşı direnç gelişimi I50V veya I54L/M veya V32I + I47V, daha seyrek olarak da I84V mutasyonlarını kapsayabilir. Genetik örneklerin dördüne de eşlik eden sekonder mutasyonlar olabilir, özellikle M46I/L, ve amprenavire olan duyarlılığı azalmış olan bazılarında ritonavire karşı çapraz direnç olan fakat indinavir, nelfinavir ve sakinavire olan duyarlılığı değişmemiş virüsler oluşturur.

Aşağıdaki tablo, amprenavir ile tedavi edilen hastalarda amprenavire karşı gelişen düşük fenotipik duyarlılıkla ilişkili mutasyonları özetlemektedir.

Amprenavir içeren tedavide edinilen, amprenavire olan fenotipik duyarlılığın azaldığını gösteren proteaz mutasyonları						
I50V	veya	I54L/M	veya	I84V	veya	V32I ile I47V

Daha önce tedavi görmemiş hastalarda, fosamprenavir /ritonavir kombinasyonu ve nelfinavir alanlar kadar, ritonavir olmaksızın TELZİR alan hastalar arasında PI ve Nükleozid Ters

Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI) komponentlerine karşı direnç meydana gelmesi hakkında belirgin farklılıklar gözlenmiştir.

Amprenavir veya ritonavir direncinin gelişmesi ile ilişkili primer ve sekonder PRO mutasyonlarının fosamprenavir/ritonavir seleksiyonu ile ilgisini gösteren bir kanıt yoktur.

Karşıt olarak, APV30002 viral popülasyonu için, primer PRO mutasyonları D30N ve/veya L90M olan ve nelfinavir ile tedavi gören hastaların nelfinavir ile ilişkili olan direnç oranı % 31'dir (17/54). Primer yada sekonder PRO mutasyonlarının ($p<0.001$) seleksiyonuna bağlı olarak tedavi grupları arasında belirgin farklılık vardır.

Nelfinavir ile tedavi edilen hastalara (31/54, %57) kıyasla fosamprenavir /ritonavir ile tedavi edilen hastalarda (4/32, %13) ortaya çıkan tedavi NRTI direnci belirgin olarak daha seyrek görülmüştür ($p<0.001$).

Amprenavir direnci ile ilişkili olan ve tedavi sırasında ortaya çıkan proteaz mutasyonlarının (PRO mutasyonları) insidansı, ritonavir olmaksızın sadece günde 2 kez fosamprenavir alanlara (%17) kıyasla günde 1 kez fosamprenavir /ritonavir alanlarda belirgin olarak daha düşüktür.

Tedaviyle ortaya çıkan NRTI direnci, sadece fosamprenavir ile tedavi edilen hastalara kıyasla fosamprenavir /ritonavir ile tedavi edilenlerde belirgin olarak daha seyrek (sırasıyla 16/29 (%55), 4/32 (%13)).

Düşük doz ritonavir ile desteklenen fosamprenavir alan, daha önce ART tedavi görmemiş hastalarda proteaz mutasyon seleksiyonu gözlemlenmediği halde, fosamprenavirin mutasyon seleksiyonuna yol açması durumunda, seçilen mutasyonların amprenavir tarafından seçilenlerle (I50V veya I54L/M veya V32I+/-I47V veya I84V) tutarlı olması beklenmektedir.

Günümüze dek, ART tedavisi görmemiş hastalarda düşük dozda ritonavir desteği olmadan fosamprenavir uygulanan hastalarda aşağıdaki mutasyonlar gözlemlenmiştir: I54L/M, V32I+I47V ve M46I.

Amprenavir ve ters transkriptaz inhibitörleri arasında, enzim hedefleri farklı olduğu için çapraz direnç oluşması beklenmez.

Dirençli virüsün hızla ortaya çıkması yüzünden TELZİR'in monoterapi şeklinde kullanımı tavsiye edilmez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Oral uygulamayı takiben fosamprenavir sistemik dolaşıma ulaşmadan önce neredeyse tamamen amprenavir ve organik olmayan fosfata hidrolize edilmektedir. Fosamprenavirin amprenavire dönüştürülme işleminin öncelikli olarak bağırsak epitelinde gerçekleştiği düşünülmektedir.

Amprenavir metabolizması, CYP3A4'ün inhibisyonuyla ritonavir tarafından inhibe edilir, bunun sonucunda amprenavirin plazma konsantrasyonları artar.

Fosamprenavir ve ritonavirin birlikte uygulanmasını takiben amprenavirin farmakokinetik özellikleri sağlıklı erişkin bireylerde ve HIV-enfeksiyonlu hastalarda değerlendirilmiş ve bu iki grup arasında önemli bir farka rastlanmamıştır.

İlacın alımını kolaylaştırmak ve tedavi uyuncuna yardımcı olmak amacıyla, TELZİR oral süspansiyonun çocuklarda ve adolesanlarda yemeklerle birlikte alınması önerilir. Bu popülasyona yönelik doz önerilerinde TELZİR oral süspansiyonun yemeklerle birlikte alındığı pediyatrik çalışmalar esas alınmış, dolayısıyla gözlenen gıda etkisi de dikkate alınmıştır (bkz. *Pozoloji ve uygulama şekli*).

Emilim:

Günde bir kez 1400 mg fosamprenavir ve günde bir kez ritonavir 200 mg'ın çoklu doz oral uygulamasını takiben amprenavir, doz uygulamasından yaklaşık 2 (0.8-5.0) (t_{maks}) saat sonra ortaya çıkan, 7.24 (6.32-8.28) düzeyinde geometrik ortalama (%95 Güven Aralığı) kararlı durum maksimum plazma amprenavir konsantrasyonuyla hızlı bir şekilde emilmektedir. Kararlı durum plazma amprenavir çukur konsantrasyonunun geometrik ortalaması (C_{min}) 1.45 (1.16-1.81) mikrogram/ml ve $EAA_{24,ss}$ 69.4 (59.7-80.8) saat.mikrogram/ml olarak bulunmuştur.

Günde iki kez fosamprenavir 700 mg ve günde iki kez ritonavir 100 mg'ın çoklu doz oral uygulamasını takiben amprenavir, doz uygulamasından yaklaşık 1.5 (0.75-5.0) (t_{maks}) saat sonra ortaya çıkan, 6.08 (5.38-6.68) düzeyinde geometrik ortalama (%95 Güven Aralığı) kararlı durum maksimum plazma amprenavir konsantrasyonuyla hızlı bir şekilde emilmektedir. Kararlı durum plazma amprenavir çukur konsantrasyonunun geometrik ortalaması (C_{min}) 2.12 (1.77-2.54) mikrogram /ml ve $EAA_{24,ss}$ 79.2 (69.0-90.6) saat.mikrogram /ml olarak bulunmuştur.

Fosamprenavir tablet ve oral süspansiyon formülasyonlarının her ikisi de aç karnına verilerek, dengeli plazma amprenavir EAA_{∞} değeri sağlanır ve Fosamprenavir oral süspansiyon formülasyonu, oral tablet formülasyonuna kıyasla % 14 daha fazla plazma amprenavir C_{maks} 'ı sağlar.

Fosamprenavirin insanlardaki mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir.

Fosamprenavir oral tablet formunun (1400 mg) açlık durumunda alınmasına kıyasla, yağ oranı yüksek bir yiyeceklerle birlikte alınması plazma amprenavir farmakokinetiğini değiştirmemiştir. TELZİR aç veya tok karnına alınabilir.

Dağılım:

Fosamprenavir uygulamasını takiben amprenavirin görünür dağılım hacmi yaklaşık 430 litredir (70 kg vücut ağırlığı varsayımıyla 6 l/kg) ve bu da amprenavirin sistemik dolaşımın ötesinde dokulara serbest bir şekilde nüfuz etmesiyle büyük bir dağılım hacmi olduğunu göstermektedir. TELZİR ritonavirle birlikte uygulandığında, büyük bir olasılıkla amprenavir biyoyararlanımındaki artışa bağlı olarak yaklaşık %40 oranında azalmaktadır.

Amprenavir yaklaşık %90 oranında proteine bağlanmaktadır. Alfa₁ asit glikoprotein (AAG) ve albümine bağlanmakla birlikte AAG için daha yüksek bir afiniteye sahiptir.

Biyotransformasyon:

Fosamprenavir ağızdan alımını takiben bağırsak epitelinden emilirken hızlı bir şekilde ve neredeyse tamamen amprenavir ve organik olmayan fosfata hidrolize olmaktadır. Amprenavir ağırlıklı olarak karaciğer tarafından metabolize edilmekte ve %1'den küçük bir bölümü değişmeden idrar yoluyla atılmaktadır. Öncelikli metabolizma yolu sitokrom P450 3A4 enzimi üzerindedir. Amprenavir metabolizması, CYP3A4'ün baskılanması üzerinden ritonavir tarafından inhibe edilmekte ve bunun neticesinde amprenavirin plazma konsantrasyonları

artmaktadır. Amprenavir'in yaptığı CYP3A4 inhibisyonu daha zayıftır. Bu nedenden ötürü CYP3A4 indükleyicileri, inhibitörleri ya da substratları olan ilaçların, TELZİR ve ritonavirle birlikte uygulandıklarında dikkatli bir şekilde kullanılmaları gerekmektedir (bkz. Kontrendikasyonlar ve Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Eliminasyon:

Fosamprenavir'in uygulanmasını takiben amprenavirin yarılanma ömrü 7.7 saattir. Amprenavirin plazma yarılanma ömrü, ritonavirle birlikte uygulandığında artmaktadır. Amprenavirin öncelikli eliminasyon yolu karaciğer metabolizması üzerindedir ve %1'den az bir kısmı değişmeden idrar yoluyla atılmaktadır. Metabolitler ve değişmemiş amprenavir, uygulanan amprenavir dozunun idrarda yaklaşık %14'ünü ve dışkıda yaklaşık %75'ini teşkil etmektedir.

Pediyatrik hastalar

APV20002 ve APV29005 sayılı pediyatrik çalışmalara 163 kişi katılmıştır. Doğrulanmış virolojik başarısızlık görülen 20 kişinin 5'inde ilaç duyarlılığında tedavi kaynaklı azalma tespit edilmiştir. 5 kişinin tamamı fosamprenavir/ritonavir almıştır ve bunların 4'ü daha önce tedavi görmüştür. Beş kişinin 3'ünden alınan virüste amprenavire karşı azalan duyarlılık gözlenirken 5 kişinin 2'sinde ise NRTI'lara karşı edinilmiş azalan duyarlılık saptanmıştır. Başlangıçtaki virolojik başarısızlıkta, iki kişide amprenavir direnci ile ilişkili viral mutasyonlar görülmüştür.

Farmakokinetik Etki

Tablo 1. Erişkinlerde geometrik ortalama (%95 Güven Aralığı (CI)) kararlı durum plazma amprenavir farmakokinetik parametreleri

Rejim	C _{maks} (mikrogram/ mL)	T _{maks} (saat)*	AUC ₂₄ (mikrogram• sa/mL)	C _{min} (mikrogram/ mL)
Günde iki kez 1400 mg fosamprenavir	4,82 (4,06-5,72)	1,3 (0,8-4,0)	33,0 (27,6-39,2)	0,35 (0,27-0,46)
Günde bir kez 1400 mg fosamprenavir + günde bir kez 200 mg ritonavir	7,24 (6,32-8,28)	2,1 (0,8-5,0)	69,4 (59,7-80,8)	1,45 (1,16-1,81)
Günde bir kez 1400 mg fosamprenavir + günde bir kez 100 mg ritonavir	7,93 (7,25-8,68)	1,5 (0,75-5,0)	66,4 (61,1-72,1)	0,86 (0,74-1,01)
Günde iki kez 700 mg fosamprenavir + günde bir kez 100 mg ritonavir	6,08 (5,38-6,86)	1,5 (0,75-5,0)	79,2 (69,0-90,6)	2,12 (1,77-2,54)

* Gösterilen veriler ortanca değerlerdir (aralık).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik hastalar:

Ritonavirle kombinasyon halinde fosamprenavirin farmakokinetiği 65 yaşın üzerindeki hastalarda araştırılmamıştır. Yaşlı hastaları tedavi ederken olası karaciğer, böbrek ya da kalp fonksiyon bozuklukları, eşzamanlı hastalık ya da başka ilaç tedavileri dikkate alınmalıdır.

Böbrek bozukluğu:

Böbrek bozukluğu olan hastalar özel olarak araştırılmamıştır. Amprenavirin ve ritonavirin eliminasyonunda böbrekler öncelikli yol değildir. Ritonavirin de böbrekten eliminasyonu ihmal edilebilir düzeydedir; bu nedenden ötürü böbrek bozukluğunun amprenavir ve ritonavir eliminasyonu üzerindeki etkisinin asgari düzeyde olması beklenir, dolayısıyla böbrek bozukluğunda TELZİR / ritonavir kombinasyonu için doz ayarlaması gerekli bulunmamıştır.

Karaciğer bozukluğu:

Fosamprenavir insanlarda amprenavire dönüştürülmektedir. Amprenavir ve ritonavirin temel eliminasyon yolu karaciğer metabolizmasıdır.

Plazma amprenavir farmakokinetiği bir tekrarlı doz çalışmasında karaciğer yetmezliği olan ve fosamprenavir ile birlikte ritonavir alan HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda normal karaciğer fonksiyonlarına sahip eş kontrol gönüllülerine kıyasla değerlendirilmiştir.

Hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru 5-6) olan gönüllülerde standart fosamprenavir + ritonavir 700 mg / 100 mg günde iki kez dozunu alan ve karaciğer fonksiyonları normal olan gönüllülere kıyasla daha yüksek plazma amprenavir C_{maks} değeri, (%17) daha yüksek plazma amprenavir EAA değeri (%22) ve benzer C_t değerleri baz alındığında günde iki kez fosamprenavir 700 mg dozu ve azaltılmış sıklıkla verilen günde bir kez 100 mg ritonavir dozu önerilmektedir.

Orta dereceli karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh skoru 7-9) gönüllülerde günde iki kez Fosamprenavir 450 mg şeklindeki azaltılmış doz ve azaltılmış sıklıkla verilen günde bir kez 100 mg ritonavir dozu önerilmektedir. Her ne kadar fosamprenavir 450 mg günde iki kez + ritonavir 100 mg günde bir kez dozunun %35 daha düşük plazma total amprenavir C_t değerlerine neden olacağı tahmin edilse de, plazmaya bağlanmayan amprenavir C_t değerlerinin standart fosamprenavir + ritonavir 700 mg / 100 mg günde iki kez dozunu alan ve karaciğer fonksiyonları normal olan gönüllülerde elde edilen verilere kıyasla yaklaşık %67 daha yüksek olacağı tahmin edilmektedir.

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde fosamprenavir 700 mg günde bir kez + ritonavir 100 mg günde bir kez rejimi standart fosamprenavir + ritonavir 700 mg / 100 mg günde iki kez dozunu alan ve karaciğer fonksiyonları normal olan gönüllülere kıyasla %24 daha düşük plazma amprenavir C_{avg} değerine, %65 daha düşük C_t değerine ve ortalama %42 daha düşük plazmaya bağlanmayan C_t değerine neden olmuştur. Dolayısıyla orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda fosamprenavir tablet rejimi fosamprenavir + ritonavir 700 mg / 100 mg günde iki kez dozunu alan ve karaciğer fonksiyonları normal olan gönüllülere benzer plazma amprenavir farmakokinetiğinin elde edilmesini sağlayamamıştır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh skoru 10-13) gönüllülerde günde iki kez azaltılmış doz olarak fosamprenavir 300 mg ile birlikte azaltılmış sıklıkla verilen günde bir kez 100 mg ritonavir, standart fosamprenavir + ritonavir 700 mg / günde iki kez 100 mg dozunu alan ve karaciğer fonksiyonları normal olan gönüllülere kıyasla plazma amprenavir C_{maks} değerinde %19 azalma, AUC (0- τ)değerinde %23 azalma ve C_t değerinde %38 azalma sağlamıştır, ancak bağlanmamış plazma amprenavir C_t değerleri benzerdir. Ritonavirle dozlam sıklığı azaltıldığı halde, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda standart fosamprenavir + ritonavir 700 mg / günde iki kez 100 mg dozunu alan ve karaciğer fonksiyonları normal olan gönüllülere kıyasla %64 daha yüksek ritonavir C_{maks} değeri, 540 daha yüksek C_{avg} değeri ve %38 daha yüksek ritonavir C_t değeri gözlenmiştir.

Alternatif olarak, ağır karaciğer yetmezliği olan erişkinlerde (Child-Pugh skoru: 10-15) fosamprenavir dikkatli şekilde uygulanmalı ve ritonavir olmadan günde iki kez 350 mg'lık düşük fosamprenavir dozu kullanılmalıdır.

Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması için fosamprenavir oral süspansiyon kullanılmalıdır.

Klinik çalışmalar:

Daha önce antiretroviral almamış hastalarda, 48 haftalık çalışmada bir gruba abakavir ve lamivudin içeren rejimin (günde 2 kez) bir bölümü olarak düşük dozda ritonavir ile kombine edilerek günde 1 kez verilen TELZİR, diğer gruba abakavir/lamivudin ile kombine edilerek nelfinavir verilmiş ve benzer etkinlik bulunmuştur. ITT (Rebound veya Kesme = başarısızlık (RD=F)) analizlerinin, 48. haftasında, nelfinavir alan hastaların % 68'ine (her protokol analizi için %91) kıyasla TELZİR/ritonavir alan hastaların %69'unun (protokol başına analizlerin %95) plazma HIV-1 RNA'ları 400 kopya/ml'nin altındadır. Viral yükleri <400 kopya/ml olan hastaların büyük çoğunluğunun viral yükleri 50 kopya/ml'ye de inmiştir. Bu oran TELZİR /ritonavir alan grubun % 55'ine karşılık nelfinavir alan grupta % 53'tür. Bütün analizlerde, HIV-1 RNA'nın 48. haftada 400 kopya/ml'nin altında olması temel alınırsa fosamprenavir /ritonavir rejimi nelfinavirden aşağı değildir.

TELZİR/ritonavir ile tedavi gören gruba (%4) kıyasla, virolojik yanıtızlık nedeniyle erken safhalarda tedavisi kesilen hastaların sayısı nelfinavir grubunda (%15) belirgin olarak daha fazladır. Daha sonraki grupta bulunan yanıtız hastalarda amprenavir veya ritonavire karşı direnç gelişimi de dahil primer veya sekonder proteaz direnci mutasyonlarının herhangi birinin varlığının kanıtı yoktur. Bu durum primer veya sekonder proteaz mutasyonu insidansı yüksek (%56) olan nelfinavir grubu ile terstir.

Birlikte uygulanan NRTI'ye (abakavir, lamivudin) karşı gelişen direnç ile ilişkili mutasyonların edinilme sıklığı TELZİR/ritonavir ile tedavi edilen hastalarda düşüktür ve nelfinavir ile tedavi edilenlerde belirgin olarak daha sıktır (sırasıyla 4/32 (%13) ve 31/54 (%57) (p<0.001)).

Direnç gelişmemesi ve diğer PI'lere karşı herhangi bir çapraz direncin olmaması, TELZİR/ritonavir içeren tedaviye yanıtızlığın PI içeren diğer bir tedavi şeklinin duyarlılığına veya yanıtına etkisi olmadığını göstermektedir.

Daha önce proteaz inhibitörü almış hastalarda günde 1 kez (1400mg/200mg) veya günde 2 kez TELZİR (700mg/100mg) düşük dozlarda ritonavir ile verilmiş ve 24. haftada lopinavir/ritonavirin sabit doz kombinasyonuna (günde 2 kez 400mg/100mg) kıyasla eşit etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. İki tedavi grubu da aktif ters transkriptaz inhibitörleri almıştır. Bu çalışmadaki tüm hastalar önceden proteaz inhibitörü almış ve tedavileri başarısız olmuştur.

Her tedavi grubunda viral baskılama izlenmiştir. Bu baskılamada 24 haftalık çalışma dönemi boyunca plazma HIV-1 RNA viral yükü için ortalama eğrinin altında kalan alan eksi başlangıç durumu şeklinde ölçüldü (OEAAEB) ölçüldü. OEAAEB yanıtlarına göre TELZİR/ritonavir rejimlerinin ikisi de lopinavir/ritonavir rejiminden daha aşağı değildir, ortalama değerler günde 1 kez TELZİR/ritonavir için (log₁₀ kopya/ml) -1.48, günde 2 kez TELZİR/ritonavir için -1.50 ve lopinavir/ritonavir için de -1.66'dır.

Pediyatrik hastalar:

Pediyatrik hastalarda ritonavirle birlikte fosamprenavirin güvenliliği, ritonavirle birlikte fosamprenavir ve zeminde nükleozid revers transkriptaz inhibitör tedavisi alan, HIV-1 ile enfekte olmuş, 2 ila 18 yaş arası 158 deneği kapsayan iki çalışmadan (APV29005 [Hafta 24 verileri] ve APV20003 [nihai veriler, Hafta 168]) ve ritonavirle birlikte fosamprenavir ve başlangıç noktasında nükleozid revers transkriptaz inhibitör tedavisi alan HIV-1 ile enfekte olmuş 4 hafta ila <2 yaş arası 59 deneği (bunlardan 5'i ritonavir ile ya da ritonavir olmadan yalnızca tek doz fosamprenavir olmuşlardır) içeren 3. bir çalışmadan edinilen birleşik güvenlik verilerine dayanmaktadır (bakınız klinik çalışmalar). Düşük doz ritonavir olmaksızın fosamprenavirin çocuklardaki güvenlik profili APV29005 çalışmasından 2 ila 6 yaş arası 20 hastalık bir kohorta dayanmaktadır. APV29005 ve APV20002 çalışmalarının 48. hafta verileri yeni güvenlik endişeleri gündeme getirmemiştir.

Genelde beraberinde ritonavir olsun ya da olmasın fosamprenavirin pediyatrik hastalardaki güvenlik profili erişkinlerde yapılan klinik çalışmalardaki güvenliliği ile karşılaştırılabilir. Kusma pediyatrik hastalarda özellikle de fosamprenaviri tek başına alanlarda daha sık gözlenmiştir. Çoğu olgu hafiftir ancak az sayıda hastada kusma fosamprenavir tedavisinin sonlandırılmasına neden olmaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Uzun dönem karsinojenite çalışmalarında fosamprenavir 104 haftaya kadar, oral yolla 250, 400 veya 600 mg/kg/gün dozunda farelere ve 300, 825 veya 2250 mg/kg/gün dozunda da sıçanlara uygulanmıştır. Bu dozlardaki maruziyet, günde 1 kez 1.400 mg TELZİR + günde 1 kez 200 mg ritonavir verilen insanlarda gözlenen maruziyetin 0.2 - 0.3 katı (fare) ve 0.3 - 0.7 katıdır (sıçan). Bu karsinojenite çalışmalarında maruziyet, günde 2 kez 700 mg TELZİR + günde 2 kez 100 mg ritonavir verilen insanlarda gözlenen maruziyetin 0.1 - 0.3 katı (fare) ve 0.3 - 0.6 katıdır (sıçan). Erkek farelerde tüm dozlarda hepatoselüler adenomlar ve hepatoselüler karsinomlarda artış, erkek sıçanlarda tüm dozlar için, dişi sıçanlarda da 835 ve 2250 mg/kg/gün dozları için hepatoselüler adenomlarda ve tiroid foliküler hücre adenomlarında artış görülmüştür. Rodentlerdeki hepatoselüler bulguların insanlar için belirleyici olup olmadığı şüphelidir ancak klinik çalışmalardan veya pazar kullanımından bu bulguların klinik anlam taşıyıp taşımadığını gösteren kanıtlar elde edilememiştir. Fosamprenavir ile yapılan tekrarlı doz çalışmalarının etkileri, sıçanlarda tiroid neoplazmalarına predispozisyona neden olan ancak insanlarda predispozisyona neden olmayan enzimin indüksiyonuyla uyumludur. Ayrıca sadece sıçanlarda 825 ve 2250 mg/kg/gün dozlarında interstisyel hücre hiperplazisinde artış ve 2250 mg/kg/gün dozunda da uterus endometriyal adenosarkoma insidansında artışa neden olmuştur. Dişi sıçanlarda, endometriyal bulguların insidansı aynı zamanda yapılan kontroller boyunca hafifçe artış göstermiştir ancak bu artış normal sınırlar içindedir. Sıçanlardaki endometriyal adenosarkoma bulgularının insanlar için belirleyiciliği şüphelidir ancak klinik çalışmalardan ve pazar kullanımından bu bulguların klinik anlam taşıyıp taşımadığını gösteren kanıtlar elde edilememiştir.

Yapılan *in vitro* ve *in vivo* seri analizlere göre fosamprenavir mutajenik veya genotoksik değildir. Bu analizler, bakteriyel ters mutasyon (Ames), fare lenfoma, sıçan mikrotükleus ve insan lenfositlerinde kromozom aberasyon testini içerir.

Preklinik toksisite çalışmalarında, fosamprenavir hayvanlarda gastrointestinal intolerans ve karaciğerde de hedef organ toksisitesine yol açar. Köpekte fosamprenavirin tüm tekrar dozları boyunca tükürük salgısı, kusma ve fekal değişim (yumuşak-sulu dışkı) meydana gelirken, birçok hayvanda dehidratasyon ve elektrolit kaybına neden olur. Karaciğer toksisitesi sıçan ve köpeklerin her ikisinde de görülür ve karaciğer ile ilişkili serum enzimlerinde, karaciğer

ağırlığında ve hepatosit nekrozunu içeren mikroskobik bulgulardaki artışa bağlı meydana gelir. Söz konusu karaciğer toksisitesi AST, ALT ve alkalen fosfataz aktivitesi gibi serum kimyasal testleri yapılan hastalarda takip ve tespit edilebilir. Bununla birlikte insanlarda karaciğer etkileri genellikle hastalar aynı zamanda Hepatit B ve/veya C ile koenfeksiyona bağlanmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hipromeloz, titanyum dioksit (E171), triasetin, kırmızı demir oksit (E172), mikrokristalize selüloz, kroscarmeloz sodyum, povidon K30, magnezyum stearat, kolloidal silikon dioksit.

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

60 x 700 miligram film kaplı tablet, çocuk emniyet kapağı olan, Yüksek Dansiteli Polietilen (HDPE) şişelerde bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Adresi: Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza
B Blok 34394 1.Levent/İstanbul
Tel. no: 212 – 339 44 00
Fax. no: 212 – 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

11.05.2006 – 120/03

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

11.05.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ