

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TELZİR 700 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Fosamprenavir

Her bir film kaplı tablet, yaklaşık 600 mg amprenavire eşdeğer 700 mg fosamprenavir (853,21 mg fosamprenavir kalsiyum olarak) içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Düşük doz ritonavir ile kombinasyon halinde TELZİR, diğer antiretroviral ajanlarla birlikte kullanılmak üzere, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü Tip 1 (HIV-1) ile enfekte erişkinlerin, adolesanların ve 6 yaş ve üzeri çocukların tedavisinde endikedir.

Önceden orta derecede antiretroviral tedavi deneyimi olan hastalarda, düşük doz ritonavir ile kombinasyon halindeki TELZİR'in lopinavir/ritonavir kadar etkili olduğu gösterilmemiştir. Çocuklarda veya adolesanlarda karşılaştırmalı çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

Yoğun tedavi deneyimi olan hastalarda TELZİR'in düşük doz ritonavir ile kombinasyon halinde kullanımı yeterli düzeyde çalışılmamıştır.

Önceden proteaz inhibitörü (PI) deneyimi olan hastalarda TELZİR seçiminde viral direnç testi ve tedavi öyküsü esas alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

TELZİR, sadece düşük doz ritonavir ile birlikte amprenavirin farmakokinetik güçlendiricisi olarak ve diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle kombinasyon halinde verilmelidir. Dolayısıyla, TELZİR ile tedaviye başlanmadan önce ritonavirin Kısa Ürün Bilgisine başvurulmalıdır.

Tedavi, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Fosamprenavir, amprenavirin ön ilacıdır ve amprenavir içeren diğer tıbbi ürünlerle bir arada uygulanmamalıdır.

Önerilen doz rejimine tam olarak uymanın önemi tüm hastalara vurgulanmalıdır.

Ritonavir ile birlikte TELZİR'in aşağıda ayrıntılı bir biçimde tarif edilen önerilen dozları aşıldığı takdirde dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

**Yetişkinler:**

Önerilen doz, günde 2 kez 700 mg TELZİR ile günde 2 kez 100 mg ritonavir şeklindedir.

**Uygulama şekli:**

TELZİR, oral yolla uygulanır.

TELZİR, yiyeceklerle birlikte veya tek başına kullanılabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

**Karaciğer yetmezliği:**

Hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru: 5-6) olan erişkinlerde önerilen doz, günde iki kez 700 mg fosamprenavir ve günde **bir kez** 100 mg ritonavir şeklindedir.

Orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru: 7-9) olan erişkinlerde önerilen doz, günde iki kez 450 mg TELZİR ve günde **bir kez** 100 mg ritonavir şeklindedir. Bu doz ayarlaması bir klinik çalışma ile değerlendirilmemiştir ve verilerden hesaplanarak elde edilmiştir (bkz. Bölüm 5.2). Tablet formülasyonu kullanarak bu fosamprenavir dozunun sağlanması mümkün değildir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru: 10-15) olan erişkinlerde TELZİR kullanılırken dikkatli olunmalı ve günde iki kez 300 mg fosamprenavir ve günde **bir kez** 100 mg ritonavir şeklindeki düşük doz verilmelidir.

Hastalar arası değişkenliğin artması nedeniyle, karaciğer bozukluğu olan yetişkinlerde doz ayarlaması yapılsa bile, amprenavir ve/veya ritonavir plazma konsantrasyonları, karaciğer fonksiyonu normal olan hastalar ile karşılaştırıldığında, bazı hastalarda beklenenden daha yüksek veya düşük olabilmektedir (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle, güvenilirlik ve virolojik yanıtın yakından takibi gereklidir.

Karaciğer yetmezliği olan çocuklarda ve adolesanlarda yapılmış olan bir klinik çalışma mevcut olmadığı için bu yaş gruplarında önerilen bir doz bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

6 yaşından büyük çocuklarda:

En az 39 kg olmaları ve tableti bütün halinde yutabilmeleri halinde, çocuklarda ve adolesanlarda günde iki kez TELZİR 700 mg ve günde iki kez ritonavir 100 mg dozları kullanılabilir.

#### 6 yaşından küçük çocuklarda:

Farmakokinetik, güvenlik ve antiviral yanıt hakkındaki verilerin yetersiz olması nedeniyle, 6 yaşın altındaki çocuklarda ritonavir ile birlikte TELZİR kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

#### **Geriyatrik popülasyon (65 yaş üzeri):**

Ritonavir ile kombinasyon halindeki fosamprenavirin farmakokinetiği 65 yaş üstü hastalarda incelenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle, bu hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Fosamprenavir, amprenavir veya ritonavir ya da bu tıbbi ürünlerin yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).

TELZİR; sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) substratları olan, dar terapötik aralığa sahip tıbbi ürünler (örneğin; alfuzosin, astemizol, amiodaron, bepridil, dihidroergotamin, ergotamin, terfenadin, sisaprid, pimizid, ketiapin, kinidin, oral midazolam (parenteral uygulanan midazolam uyarıları için bkz. Bölüm 4.5), oral triazolam, pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için kullanılan sildenafil (erektil disfonksiyon tedavisinde sildenafil kullanımı için bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5)) ile birlikte kullanılmalıdır.

Bir antipsikotik tıbbi ürün olan lurasidon ve fosamprenavir/ritonavirin (FPV/RTV) birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

Paritaprevir ve fosamprenavir/ritonavirin (FPV/RTV) birlikte kullanımı, paritaprevir maruziyetinin beklenen artışı ve bu artışın büyüklüğünü değerlendiren klinik veri eksikliğinden dolayı, kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

TELZİR'in simvastatin veya lovastatin ile bir arada kullanımı, lovastatin ve simvastatin plazma konsantrasyonlarında rabdomyoliz dahil miyopati riskinin artmasına neden olabilen artış nedeniyle, kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

Ritonavirle kombinasyon halinde TELZİR, CYP2D6 metabolizmasına yüksek derecede bağımlı olan dar terapötik aralığa sahip (örneğin, flekainid ve propafenon) tıbbi ürünler ile birlikte kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Düşük doz ritonavirle kombinasyon halinde TELZİR rifampisinle birlikte kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

TELZİR, plazma konsantrasyonunun düşmesi ve amprenavirin klinik etkisinin azalması riski nedeniyle, sarı kantaron (St John's bitkisi) içeren bitkisel ilaçlar ile birlikte kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Hastaların, TELZİR tedavisinin 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, bir sülfonamid kısmı içermektedir. Sülfonamid sınıfına mensup tıbbi ürünler ile fosamprenavir arasında çapraz duyarlılık potansiyeli olup olmadığı bilinmemektedir. TELZİR'in pivotal çalışmalarında, ritonavir ile birlikte fosamprenavir kullanan ve sülfonamid alerjisi

öyküsü olan hastalarda, sülfonamid alerjisi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, döküntü riskinde artışa yönelik bir kanıt bulunmamıştır. Yine de TELZİR, sülfonamid alerjisi öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Günde iki kere 700 mg TELZİR ile günde iki kere 100 mg'dan daha fazla ritonavir dozlarının birlikte uygulanması klinik olarak değerlendirilmemiştir. Ritonavirin daha yüksek dozlarının kullanımı kombinasyonun güvenlilik profilini değiştirebilir ve bu şekilde kullanımı tavsiye edilmemektedir.

#### Karaciğer bozukluğu:

TELZİR ve ritonavir; hafif dereceli, orta dereceli ya da şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatli ve düşük dozlarda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Kombinasyon antiretroviral tedavisi gören kronik hepatit B veya C hastaları, şiddetli ve ölümcül olabilen hepatik advers reaksiyonlar bakımından artmış risk altındadır. Eş zamanlı olarak hepatit B veya C için antiviral tedavi söz konusuysa, ilgili tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgilerine bakılmalıdır.

Kronik aktif hepatit dahil olmak üzere, önceden mevcut karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kombinasyon antiretroviral tedavi sırasında karaciğer fonksiyonu anomalileri daha sıktır ve bu hastalar standart uygulama doğrultusunda izlenmelidir. Bu hastalarda karaciğer hastalığının kötüleştiği yönünde bir bulgu söz konusu olursa tedaviye ara verilmesi veya tedavinin durdurulması düşünülmelidir.

#### Tıbbi ürünler – etkileşimler:

TELZİR'in, halofantrin veya sistemik lidokain ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

#### *Eretil disfonksiyon tedavisinde kullanılan PDE5 inhibitörleri:*

TELZİR'in, PDE5 inhibitörleri (örneğin; sildenafil, tadalafil, vardenafil) ile eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5). TELZİR'in düşük doz ritonavir ve bu tıbbi ürünler ile birlikte kullanımı, bu ürünlerin konsantrasyonlarını önemli oranda yükseltebilir ve hipotansiyon, görme değişiklikleri ve priapizm gibi PDE5 inhibitörleri ile ilişkili advers olaylara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.5). Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan sildenafil ile birlikte TELZİR ve düşük doz ritonavir kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

TELZİR ve ritonavir ile birlikte uygulandığında rifabutin dozajında en az %75'lik bir azaltım önerilir. Dozun daha da azaltılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5).

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 önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Östrojen ve/veya progesteronun hormon replasman tedavisi olarak kullanıldığı durumlarda, östrojen ve progesteronun fosamprenavir ve ritonavirin ile birlikte uygulanması ile ilgili veri yoktur. Bu tedavilerin fosamprenavir ve ritonavirle birlikte uygulanmasının etkililiği ve güvenliliği tespit edilmemiştir.

Antikonvülsanlar (karbamazepin, fenobarbital) dikkatli kullanılmalıdır. Bu tıbbi ürünler ile birlikte kullanıldığında TELZİR, amprenavir plazma konsantrasyonundaki düşüş nedeni ile, daha az etkili olabilir (bkz. Bölüm 4.5).

TELZİR ile birlikte eş zamanlı olarak kullanıldıklarında, immunosüpresan tıbbi ürünlerin (siklosporin, takrolimus, rapamisin) terapötik konsantrasyonlarının takip edilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5)

TELZİR ile birlikte eş zamanlı olarak kullanıldıklarında, trisiklik antidepresan ilaçların (örneğin, desipramin ve nortriptilin) terapötik konsantrasyonlarının takip edilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5)

Varfarin veya diğer oral antikoagülanlar TELZİR ile birlikte uygulandıklarında, INR'nin (Uluslararası Normalize Edilmiş Oran) daha yoğun takip edilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

TELZİR'in, ritonavir ve flutikazon propiyonat veya CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer glukokortikoidlerle birlikte kullanımı, tedavinin olası yararı Cushing sendromu ve adrenal supresyon da dahil olmak üzere sistemik kortikosteroid etkilerinin riskinden fazla değilse, önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Fosamprenavir/ritonavirin, CYP3A ile metabolize edilen diğer antineoplastik ajanlar (örneğin; dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastin ve everolimus) ile birlikte kullanımı bu tıbbi ürünlerin konsantrasyonlarını ve dolayısıyla genellikle bu ürünlerle ilişkili advers olayların oluşma riskini yükseltebilir. Ayrıntılı bilgi için bu ilaçların ürün bilgilerine bakınız (bkz. Bölüm 4.5).

*Hepatit C virüsüne (HCV) doğrudan etkili antiviraller:*

CYP3A4 yoluyla metabolize edilen ya da CYP3A4'in indükleyicisi/inhibitörü olan hepatit C virüsüne doğrudan etkili antiviral ilaçlar (DAA) fosamprenavir/ritonavir ile birlikte uygulandığında, CYP3A4 enzim etkinliğinin inhibisyonu ya da indüksiyonu nedeniyle, ilaçların plazma konsantrasyonlarında değişme beklenmektedir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.5).

Döküntü/Deri reaksiyonları:

Hafif ya da orta dereceli döküntüsü olan hastaların çoğu TELZİR kullanmaya devam edebilir. Uygun antihistaminikler (örneğin, setirizin dihidroklorür) kaşıntıyı azaltabilir ve döküntünün geçme sürecini hızlandırabilir. Stevens-Johnson sendromu da dahil olmak üzere, ciddi ve yaşamı tehdit edici deri reaksiyonları klinik geliştirme programında yer alan kişilerin %1'inden azında bildirilmiştir. Ciddi döküntü durumunda ya da sistemik ya da mukozal semptomların eşlik ettiği orta yoğunlukta döküntü durumunda TELZİR kullanımı kalıcı olarak bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Hemofilik hastalar:

Proteaz inhibitörleriyle tedavi edilen A ve B tipi hemofili hastalarında, spontan cilt hematomları ve hemartrozları da dahil olmak üzere, artmış kanamalar hakkında raporlar bulunmaktadır. Bazı hastalarda faktör VIII uygulanmasına gerek duyulmuştur. Bildirilen vakaların yarısından çoğunda proteaz inhibitörleriyle tedaviye devam edilmiş ya da tedavi kesilmişse tekrar başlanmıştır. Etki mekanizması aydınlatılmamış olsa da bir sebep-sonuç ilişkisi olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle, hemofili hastalarının kanama artışı olasılığı konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir.

Kilo ve metabolizma ile ilgili parametreler:

Antiretroviral tedavi sırasında kiloda ve kandaki lipid ile glukoz seviyelerinde artış meydana gelebilir. Bu tür değişiklikler kısmen hastalığın kontrolü ve yaşam şekli ile bağlantılı olabilir. Kilo artışının herhangi bir özel tedavi ile ilişkili olduğuna dair güçlü bir kanıt olmamasına rağmen, bazı durumlarda tedavinin lipidler üzerinde etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Kan yağları ve

glukozun izlenmesi mevcut HIV tedavi kılavuzlarında tanımlandığı şekilde yapılır. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun şekilde tedavi edilmelidir.

#### Vücut yağında artış:

TELZİR de dahil olmak üzere, proteaz inhibitörleri kullanan hastalarda vücut yağında artış görülmüştür. Bu olayların mekanizması ve uzun dönem sonuçları henüz bilinmemektedir. Bir nedensel ilişkisi henüz belirlenmemiştir.

#### İmmün Reaktivasyon Sendromu:

Şiddetli immün yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalarda, kombinasyon antiretroviral tedavinin (KART) başlangıcında asemptomatik veya rezidüel fırsatçı patojenlere karşı yangı (enflamasyon) reaksiyonları meydana gelebilir ve ciddi klinik durumlara veya semptomlarda kötüleşmeye neden olabilir. Tipik olarak böyle reaksiyonlar, KART'nin ilk birkaç haftasında veya ayında gözlenmiştir. Cytomegalovirus retinitis, genel ve/veya fokal mikobakteri enfeksiyonları ve *Pneumocystis carinii* pnömonisi konu ile ilgili örneklerdir. Herhangi bir enflamasyon belirtisi gecikmeden değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır. İmmün reaktivasyon durumunda otoimmün bozuklukların (Graves hastalığı gibi) ortaya çıktığı da bildirilmiştir, ancak olayın başlangıcına kadar geçen süre farklılık göstermektedir ve tedavinin başlatılmasını takiben aylar sonra görülebilir.

#### Osteonekroz:

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

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

**Fosamprenavir ve ritonavir birlikte verildiğinde, ritonavir daha güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olduğundan, ritonavirin metabolik ilaç etkileşim profili baskın çıkabilir. Bu nedenle, ritonavir ve TELZİR tedavisine başlanmadan önce, ritonavirin tam reçetelendirme bilgisine başvurulmalıdır. Ritonavir ayrıca CYP2D6'yı da inhibe eder, fakat bu etki, CYP3A4'ye kıyasla, daha küçük boyuttadır. Ritonavir; CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 ve glukronosil transferazı indükler.**

Ek olarak, gerek fosamprenavirin aktif metaboliti amprenavir gerekse ritonavir primer olarak karaciğerde CYP3A4 tarafından metabolize olur. Dolayısıyla, bu metabolik yolağı paylaşan ya da CYP3A4 aktivitesini modifiye eden tıbbi ürünler amprenavir ve ritonavir farmakokinetiğinde değişikliğe yol açabilir. Benzer bir şekilde, fosamprenavirin ritonavir ile birlikte uygulanması, bu metabolik yolu paylaşan diğer ilaçların farmakokinetiğinde değişikliğe neden olabilir.

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerle yapılmıştır.

Aksi belirtilmediği sürece, aşağıda ayrıntıları verilen çalışmalar önerilen fosamprenavir/ritonavir dozajı (günde iki kez 700/100 mg) ile gerçekleştirilmiştir ve etkileşim, ilaçların 10 ila 21 gün süreyle uygulandığı durumlarda kararlı durumda değerlendirilmiştir.

<b>Terapötik Alana Göre İlaçlar</b>	<b>Etkileşim</b> <b>Geometrik ortalama</b> <b>değişiklik (%)</b>  <b>(Olası mekanizma)</b>	<b>Eş zamanlı uygulama ile ilgili öneri</b>
<b>ANTİRETROVİRAL TIBBİ ÜRÜNLER</b>		
<i>Nükleozit dışı ters transkriptaz inhibitörleri:</i>		
<b>Efavirenz</b> 600 mg, günde bir kez	Klinik olarak anlamlı herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.	Herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir.
<b>Nevirapin</b> 200 mg, günde iki kez	Klinik olarak anlamlı herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.	Herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir.
<b>Etravirin</b>  (Çalışma 8 hastayla yürütülmüştür.)	Amprenavir EAA ↑ %69 Amprenavir C <sub>min</sub> ↑ %77 Amprenavir C <sub>maks</sub> ↑ %62  Etravirin EAA ↔ <sup>a</sup> Etravirin C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> Etravirin C <sub>maks</sub> ↔ <sup>a</sup>  <sup>a</sup> Geçmiş kontrole dayalı karşılaştırma	TELZİR, doz azaltımı gerektirebilir (tablet formülasyonu kullanılarak bu yapılamaz).
<i>Nükleozit/Nükleotit ters transkriptaz inhibitörleri:</i>		
<b>Abakavir</b> <b>Lamivudin</b> <b>Zidovudin</b>  Çalışma amprenavir ile gerçekleştirilmiştir.  FPV/RTV ilaç etkileşimi çalışması yoktur.	Klinik olarak anlamlı herhangi bir etkileşim beklenmemektedir.	Herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir.
<b>Didanozin çiğneme tableti</b>  İlaç etkileşimi çalışması yoktur.	Klinik olarak anlamlı herhangi bir etkileşim beklenmemektedir.	Doz ayırma ya da dozaj ayarlaması gerekli değildir (bkz. Antasitler).
<b>Didanozin enterik kapsül</b>  İlaç etkileşimi çalışması yoktur.	Klinik olarak anlamlı herhangi bir etkileşim beklenmemektedir.	Herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir.
<b>Tenofovir disoproksil</b> 245 mg, günde bir kez	Klinik olarak anlamlı herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.	Herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir.
<i>Proteaz inhibitörleri:</i> Mevcut tedavi kılavuzlarına göre, proteaz inhibitörleri ile ikili tedavi genellikle önerilmemektedir.		

<p><b>Lopinavir/ritonavir</b> 400 mg/100 mg, günde iki kez</p> <p><b>Lopinavir/ritonavir</b> 533 mg/133 mg, günde iki kez</p> <p>(TELZİR 1400 mg, günde iki kez)</p>	<p>Lopinavir: <math>C_{maks} \uparrow \%30</math> Lopinavir: <math>EAA \uparrow \%37</math> Lopinavir: <math>C_{min} \uparrow \%52</math></p> <p>Amprenavir: <math>C_{maks} \downarrow \%58</math> Amprenavir: <math>EAA \downarrow \%63</math> Amprenavir: <math>C_{min} \downarrow \%65</math></p> <p>Lopinavir: <math>C_{maks} \leftrightarrow *</math> Lopinavir: <math>EAA \leftrightarrow *</math> Lopinavir: <math>C_{min} \leftrightarrow *</math> *Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg, günde iki kez ile karşılaştırıldığında.</p> <p>Amprenavir: <math>C_{maks} \downarrow \%13*</math> Amprenavir: <math>EAA \downarrow \%26*</math> Amprenavir: <math>C_{min} \downarrow \%42*</math> *fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg, günde iki kez ile karşılaştırıldığında.</p> <p>(karma CYP3A4 indüksiyonu/inhibisyonu, Pgp indüksiyonu)</p>	<p>Eş zamanlı kullanım önerilmemektedir.</p>
<p><b>Indinavir Sakuinavir</b></p> <p>İlaç etkileşimi çalışması yoktur.</p>		<p>Herhangi bir doz önerisinde bulunulamamaktadır.</p>
<p><b>Atazanavir</b></p> <p>300 mg, günde bir kez</p>	<p>Atazanavir: <math>C_{maks} \downarrow \%24*</math> Atazanavir: <math>EAA \downarrow \%22*</math> Atazanavir: <math>C_{min} \leftrightarrow *</math> *atazanavir/ ritonavir 300 mg/100 mg, günde bir kez ile karşılaştırıldığında.</p> <p>Amprenavir: <math>C_{maks} \leftrightarrow</math> Amprenavir: <math>EAA \leftrightarrow</math> Amprenavir: <math>C_{min} \leftrightarrow</math></p>	<p>Herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir.</p>



<i>İntegraz inhibitörleri</i>		
<p><b>Raltegravir</b></p> <p>400 mg, günde iki kez</p>	<p><u>Aç karnına</u></p> <p>Amprenavir :  <math>C_{maks} \downarrow \%14</math> (-%36; +%15)  <math>EAA \downarrow \%16</math> (-%36; +%8)  <math>C_{min} \downarrow \%19</math> (-%42; +%13)</p> <p>Raltegravir:  <math>C_{maks} \downarrow \%51</math> (-%75; -%3)  <math>EAA \downarrow \%55</math> (-%76; -%16)  <math>C_{min} \downarrow \%36</math> (-%57; -%3)</p> <p><u>Tok karnına</u></p> <p>Amprenavir:  <math>C_{maks} \downarrow \%25</math> (-%41; -%4)  <math>EAA \downarrow \%25</math> (-%42; -%3)  <math>C_{min} \downarrow \%33</math> (-%50; -%10)</p> <p>Raltegravir:  <math>C_{maks} \downarrow \%56</math> (-%70; -%34)  <math>EAA \downarrow \%54</math> (-%66; -%37)  <math>C_{min} \downarrow \%54</math> (-%74; -%18)</p>	<p>Eş zamanlı kullanım önerilmemektedir.  Gerek amprenavir gerekse raltegravir ile maruziyet ve <math>C_{min}</math> değerlerinde gözlenen anlamlı düşüşler (özellikle tok karnına), hastalarda virolojik başarısızlığa neden olabilir.</p>
<p><b>Dolutegravir</b></p> <p>50 mg, günde bir kez</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p><math>C_{maks} \downarrow \%24</math>  <math>EAA \downarrow \%35</math>  <math>C_{\tau} \downarrow \%49</math></p> <p>Amprenavir: <math>C_{maks} \leftrightarrow</math>  Amprenavir: <math>EAA \leftrightarrow</math>  Amprenavir: <math>C_{min} \leftrightarrow</math></p>	<p>Klinik verilerde gözlenen maruziyet-yanıt ilişkilerine dayalı olarak fosamprenavir veya dolutegravir için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir. İntegraz inhibitörüne dirençli hastalara bu kombinasyon verildiğinde dikkat gereklidir ve yakın takip önerilmektedir.</p>
<i>CCR5-reseptör antagonistleri</i>		
<p><b>Maravirok</b></p> <p>300 mg, günde iki kez</p>	<p>Maravirok: <math>AUC_{12} \uparrow 2,49</math>  Maravirok: <math>C_{maks} \uparrow 1,52</math>  Maravirok: <math>C_{12} \uparrow 4,74</math></p> <p>Amprenavir: <math>AUC_{12} \downarrow 0,65</math>  Amprenavir: <math>C_{maks} \downarrow 0,66</math>  Amprenavir: <math>C_{12} \downarrow 0,64</math></p> <p>Ritonavir <math>AUC_{12} \downarrow 0,66</math>  Ritonavir <math>C_{maks} \downarrow 0,61</math>  Ritonavir <math>C_{12} \leftrightarrow 0,86</math></p>	<p>Eş zamanlı kullanım önerilmemektedir. Amprenavir <math>C_{min}</math> değerinde gözlenen anlamlı düşüşler hastalarda virolojik başarısızlığa neden olabilir.</p>

*Anti-hepatit C virüsü tıbbi ürünleri*

<b>Simeprevir Daklatasvir</b>	Çalışılmamıştır. Diğer HIV proteaz inhibitörleri ve simeprevir veya daklatasvir ile yapılan çalışmaların sonuçları, fosamprenavir/ritonavir ile birlikte uygulanmasının CYP3A4 enzimi inhibisyonu sebebiyle simeprevir veya daklatasvir plazma maruziyetinin artışına yol açabileceğini düşündürmektedir.	Önerilmemektedir.
<b>Paritaprevir (ritonavir ve ombitasvir ile formüle edilmiş ve dasabuvir ile birlikte uygulanmıştır.)</b>	Çalışılmamıştır. Diğer HIV proteaz inhibitörleri ve paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir +/- dasabuvir ile yapılan çalışmaların sonuçları, fosamprenavir/ritonavir ile paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir +/- dasabuvir birlikte uygulamasının CYP3A4 enzimi inhibisyonu ve yüksek ritonavir dozu sebebiyle paritaprevir plazma maruziyetinin artışına yol açabileceğini düşündürmektedir.	Kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
<b>ANTIARİTMİKLER</b>		
<b>Amiodaron Bepridil Kinidin Flekainid Propafenon</b>	Amiodaron: ↑ beklenir Bepridil: ↑ beklenir Kinidin: ↑ beklenir  (FPV/RTV tarafından CYP3A4 inhibisyonu)  Flekainid: ↑ beklenir Propafenon: ↑ beklenir  (RTV tarafından CYP2D6 inhibisyonu)	Kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Kardiyak aritmi gibi ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici reaksiyon potansiyeli bulunmaktadır.

<b>ERGOT TÜREVLERİ</b>		
<b>Dihidroergotamin</b> <b>Ergotamin</b> <b>Ergonovin</b> <b>Metilergonovin</b>	Dihidroergotamin: ↑ beklenir Ergonovin: ↑ beklenir Ergotamin: ↑ beklenir Metilergonovin: ↑ beklenir  (FPV/RTV tarafından CYP3A4 inhibisyonu)	Kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Ekstremitte ve diğer dokularda iskemi ve periferik vasospazm ile karakterize akut ergot toksisitesi gibi, ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici reaksiyon potansiyeli bulunmaktadır.
<b>GASTROİNTESTİNAL MOTİLİTE AJANLARI</b>		
<b>Sisaprid</b>	Sisaprid: ↑ beklenir  (FPV/RTV tarafından CYP3A4 inhibisyonu)	Kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Kardiyak aritmi gibi ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici reaksiyon potansiyeli bulunmaktadır.
<b>ANTİHİSTAMİNİKLER (HİSTAMİN H1 RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ)</b>		
<b>Astemizol</b> <b>Terfenadin</b>	Astemizol: ↑ beklenir Terfenadin: ↑ beklenir  (FPV/RTV tarafından CYP3A4 inhibisyonu)	Kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Kardiyak aritmi gibi ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici reaksiyon potansiyeli bulunmaktadır.
<b>NÖROLEPTİK</b>		
<b>Pimozid</b>	Pimozid: ↑ beklenir  (FPV/RTV tarafından CYP3A4 inhibisyonu)	Kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Kardiyak aritmi gibi ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici reaksiyon potansiyeli bulunmaktadır.
<b>ANTİPSİKOTİKLER</b>		
<b>Ketiapin</b>	TELZİR tarafından CYP3A4 inhibisyonu nedeniyle ketiapin konsantrasyonlarının artması beklenir.	Ketiapine bağlı toksisiteyi artırabileceğinden, TELZİR ve ketiapinin birlikte kullanımı kontrendikedir. Ketiapinin plazma konsantrasyonlarında artış komaya yol açabilir.
<b>Lurasidon</b>  FPV/RTV etkileşim çalışması yapılmamıştır.	Lurasidon: ↑ beklenir  (CYP3A4 inhibisyonu)	Fosamprenavir/ritonavirin lurasidon ile birlikte kullanımı, lurasidon ile ilişkili ciddi ve/veya yaşamı tehdit edebilen reaksiyon potansiyeli nedeniyle, kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

<b>ENFEKSİYON</b>		
<i>Antibakteriyeller:</i>		
<b>Klaritromisin</b> Amprenavir ile gerçekleştirilen çalışma FPV/RTV ilaç etkileşim çalışmaları yoktur.	Klaritromisin: orta dereceli ↑ beklenir (CYP3A4 inhibisyonu)	Dikkatle kullanılmalıdır.
<b>Eritromisin</b> İlaç etkileşimi çalışması yoktur.	Eritromisin: ↑ beklenir (FPV/RTV tarafından CYP3A4 inhibisyonu)	Dikkatle kullanılmalıdır.
<i>Anti-mikobakteriyel:</i>		
<b>Rifabutin</b> 150 mg, gün aşırı	Rifabutin: C <sub>maks</sub> ↓ %14* Rifabutin: EAA(0-48) ↔*  25-O-desasetilrifabutin: C <sub>maks</sub> ↑ 6 kat* 25-O-desasetilrifabutin: EAA(0-48) ↑ 11 kat* * rifabutin 300 mg, günde bir kez ile karşılaştırıldığında  Geçmiş veriler ile karşılaştırıldığında amprenavir maruziyetinde değişiklik yoktur.  (Karma CYP3A4 induksiyonu/inhibisyonu)	25-O-desasetilrifabutin (aktif metabolit) artışı, potansiyel olarak başta üveit olmak üzere rifabutin ile ilişkili advers olaylara yol açabilir.  Standart rifabutin dozunda %75 azaltma (150 mg gün aşırı dozuna) önerilmektedir. Dozun daha da azaltılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).
<b>Rifampisin</b> 600 mg, günde bir kez  (Ritonavir olmadan amprenavir)  FPV/RTV ilaç etkileşim çalışmaları yoktur.	Amprenavir: EAA ↓ %82  Anlamlı ↓ APV beklenir  (Rifampisin tarafından CYP3A4 induksiyonu)	Kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3.)  Amprenavir EAA değerindeki azalma virolojik başarısızlık ve direnç gelişimi ile sonuçlanabilir. Diğer proteaz inhibitörlerinin dozunu ritonavir ile yükselterek maruziyetteki düşüşün üstesinden gelmeye yönelik denemelerde yüksek sıklıkta karaciğer reaksiyonları görülmüştür.

<i>Anti-fungaller:</i>		
<p><b>Ketokonazol</b> Dört gün süreyle günde bir kez 200 mg</p> <p><b>İtrakonazol</b> İlaç etkileşimi çalışması yok.</p>	<p>Ketokonazol: <math>C_{maks}</math> ↑ %25 Ketokonazol: EAA ↑ 2,69 kat</p> <p>Amprenavir: <math>C_{maks}</math> ↔ Amprenavir: EAA ↔ Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔</p> <p>İtrakonazol: ↑ beklenir (FPV/RTV tarafından CYP3A4 inhibisyonu)</p>	<p>Ketokonazol veya itrakonazolun yüksek dozları (&gt; 200 mg/gün) önerilmemektedir.</p>
<b>ANTASİTLER, HİSTAMİN H<sub>2</sub> RESEPTÖR ANTAGONİSTİ VE PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ</b>		
<p><b>30 ml'lık tek antasit süspansiyonu dozu (3,6 gram alüminyum hidroksit ve 1,8 gram magnezyum hidroksite karşılık gelir.)</b> (TELZİR 1400 mg tek doz)</p> <p><b>Ranitidin</b> 300 mg tek doz (TELZİR 1400 mg tek doz)</p> <p><b>Esomeprazol</b> 20 mg, günde bir kez</p>	<p>Amprenavir: <math>C_{maks}</math> ↓ %35 Amprenavir: EAA ↓ %18 Amprenavir: <math>C_{min}</math> (<math>C_{12h}</math>) ↔</p> <p>Amprenavir: <math>C_{maks}</math> ↓ %51 Amprenavir: EAA ↓ %30 Amprenavir: <math>C_{min}</math> (<math>C_{12h}</math>) ↔</p> <p>Amprenavir <math>C_{maks}</math> ↔ Amprenavir EAA ↔ Amprenavir <math>C_{min}</math> (<math>C_{12h}</math>) ↔</p> <p>(Gastrik pH değerinde artış)</p>	<p>Antasitlerle, proton pompa inhibitörleriyle veya histamin H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri ile herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir.</p>
<b>ANTİKONVÜLSANLAR</b>		
<p><b>Fenitoin</b> 300 mg, günde bir kez</p>	<p>Fenitoin: <math>C_{maks}</math> ↓ %20 Fenitoin: EAA ↓ %22 Fenitoin: <math>C_{min}</math> ↓ %29</p> <p>(FPV/RTV tarafından orta dereceli CYP3A4 indüksiyonu)</p> <p>Amprenavir: <math>C_{maks}</math> ↔ Amprenavir: EAA ↑ %20 Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↑ %19</p>	<p>Fenitoin plazma konsantrasyonlarının izlenmesi ve uygun şekilde fenitoin dozunun yükseltilmesi önerilmektedir.</p>

<b>Fenobarbital</b> <b>Karbamazepin</b>  İlaç etkileşimi çalışması yoktur.	Amprenavir: ↓ beklenir  (Orta dereceli CYP3A4 indüksiyonu)	Dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
<b>Lidokain</b> (sistemik yolla)  İlaç etkileşimi çalışması yoktur.	Lidokain: ↑ beklenir  (FPV/RTV tarafından CYP3A4 inhibisyonu)	Eş zamanlı kullanım önerilmemektedir. Ciddi advers reaksiyonlara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).
<b>Halofantrine</b>  İlaç etkileşimi çalışması yoktur.	Halofantrine: ↑ beklenir  (FPV/RTV tarafından CYP3A4 inhibisyonu)	Eş zamanlı kullanım önerilmemektedir. Ciddi advers reaksiyonlara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).
<b>PDE5 İNHİBİTÖRLERİ</b>		
<b>Sildenafil</b> <b>Vardenafil</b> <b>Tadalafil</b>  İlaç etkileşimi çalışması yoktur.	PDE5 inhibitörleri: ↑ beklenir  (FPV/RTV tarafından CYP3A4 inhibisyonu)	Eş zamanlı kullanım önerilmemektedir. Hipotansiyon, görüş değişiklikleri ve priapizm gibi PDE5 inhibitörleri ile ilişkili advers olaylarda artış ile sonuçlanabilir (PDE5 inhibitörü reçetelendirme bilgisine başvurunuz). Hastalar, TELZİR/ritonavir ile birlikte PDE5 inhibitörleri kullanırken bu olası yan etkiler konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Not: Düşük doz ritonavir ile birlikte TELZİR'in pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan sildenafil ile bir arada uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

<b>İNHALE/NAZAL STEROİDLER</b>		
<p><b>Flutikazon propionat</b> 50 µg intranasal günde 4 kez, 7 gün süreyle</p> <p>(Ritonavir 100 mg kapsül, günde iki kez, 7 gün süreyle)</p>	<p>Flutikazon propionat: ↑</p> <p>İntrinsik kortizol düzeyleri: ↓ %86</p> <p>Yüksek flutikazon sistemik maruziyetinin ritonavir plazma düzeyleri üzerindeki etkileri bilinmemektedir.</p> <p>Flutikazon propionat inhale edildiğinde daha büyük etkiler beklenebilir.</p> <p>(FPV/RTV tarafından CYP3A4 inhibisyonu)</p>	<p>Tedavinin potansiyel faydası, sistemik kortikosteroid etkiler riskinden fazla olmadığı sürece eş zamanlı kullanım önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4). Glukokortikoid dozunda azalma ile birlikte lokal ve sistemik etkilerin yakın izlemi ya da CYP3A4 substratı olmayan bir glukokortikoide (örneğin, beklometazon) geçiş düşünülmelidir.</p> <p>Glukokortikoidler kesildiğinde uzun bir sürede aşamalı doz azaltımının yapılması gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.4).</p>
<b>ALFA 1-ADRENORESEPTÖR ANTAGONİSTİ</b>		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Alfuzosin konsantrasyonlarında, hipotansiyon ile sonuçlanabilecek artış potansiyeli bulunmaktadır. Etkileşim mekanizması, fosamprenavir/ritonavir ile CYP3A4 inhibisyonudur.</p>	<p>TELZİR/ritonavirin alfuzosin ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)</p>
<b>BİTKİSEL ÜRÜNLER</b>		
<p><b>Sarı kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>)</b></p>	<p>Amprenavir ↓ beklenir</p> <p>(Sarı kantaron tarafından CYP3A4 indüksiyonu)</p>	<p>Sarı kantaron içeren bitkisel preparatlar TELZİR ile kombine edilmemelidir (bkz. bölüm 4.3). Eğer bir hasta halihazırda sarı kantaron kullanıyorsa; amprenavir, ritonavir ve HIV RNA kontrol edilir ve sarı kantaron kesilir. Amprenavir ve ritonavir düzeyleri sarı kantaron kesildiğinde yükselebilir. Bu indüksiyon etkisi, sarı kantaron ile tedavi kesildikten sonra en az 2 hafta devam edebilir.</p>

<b>HMG-COA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ</b>		
<p><b>Lovastatin</b> <b>Simvastatin</b></p> <p>İlaç etkileşimi çalışması yoktur.</p>	<p>Lovastatin: ↑ beklenir</p> <p>Simvastatin: ↑ beklenir</p> <p>(FPV/RTV tarafından CYP3A4 inhibisyonu)</p>	<p>Kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)</p> <p>HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin artan konsantrasyonları, rabdomiyoliz dahil, miyopatiye neden olabilir.</p> <p>Metabolizmaları CYP 3A4'e bağlı olmadığından ve proteaz inhibitörleri ile etkileşimler beklenmediğinden, pravastatin veya fluvastatin önerilir.</p>
<p><b>Atorvastatin</b></p> <p>10 mg, günde bir kez, 4 gün süreyle</p>	<p>Atorvastatin: <math>C_{maks}</math> ↑ %184</p> <p>Atorvastatin: EAA ↑ %153</p> <p>Atorvastatin: <math>C_{min}</math> ↑ %73</p> <p>Amprenavir: <math>C_{maks}</math> ↔</p> <p>Amprenavir: EAA ↔</p> <p>Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔</p> <p>(FPV/RTV tarafından CYP3A4 inhibisyonu)</p>	<p>Atorvastatinin 20 mg/gün dozundan yüksek olmayan dozları, atorvastatin toksisitesine yönelik dikkatli izlem ile uygulanmalıdır.</p>
<b>İMMÜN SİSTEMİ BASKILAYICILAR</b>		
<p><b>Siklosporin</b> <b>Rapamisin</b> <b>Takrolimus</b></p> <p>İlaç etkileşimi çalışması yoktur.</p>	<p>Siklosporin: ↑ beklenir</p> <p>Rapamisin: ↑ beklenir</p> <p>Takrolimus: ↑ beklenir</p> <p>(FPV/RTV tarafından CYP3A4 inhibisyonu)</p>	<p>Düzeyler stabilize olana kadar immün sistemi baskılayıcı ajanların terapötik konsantrasyonlarının sıklıkla izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).</p>



<b>BENZODİAZEPİNLER</b>		
<p><b>Midazolam</b></p> <p>İlaç etkileşimi çalışması yoktur.</p>	<p>Midazolam: ↑ beklenir (parenteral midazolam için 3-4 kat)</p> <p>Diğer proteaz inhibitörleri ile ilgili verilere dayanılarak, midazolam oral yolla verildiğinde, midazolamın plazma konsantrasyonlarının anlamlı düzeyde daha yüksek olması beklenir.</p> <p>(FPV/RTV tarafından CYP3A4 inhibisyonu)</p>	<p>TELZİR/ritonavir, oral yolla verilen midazolam ile birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Diğer yandan, eş zamanlı TELZİR/ritonavir ve parenteral midazolam kullanımında dikkatli olunmalıdır.</p> <p>Eğer TELZİR/ritonavir parenteral midazolam ile bir arada uygulanacaksa, bu tedavi bir yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) veya solunum depresyonu ve/veya uzamış sedasyon durumunda yakın klinik takibin ve uygun medikal tedavinin yapılabileceği benzer bir ortamda gerçekleştirilmelidir. Özellikle tek doz midazolamdan fazlası verildiğinde, midazolam için doz ayarlaması düşünülmelidir.</p>
<b>TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR</b>		
<p><b>Desipramin</b> <b>Nortriptilin</b></p> <p>İlaç etkileşimi çalışması yoktur.</p>	<p>Trisiklik antidepresan: ↑ beklenir</p> <p>(RTV tarafından hafif CYP2D6 inhibisyonu)</p>	<p>Trisiklik antidepresanların terapötik düzeylerinin ve advers reaksiyonların dikkatle izlenmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).</p>
<b>OPIOİDLER</b>		
<p><b>Metadon</b></p> <p>≤200 mg, günde bir kez</p>	<p>(R-) metadon: Cmaks ↓ %21</p> <p>(R-) metadon: EAA ↓ %18</p> <p>(FPV/RTV tarafından CYP indüksiyonu)</p>	<p>(R-) metadon (aktif enantiyomer) azalmasının klinik açıdan anlamlı olması beklenmez. Önlem olarak hastalar yoksunluk sendromu açısından izlenmelidir.</p>
<b>ORAL ANTİKOAGÜLANLAR</b>		
<p><b>Varfarin</b> <b>Diğer oral antikoagülanlar</b></p> <p>İlaç etkileşimi çalışması yoktur.</p>	<p>Antitrombotik etkide olası ↓ veya ↑</p> <p>(RTV tarafından CYP2C9 indüksiyonu ve/veya inhibisyonu)</p>	<p>Uluslararası Normalize Edilmiş Oranın daha yoğun izlemi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).</p>

**ORAL KONTRASEPTİFLER**

**Etinil estradiol 0,035 mg/noretisteron 0,5 mg, günde bir kez**

Etinil estradiol:  $C_{maks}$  ↓%28  
Etinil estradiol: EAA ↓%37

Noretisteron:  $C_{maks}$  ↓%38  
Noretisteron: EAA ↓%34  
Noretisteron:  $C_{min}$  ↓ 26

(FPV/RTV tarafından CYP3A4 indüksiyonu)

Amprenavir:  $C_{maks}$  ↔\*  
Amprenavir: EAA ↔\*  
Amprenavir:  $C_{min}$  ↔\*  
\*geçmiş veriler ile karşılaştırıldığında

Ritonavir:  $C_{maks}$  ↑ %63\*  
Ritonavir: EAA ↑ %45\*  
\*geçmiş veriler ile karşılaştırıldığında

Bazı gönüllülerde klinik olarak anlamlı hepatik transaminaz artışları ortaya çıkmıştır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların hormonal olmayan alternatif doğum kontrol yöntemlerini kullanması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

**SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ (SSRI'LAR)**

**Paroksetin**

20 mg, günde bir kez

Paroksetin:  $C_{maks}$  ↓%51  
Paroksetin: EAA ↓%55

Amprenavir:  $C_{maks}$  ↔\*  
Amprenavir: EAA ↔\*  
Amprenavir:  $C_{min}$  ↔\*  
\*geçmiş veriler ile karşılaştırıldığında

Mekanizma bilinmemektedir.

Antidepresan yanıtın klinik değerlendirilmesine dayalı paroksetin doz titrasyonu önerilmektedir. Stabil paroksetin dozunda olup TELZİR ve ritonavir ile tedaviye başlayan hastalar antidepresan yanıt açısından izlenmelidir.

**CYP3A TARAFINDAN METABOLİZE EDİLEN ANTİNEOPLASTİK AJANLAR**

Antineoplastik ajan örnekleri: Dasatinib Nilotinib İbrutinib Vinblastin Everolimus  FPV/RTV ilaç etkileşim çalışması yoktur.	dasatinib: ↑ beklenir nilotinib: ↑ beklenir ibrutinib: ↑ beklenir vinblastin: ↑ beklenir everolimus: ↑ beklenir  (CYP3A4 inhibisyonu)	Fosamprenavir/ritonavirin CYP3A ile metabolize edilen diğer antineoplastik ajanlar ile birlikte kullanımı bu antineoplastik tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarını ve dolayısıyla genellikle bu antineoplastik ürünlerle ilişkili advers olayların oluşma riskini artırabilir. CYP3A ile metabolize edilen antineoplastik ajanlar ile birlikte kullanım söz konusu ise, lütfen bu tıbbi ürünlerin ürün bilgilerine bakınız.
---	---	---

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### 4.6. Gebelik ve laktasyon

#### Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi C'dir.

#### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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. Bölüm 4.5).

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

#### Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fötal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

TELZİR, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Genel kural olarak, HIV enfeksiyonu olan gebe kadınlarda antiretroviral ajanların kullanımına ve sonuç olarak HIV enfeksiyonunun yenidoğana dikey geçiş riskini azaltmaya karar verirken, hayvan çalışmalarından elde edilen veriler (bkz. Bölüm 5.3) ve gebe kadınlar üzerindeki klinik deneyim göz önüne alınmalıdır.

Gebe kadınlarda fosamprenavir kullanımına dair sınırlı klinik veri (300'den daha az sayıda gebelik verisi) bulunmaktadır. İnsanlarda amprenavirin plasentadan geçişi gösterilmiştir.

Hayvan çalışmalarında, TELZİR ile tedavi edilen hastalarda terapötik dozlardan daha düşük amprenavir sistemik maruziyetinde (EAA) gelişim toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Üreme toksisitesi çalışmalarındaki düşük maruziyet göz önünde bulundurulduğunda, TELZİR'in potansiyel gelişim toksisitesi tam olarak değerlendirilmemiştir.

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

### **Laktasyon dönemi**

Sıçan sütünde amprenavir ile ilişkili maddeler bulunmuştur, fakat amprenavirin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Doğum öncesinde ve sonrasında amprenavir ve fosamprenavire maruz kalan sıçan yavruları gelişimsel toksisite göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

HIV bulaşını önlemek amacıyla, HIV ile yaşayan kadınlar bebeklerini emzirmemelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Fosamprenavirin, insanlarda fertilite üzerine etkisini gösteren veri bulunmamaktadır. Sıçanlarda, fosamprenavir ile fertilite veya üreme yeteneği üzerinde majör etki görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

TELZİR ve ritonavir kombinasyon tedavisinin araç ve makine kullanma üzerindeki etkisine ilişkin herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Hastaların araç ve makine kullanma becerisi değerlendirilirken TELZİR'in advers reaksiyon profili göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

### **Güvenlilik profilinin özeti**

Advers reaksiyon profili, önceden hiç antiretroviral kullanmamış yetişkin hastalar (APV30002, ESS100732) ve daha önce proteaz inhibitörü kullanmış yetişkin hastalar (günde iki kez doz uygulaması, APV30003) üzerinde yapılan çalışmaların tümünde benzer olmuştur. Bu bulgu, bu üç çalışmada fosamprenavir/ritonavire maruz kalan toplam 864 hastadan elde edilen güvenlilik verilerine dayanmaktadır.

Fosamprenavir/ritonavir kombinasyonu ile en sık bildirilen advers reaksiyonlar (tedavi edilen yetişkin gönüllülerin >%5'inde) gastrointestinal reaksiyonlar (bulantı, ishal, karın ağrısı ve kusma) ve baş ağrısıdır. Fosamprenavir/ritonavir kombinasyonu ile ilişkili advers reaksiyonların çoğu hafif ila orta şiddette ve erken başlangıçlı olup, nadiren tedaviyi kısıtlayıcı nitelik göstermiştir. Ciddi deri döküntüleri ve hepatik transaminaz düzeylerinde yükselmeler gibi daha ciddi advers reaksiyonlar da bildirilmiştir (bkz. Seçili advers reaksiyonların tanımı paragrafı).

### **Advers reaksiyonların tablolı özeti**

Advers olaylar MedDRA sistemi organ sınıfına ve mutlak sıklığa göre sıralanmıştır. Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1.000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek  $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $\leq 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıda belirtilen advers reaksiyonların sıklık kategorileri klinik çalışmalara ve pazarlama sonrası verilere dayanmaktadır.

Aşağıda sıralanan istenmeyen etkilerin büyük çoğunluğu erişkinlerle yapılan üç büyük çaplı klinik çalışmadan elde edilmiştir. Bu çalışmalarda advers reaksiyonlar en az orta şiddette (Derece 2 veya üstü) ve hastaların en az %1'inde görülmüştür. Araştırmacılar, bu etkilerin çalışmalarda kullanılan tıbbi ürünlerden kaynaklanabileceğini bildirmiştir.

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, oral parestezi, sersemlik hali

#### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Miyokard enfarktüsü

#### **Gastrointestinal hastalıkları**

Çok yaygın: Diyare

Yaygın: Bulantı, kusma, abdominal ağrı, yumuşak dışkı

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü (Aşağıdaki "Döküntü/kutanöz reaksiyonlar" başlığına bakınız.)

Yaygın olmayan: Anjiyoödem

Seyrek: Stevens Johnson sendromu

#### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan: Böbrek taşı

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın: Yorgunluk, halsizlik

#### **Araştırmalar**

Çok yaygın: Kan kolesterol düzeyinde artış

Yaygın: Kan trigliseritleri düzeyinde artış, alanin aminotransferaz düzeyinde artış, aspartat aminotransferaz düzeyinde artış, lipaz düzeyinde artış

#### **Seçili advers reaksiyonların tanımı**

##### Döküntü/kutanöz reaksiyonlar:

Tedavi sırasında kaşıntılı veya kaşıntısız eritematöz ya da makülopapular kutanöz erupsiyonlar görülebilir. Deri döküntüsü genellikle fosamprenavir/ritonavir kombinasyonu tedavisinin kesilmesine gerek kalmadan kendiliğinden düzelir.

Stevens-Johnson sendromu dahil olmak üzere, şiddetli veya yaşamı tehdit edici döküntüler seyrekdir. Şiddetli deri döküntüsü veya sistemik veya mukozal belirtilerin eşlik ettiği hafif ila orta şiddetli deri döküntüsü durumlarında, fosamprenavir+ritonavir tedavisine kesin olarak son verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

##### Klinik biyokimya anomalileri:

Fosamprenavir+ritonavir kombinasyon tedavisi ile potansiyel olarak ilişkili olan ve hastaların  $\geq$ %1'inde bildirilen klinik biyokimya anomalileri (Derece 3 veya 4) şunları içermiştir: artmış ALT (yaygın), artmış AST (yaygın), artmış serum lipaz (yaygın) ve artmış trigliseritler (yaygın).

#### Vücut yağında artış:

TELZİR de dahil olmak üzere, proteaz inhibitörleri kullanan hastalarda vücut yağında artış görülmüştür. Bu olayların mekanizması ve uzun dönem sonuçları henüz bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

#### Metabolik parametreler:

Antiretroviral tedavi sırasında kiloda ve kandaki lipid ile glukoz seviyelerinde artış meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.4).

#### Rabdomiyoliz:

Proteaz inhibitörleri ile, daha spesifik olarak nükleozit analogları ile ilişkili olarak; CPK artışı, miyalji, miyozit ve seyrek olarak rabdomiyoliz bildirilmiştir.

#### İmmün Reaktivasyon Sendromu:

Kombinasyon antiretroviral tedavinin (KART) başlatıldığı zamanda şiddetli immün yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı patojenlere karşı enflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir. İmmün reaktivasyon durumunda otoimmün bozuklukların (Graves hastalığı gibi) ortaya çıktığı da bildirilmiştir, ancak olayın başlangıcına kadar geçen süre daha değişkendir ve bu olaylar tedavinin başlatılmasını takiben aylar sonra görülebilir (bkz. Bölüm 4.4).

#### Osteonekroz:

Özellikle genel olarak bilinen risk faktörleri, ilerlemiş HIV hastalığı veya uzun süreli KART maruziyeti olan hastalarda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Bu durumun sıklığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

### **Pediyatrik/Diğer popülasyonlar**

#### Çocuklar ve adolesanlar:

Çocuklar ve adolesanlardaki advers reaksiyon profili, 2 ila 18 yaşındaki 158 HIV-1 enfekte gönüllünün geçmişte nükleozit ters transkriptaz inhibitör tedavisi ile birlikte fosamprenavir+ritonavir kombinasyonu ile tedavi edildiği iki çalışmanın (APV29005 Hafta 24 verileri ve APV20003 Hafta 168 verileri [nihai veriler]) birleştirilmiş güvenilirlik verilerine dayanmaktadır (her bir grup için uygulanan doz rejimleri ile ilgili bilgi için bkz. Bölüm 5.1). Hastaların %79'unda maruziyet, 48 haftalık maruziyetten fazla olmuştur.

Genel olarak, bu 158 çocuk ve adolesanda gözlenen güvenilirlik profili yetişkin popülasyonda gözlenen ile benzer bulunmuştur. Kusma, pediyatrik hastalarda daha yüksek sıklıkla görülmüştür. Gönüllülerin günde iki kez fosamprenavir/ritonavir aldıkları APV29005 çalışması (%33) ile karşılaştırıldığında, günde bir kez fosamprenavir/ritonavir aldıkları APV20003 çalışmasında (%57) ilaçla ilişkili advers reaksiyonlar daha yaygın olmuştur.

Yaşları 4 hafta ile <2 yaş arasında değişen 54 gönüllünün geçmişte nükleozit ters transkriptaz inhibitör tedavisi ile birlikte günde iki kez fosamprenavir/ritonavir ve 5 gönüllünün ritonavir ile veya tek başına sadece tek fosamprenavir dozlarını aldığı APV29005 veya APV20002'in 48 haftalık verilerinin analizinde herhangi bir yeni güvenilirlik endişesi tanımlanmamıştır.

#### Hemofilik hastalar:

Antiretroviral proteaz inhibitörleri alan hemofilik hastalarda spontan kanamada artış bildirimleri olmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

TELZİR için bilinen bir antidot mevcut değildir. Amprenavirin periton diyalizi ya da hemoliz yoluyla uzaklaştırılıp uzaklaştırılamayacağı bilinmemektedir. Doz aşımı olması halinde hasta toksisite belirtisi yönünden takip edilmeli ve gerekirse standart destek tedavisi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Proteaz inhibitörleri  
ATC kodu: J05A E07

#### Etki mekanizması:

Fosamprenavir ile gözlemlenen *in vitro* antiviral aktivitenin nedeni eser miktarda amprenavir varlığıdır. Amprenavir, HIV-1 proteazın yarışmalı inhibitörüdür. Amprenavir, HIV-1 proteazın aktif bölgesine bağlanarak viral gag ve gag-pol poliprotein prekürsörlerinin işlenmesini önler. Bu durum, immatür enfeksiyöz olmayan viral partiküllerin oluşması ile sonuçlanır.

Günde iki kez 700 mg fosamprenavir ile günde iki kez 100 mg ritonavir kullanımıyla elde edilen plazma amprenavir konsantrasyonları sonucunda, protein ayarlı ortalama  $C_{min}/IC_{50}$  ve  $C_{min}/IC_{50}$  oranları sırasıyla 21,7 (1,19-240 aralığı) ve 3,12 (0,26-30,0 aralığı) olmuştur (antiretroviral deneyimi olan hastaların olduğu APV30003 çalışması verileri).

#### *In vitro* antiviral aktivite:

Akut ve kronik olarak enfekte olmuş lenfoblastik hücre hatlarında (MT-4, CEM-CCRF, H9) ve periferik kan lenfositlerinde amprenavirinin *in vitro* antiviral aktivitesi HIV-1 IIIB'ye karşı değerlendirilmiştir. Amprenavirin %50 inhibisyon konsantrasyonu ( $EC_{50}$ ) akut olarak enfekte hücrelerde 0,012 ile 0,08 mikrom arasında değişirken, kronik olarak enfekte hücrelerde 0,41 mikrom'dir (1 mikrom = 0,50 mcg/ml). İnsanlarda, amprenavirinin *in vitro* anti-HIV-1 aktivitesi ile HIV-1 replikasyonunun inhibisyonu arasındaki ilişki tanımlanmamıştır.

#### **Direnç**

#### *In vivo*

a) Daha önce ART veya PI kullanmamış hastalar

Amprenavir/fosamprenavir geliştirme programlarında, ritonavir ile birlikte veya ritonavir olmaksızın uygulama yapılan çeşitli tedaviler değerlendirilmiştir. Bu tedavilerin tümüne ait virolojik başarısızlık numunelerinin analizi sonucunda dört ana direnç yolağı tanımlanmıştır: V32I+I47V, I50V, I54L/M ve I84V. Gözlemlenen ve dirence katkıda bulunabilecek ek mutasyonlar şunlar olmuştur: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V ve I93L.

Daha önce ART kullanmamış erişkin hastalar halen onaylı bulunan fosamprenavir/ritonavir dozları ile tedavi edildiklerinde, diğer ritonavir ile desteklenmiş PI rejimlerinde olduğu gibi, tanımlanan mutasyonlar seyrek olarak gözlenmiştir. ESS100732 çalışmasında, daha önce ART kullanmamış ve günde iki kez fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg kullanan 434 hastanın 16'sında 48. haftaya kadar virolojik başarısızlık saptanmış ve 14 izolat genotiplenmiştir. 14 izolatın üçünde proteaz direnci mutasyonları saptanmıştır. 3 izolatın her birinde bir direnç mutasyonu gözlenmiştir. Bunlar sırasıyla K20K/R, I54I/L ve I93I/L şeklindedir.

Daha önce PI kullanmamış ve fosamprenavir/ritonavir ile tedavi edilen 81 pediyatrik hastanın 15'i APV29005 çalışmasında 48. haftaya kadar ve APV20003 çalışmasında 108. haftaya kadar protokoldeki virolojik başarısızlık tanımına uygun bulunmuştur. 2 hastadan izole edilen virüste tedaviyle gelişen majör veya APV ile ilişkili proteaz mutasyonları gözlenmiştir. Direnç paternleri erişkinlerde gözlenenlere benzer bulunmuştur.

b) Daha önce PI kullanmış hastalar

#### Amprenavir

Daha önce PI kullanmış erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda (PRO30017; alt çalışma A ve B'de sırasıyla 80 ve 37 hasta için günde iki kez amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg), virolojik başarısızlık saptanan hastalarda şu mutasyonlar ortaya çıkmıştır: 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 ve I93L/M.

#### Fosamprenavir

Daha önce PI kullanmış erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda (APV30003 ve buna ait uzatma çalışması APV30005; günde iki kez fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, n=107), 96. haftaya kadar virolojik başarısızlık saptanan hastalarda şu mutasyonlar ortaya çıkmıştır: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V ve L90M.

Pediyatrik çalışmalarda (APV20003 ve APV29005) daha önce PI kullanmış 77 hasta fosamprenavir/ritonavir esaslı rejimler ile tedavi edilmiş ve 43 hasta, APV29005 çalışmasında 48. haftaya kadar ve APV20003 çalışmasında 108. haftaya kadar olmak üzere, çalışmada tanımlanmış olan virolojik başarısızlık kriterlerini karşılamıştır. APV29005 çalışmasında 1 hastadan ve APV20003 çalışmasında 6 hastadan izole edilen virüste tedaviyle gelişen majör proteaz veya APV ile ilişkili mutasyonlar gözlenmiştir. Mutasyon profilleri, daha önce PI kullanmış ve fosamprenavir/ritonavir ile tedavi edilen erişkinler için tanımlananlara benzer bulunmuştur.

### **Genotipik/fenotipik dirence göre antiviral aktivite**

#### Genotipik direnç testleri

PI'ye dirençli izolatların saptandığı olgularda amprenavir/ritonavir veya fosamprenavir/ritonavir aktivitesini tahmin etmek için genotipik yorumlama sistemleri kullanılabilir. Fosamprenavir/ritonavir ile ilgili güncel (Temmuz 2006) ANRS AC-11 algoritmasında direnç, V32I+I47A/V veya I50V mutasyonlarının veya L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V ve L90M mutasyonlarından en az dördünün varlığı olarak tanımlanmaktadır ve ritonavir ile birlikte fosamprenavire fenotipik direncin artması ile ve virolojik yanıt olasılığının azalması (direnç) ile ilişkilidir. Belirli mutasyonların veya mutasyon paternlerinin anlamlılığına ilişkin sonuçlar ek veriler elde edildikçe değişebilir ve direnç testi bulguları için mutlaka güncel yorumlama sistemlerine başvurulması tavsiye edilmektedir.



### Fenotipik direnç testleri

PI'ye dirençli izolatların saptandığı hastalarda amprenavir/ritonavir veya fosamprenavir/ritonavir aktivitesini tahmin etmek için, klinik olarak valide edilmiş genotipik veriler ile bağlantılı olarak fenotipik yorumlama sistemleri kullanılabilir. Direnç testi diagnostik şirketleri, FPV/RTV için klinik fenotipik kesme noktaları tanımlamıştır ve bunlar direnç testi bulgularının yorumlanmasında kullanılabilir.

### Klinik deneyim

Ritonavir ile desteklenmiş fosamprenavir ile edinilen klinik deneyim esas olarak biri daha önce antiretroviral kullanmamış hastalarda yapılan (ESS100732 çalışması), biri ise daha önce antiretroviral kullanmış hastalarda yapılan (APV30003 çalışması) iki açık etiketli çalışmaya dayanmaktadır. Bu çalışmaların ikisinde de fosamprenavir/ritonavir tedavisi lopinavir/ritonavir tedavisi ile karşılaştırılmıştır.

### Daha önce antiretroviral kullanmamış erişkin hastalar

Daha önce antiretroviral kullanmamış hastalarda yapılan randomize açık etiketli bir çalışmada (ESS100732 - KLEAN), günde bir kez alınan abakavir/lamivudin (600 mg/300 mg) sabit dozlu kombinasyon tableti içeren ve günde iki kez uygulanan bir rejimde düşük dozda ritonavir (100 mg) ile birlikte uygulanan fosamprenavir (700 mg), 48 hafta boyunca, abakavir/lamivudin (günde bir kez 600 mg/300 mg) ile kombinasyon halinde günde iki kez verilen lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) ile karşılaştırılabilir düzeyde etkililik göstermiştir.

Ritonavir ile birlikte uygulanan fosamprenavir ile lopinavir/ritonavir arasında eşit etkililik (*non-inferiority*), 48. haftada plazma HIV-1 RNA düzeyleri <400 kopya/ml'ye ulaşan hastaların oranlarına (birincil sonlanım noktası) dayanılarak kanıtlanmıştır. ITT(E) popülasyonda virolojik yanıtın kaybına kadar geçen zaman (TLOVR) analizinde, <400 kopya/ml'ye ulaşılan hastaların oranı ritonavir ile birlikte uygulanan fosamprenavir grubunda %73 (315/434), lopinavir/ritonavir alan hastalarda ise %71 (317/444) olmuş, farkın %95 güven aralığı [-%4,84; %7,05] olarak bulunmuştur.

Alt gruplara göre etkililik sonuçları aşağıdaki tabloda tanımlanmaktadır.

**Tablo 1 Daha önce ART kullanmamış hastalar üzerinde yapılan ESS100732 çalışmasında 48. haftadaki etkililik sonucu**

	<b>FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 434)</b>	<b>LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)</b>
<b>ITT-E Popülasyon TLOVR analizi</b>	HIV-1 RNA <400 kopya/ml olanların oranı	
<b>Tüm Gönüllüler</b>	%72,5	%71,4
<b>Başlangıçta HIV-1 RNA &lt;100.000 kopya/ml olanlar</b>	%69,5 (n=197)	%69,4 (n=209)
<b>Başlangıçta HIV-1 RNA ≥100.000 kopya/ml olanlar</b>	%75,1 (n=237)	%73,2 (n=235)
	HIV-1 RNA <50 kopya/ml olanların oranı	
<b>Tüm Gönüllüler</b>	66%	65%
<b>Başlangıçta HIV-1 RNA &lt;100.000 kopya/ml olanlar</b>	%67 (n=197)	%64 (n=209)
<b>Başlangıçta HIV-1 RNA ≥100.000 kopya/ml olanlar</b>	%65 (n=237)	%66 (n=235)
	CD4 hücrelerinde başlangıca kıyasla medyan değişim (hücre/μl)	
<b>ITT-E Gözlenen analiz</b>	176 (n=323)	191 (n=336)

48 haftalık tedavi periyodu tamamlandıktan sonra Avrupa'da ve Kanada'da bulunan merkezlerdeki gönüllüler, tedavi rejimlerinin ilk baştaki randomizasyona göre devam ettirildiği, 144. haftaya kadar süren bir uzatma çalışmasına katılmak üzere uygun bulunmuştur. KLEAN çalışmasının orijinal popülasyonunun yalnızca %22'si uzatma çalışmasına alınmıştır.

Etkililik sonuçları aşağıdaki tabloda tanımlanmaktadır.

**Tablo 2 Daha önce ART kullanmamış hastalar üzerinde yapılan ESS100732 uzatma çalışmasında 96. ve 144. haftalardaki etkililik sonucu**

	<b>FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 105)</b>	<b>LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)</b>
<b>ITT (Uzatma) Popülasyon TLOVR analizi</b>	HIV-1 RNA <400 kopya/ml olanların oranı	
<b>96. hafta</b>	%93	%87
<b>144. hafta</b>	%83	%70
	HIV-1 RNA <50 kopya/ml olanların oranı	
<b>96. hafta</b>	%85	%75
<b>144. hafta</b>	%73	%60
<b>ITT (Uzatma) Gözlenen analiz</b>	CD4 hücrelerinde başlangıca kıyasla medyan değişim (hücre/μl)	
<b>96. hafta</b>	292 (n=100)	286 (n=84)
<b>144. hafta</b>	300 (n=87)	335 (n=66)

Daha önce antiretroviral kullanmış erişkin hastalar

Daha önce proteaz inhibitörü kullanmış ve virolojik başarısızlık saptanmış ( $\leq 2$  PI) hastalarda yapılan randomize açık etiketli bir çalışmada (APV30003), fosamprenavir ve ritonavir kombinasyonu (günde iki kez 700/100 mg veya günde bir kez 1400/200 mg), plazma HIV-1

RNA için 48 hafta boyunca eğri altındaki ortalama alan, başlangıç (AAUCMB) ile ölçülen viral supresyon (birincil sonlanım noktası) açısından, lopinavir/ritonavir tedavisi ile eşit etkililik (*non-inferiority*) göstermemiştir. Aşağıda detaylı olarak verildiği şekilde, bulgular lopinavir/ritonavir kolu lehinedir.

Bu çalışmadaki tüm hastalar, daha önce uygulanan bir proteaz inhibitörü rejimi ile tedavinin başarısız olduğu hastalardır (plazma HIV-1 RNA düzeyinin en az 12 ardışık hafta boyunca uygulanan tedaviye karşın 1000 kopya/ml'nin altına düşmemesi veya HIV-1 RNA'nın ilk başta suprese olması ve bunun ardından  $\geq 1000$  kopya/ml'ye rebound görülmesi olarak tanımlanmaktadır). Bununla birlikte, hastaların yalnızca %65'inin çalışmaya giriş sırasında PI esaslı bir rejim almakta oldukları saptanmıştır.

Çalışmaya alınan popülasyon esas olarak daha önce orta düzeyde antiretroviral kullanımı olan hastalardan oluşmuştur. Daha önce NRTI'lere maruz kalınan medyan süre, günde iki kez ritonavir ile birlikte fosamprenavir alan hastalarda (%79'u daha önce  $\geq 3$  NRTI kullanmıştır) 257 hafta, lopinavir/ritonavir alan hastalarda ise (%64'ü daha önce  $\geq 3$  NRTI kullanmıştır) 210 hafta olarak bulunmuştur. Daha önce proteaz inhibitörlerine maruz kalınan medyan süre, günde iki kez ritonavir ile birlikte fosamprenavir alan hastalarda (%49'u daha önce  $\geq 2$  PI kullanmıştır) 149 hafta, lopinavir/ritonavir alan hastalarda ise (%40'ı daha önce  $\geq 2$  PI kullanmıştır) 130 hafta olarak bulunmuştur.

ITT (E) popülasyonunda (gözlenen analiz) 48. haftadaki ortalama AAUCMB değerleri ( $\log_{10}$  kopya/ml) (birincil sonlanım noktası) ve alt gruplara göre diğer etkililik sonuçları aşağıdaki tablolarda tanımlanmaktadır:

**Tablo 3 APV30003 çalışması ITT(E) popülasyonunda 48. haftadaki etkililik sonuçları (daha önce ART kullanmış hastalar)**

	<b>FPV/RTV BID (N=107)</b>	<b>LPV/RTV BID (N=103)</b>
<b>AAUCMB Gözlenen Analiz</b>	Ortalama (n)	Ortalama (n)
<b>Tüm Hastalar</b>	-1,53 (105)	-1,76 (103)
<b>1000 – 10.000 kopya/ml</b>	-1,53 (41)	-1,43 (43)
<b>&gt;10.000 – 100.000 kopya/ml</b>	-1,59 (45)	-1,81 (46)
<b>&gt;100.000 kopya/ml</b>	-1,38 (19)	-2,61 (14)
<b>FPV/RTV BID ve LPV/RTV BID</b>	AAUCMB ortalama fark (%97,5 GA)	
<b>Tüm Hastalar</b>	0,244 (-0,047, 0,536)	
<b>1000 – 10.000 kopya/ml</b>	-0,104 (-0,550, 0,342)	
<b>&gt;10.000 – 100.000 kopya/ml</b>	0,216 (-0,213, 0,664)	
<b>&gt;100.000 kopya/ml</b>	1,232 (0,512, 1,952)	
<b>AAUCMB Gözlenen Analiz</b>	Ortalama (n)	Ortalama (n)
<b>Tüm Hastalar</b>	-1,53 (105)	-1,76 (103)
<b>CD4-sayımı &lt;50</b>	-1,28 (7)	-2,45 (8)
<b><math>\geq 50</math></b>	-1,55 (98)	-1,70 (95)
<b>&lt;200</b>	-1,68 (32)	-2,07 (38)
<b><math>\geq 200</math></b>	-1,46 (73)	-1,58 (65)
<b>OBT'de GSS<sup>1</sup> 0</b>	-1,42 (8)	-1,91 (4)
<b>1</b>	-1,30 (35)	-1,59 (23)
<b><math>\geq 2</math></b>	-1,68 (62)	-1,80 (76)
<b>Tüm Hastalar, RD=F Analizi<sup>2</sup></b>	n (%)	n (%)

<b>Plazma HIV-1 RNA &lt;50 kopya/ml olan gönüllüler (%)</b>	49 (%46)	52 (%50)
<b>Plazma HIV-1 RNA &lt;400 kopya/ml olan gönüllüler (%)</b>	62 (%58)	63 (%61)
<b>Plazma HIV-1 RNA'da başlangıca kıyasla &gt;1 log<sub>10</sub> değişim olan gönüllüler</b>	62 (%58)	71 (%69)
<b>CD4 hücrelerinde başlangıca kıyasla değişim (hücre/μl)</b>	Medyan (n)	Medyan (n)
<b>Tüm Hastalar</b>	81 (79)	91 (85)

Açıklama: <sup>1</sup> OBT'de GSS: Optimize Edilmiş Mevcut Tedavide Genotipik Duyarlılık Skoru. GSS, ANRS 2007 kılavuzları kullanılarak türetilmiştir. <sup>2</sup>RD=F: Rebound veya sonlandırma eşittir başarısızlık analizi (TLOVR'ye eşdeğerdir). FPV/RTV BID – Günde iki kez ritonavir ile birlikte fosamprenavir, LPV/RTV BID – Günde iki kez Lopinavir/ritonavir

**Tablo 4 48. haftada OBT'de genotipik duyarlılık skoruna ve başlangıçtaki FPV/RTV'ye dirence göre AAUCMB**

	<b>48. haftadaki AAUCMB</b>		
	<b>(n)</b>		
<b>OBT'de Genotipik Duyarlılık Skoru</b>	<b>Tüm Gönüllüler</b>	<b>FPV/RTV'ye duyarlı Skordan &lt; 4 mutasyon</b>	<b>FPV/RTV'ye dirençli Skordan ≥ 4 mutasyon</b>
<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>Tüm hastalar</b>	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Yukarıdaki tabloda gösterildiği üzere, ANRS skoruna göre başlangıçtaki virüsün FPV/RTV'ye direnç ile birlikte saptandığı hastaların sayısı yalnızca 16'dır. Az sayıdaki bu hastalarda elde edilen ve GSS alt gruplarına göre ek analize tabi tutulan bu veriler dikkatle yorumlanmalıdır.

Daha önce yoğun tedavi görmüş hastalarda fosamprenavirin ritonavir ile birlikte kullanılmasının tavsiye edilebilmesi için yeterli veri mevcut değildir.

#### Altı yaş ve üstü çocuk ve adolesan hastalar

Fosamprenavir tablet ve oral süspansiyonun ritonavir ile birlikte NRTI'ler ile kombinasyon halinde kullanımı, daha önce proteaz inhibitörü kullanmamış ve kullanmış çocuk ve adolesan hastalarda değerlendirilmiştir. Bu yaş grubunda sağlanan yarar esas olarak APV29005 çalışmasına dayanmaktadır (bu çalışma, daha önce HIV 1 proteaz inhibitörü kullanmış ve kullanmamış 2 ile 18 yaş arası hastalara günde iki kez ritonavir ile birlikte uygulanan fosamprenavirin farmakokinetik profillerini, güvenliliğini ve antiviral aktivitesini değerlendiren açık etiketli 48 haftalık bir çalışmadır). 48 haftalık tedavi boyunca elde edilen bulgular aşağıda verilmektedir.

APV29005 çalışmasına, 6 ile 11 yaş arası 30 hasta (bu hastaların büyük çoğunluğu günde iki kez fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg veya erişkin tablet rejimi ile tedavi edilmiştir) ve 12 ile 18 yaş arası 40 hasta (bu hastaların büyük çoğunluğu erişkin tablet rejimi ile tedavi edilmiştir) alınmıştır.

**Tablo 5 APV29005 çalışması ITT(E) popülasyonunda başlangıç karakteristikleri ve 48. haftadaki etkililik sonuçları**

	6 ile 11 yaş arası hastalar N=30	12 ile 18 yaş arası hastalar N=40
<b>Başlangıç Karakteristikleri</b>		
ART/PI durumu, n (%)		
Daha önce ART kullanmamış	2 (7)	14 (35)
Daha önce ART kullanmış, daha önce PI kullanmamış	8 (27)	12 (30)
Daha önce PI kullanmış	20 (67)	14 (35)
Daha önceki ART maruziyetinin medyan süresi, hafta		
NRTI	386	409
PI	253	209
Medyan plazma HIV-1 RNA log <sub>10</sub> kopya/ml	4,6 (n=29)	4,7
>100.000 kopya/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Medyan CD4 hücre/μl	470	250
CD4 sayımı <350 hücre/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
<b>Etkililik Sonuçları</b>		
Plazma HIV-1 RNA <400 kopya/ml olan hastalar, Snapshot analizi	16 (%53)	25 (%63)
CD4 hücrelerinde başlangıca kıyasla medyan değişim (hücre/μl), gözlenen analiz	210 (n=21)	140 (n=35)

Bu veriler, APV20003 destekleyici çalışması ile doğrulanmıştır; ancak APV29005 çalışmasında kullanılan farklı bir dozaj rejimi kullanılmıştır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

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

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.

Fosamprenavir tablet ve oral süspansiyon formülasyonları, aç karnına kullanıldığında, birbirine eşdeğer amprenavir EAA<sub>∞</sub> değerleri sağlamıştır. Tablet formülasyonundaki ile karşılaştırıldığında, fosamprenavir oral süspansiyon formülasyonunda plazma amprenavir C<sub>maks</sub> değeri %14 daha yüksek olmuştur.

### Emilim:

Tek doz fosamprenavir uygulamasından sonra amprenavir pik plazma konsantrasyonları uygulamadan yaklaşık 2 saat sonra gözlenir. Fosamprenavir EAA değerleri genellikle amprenavir için gözlenenlerin %1'inden azdır. Fosamprenavirin insandaki mutlak biyoyararlanımı tespit edilmemiştir.

Eşdeğer fosamprenavir ve amprenavir dozlarının çoklu doz oral uygulamasından sonra benzer amprenavir EAA değerleri gözlenmiştir. Diğer yandan, fosamprenavir ile  $C_{maks}$  değerleri yaklaşık %30 daha düşük ve  $C_{min}$  değerleri yaklaşık %28 daha yüksek olmuştur.

Fosamprenavir tek başına uygulandığında elde edilen değerler ile karşılaştırıldığında, ritonavirin fosamprenavir ile birlikte uygulanması plazma amprenavir EAA değerini yaklaşık 2 kat ve plazma  $C_{\tau,ss}$  değerini 4 ila 6 kat artırmaktadır.

700 mg fosamprenavirin günde iki kez ritonavir 100 mg ile çoklu doz oral uygulamasından sonra amprenavir, doz uygulamasından yaklaşık 1,5 (0,75-5,0) saat sonra geometrik ortalaması (%95 GA) 6,08 (5,38-6,86) olan bir kararlı durum pik plazma amprenavir konsantrasyonu ( $T_{maks}$ ) ile hızla emilmiştir. Ortalama kararlı durum plazma amprenavir çukur konsantrasyonu ( $C_{min}$ ) 2,12 (1,77-2,54)  $\mu\text{g/ml}$  ve  $EAA_{0-\tau}$  değeri 39,6 (34,5-45,3)  $\text{h}^*\mu\text{g/ml}$  bulunmuştur.

Aç karnına alınmasıyla karşılaştırıldığında, tokluk durumunda (standart yüksek yağlı yemek: 967 kcal, 67 gram yağ, 33 gram protein, 58 gram karbonhidrat) fosamprenavir tablet formülasyonunun kullanılması plazma amprenavir farmakokinetiğini ( $C_{maks}$ ,  $t_{maks}$  veya  $EAA_{0-\infty}$ ) değiştirmemiştir. TELZİR tablet, yemeklerden bağımsız kullanılabilir.

Amprenavirin greyfurt suyuyla birlikte alınması plazma amprenavir farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı değişiklikler ile ilişkilendirilmemiştir.

#### 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, bu hacim yaklaşık %40 oranında azalmaktadır.

*In vitro* çalışmalarda amprenavir yaklaşık %90 oranında proteine bağlanmaktadır. Amprenavir, alfa-1-asit glikoprotein (AAG) ve albümine bağlanmakla birlikte AAG için daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Antiretroviral tedavi sırasında AAG konsantrasyonlarının düştüğü gösterilmiştir. Bu değişiklik, plazmadaki total aktif madde konsantrasyonunu düşürecektir, ancak aktif kısım olan bağlanmamış amprenavirin miktarının değişmesi olası değildir.

Amprenavirin, insanda BOS'a penetrasyonu göz ardı edilebilir düzeydedir. Amprenavirin meniyi penetre ettiği izlenimi mevcut olmakla birlikte menideki konsantrasyonlar plazma konsantrasyonlarından düşüktür.

#### 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, CYP3A4 enziminin bir inhibitörüdür, ancak yaptığı CYP3A4 inhibisyonu ritonavirin yaptığına kıyasla daha zayıftır. Bu nedenle, CYP3A4 indükleyicileri, inhibitörleri ya da substratları olan ilaçların TELZİR ve ritonavirle birlikte uygulandıklarında dikkatli bir şekilde kullanılmaları gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.5).

### Eliminasyon:

Fosamprenavirin uygulanmasını takiben amprenavirin yarılanma ömrü 7,7 saattir. Amprenavirin plazma yarılanma ömrü, ritonavirle birlikte uygulandığında 15-23 saate yükselmektedir. Amprenavirin öncelikli eliminasyon yolu karaciğer metabolizması üzerindedir ve %1'den az bir kısmı değişmeden idrar yoluyla atılmaktadır ve dışkıda tespit edilememektedir. Metabolitler, uygulanan amprenavir dozunun idrarda yaklaşık %14'ünü ve dışkıda yaklaşık %75'ini teşkil etmektedir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Pediyatrik hastalar:

Pediyatrik hastalarda fosamprenavirin farmakokinetiğine ilişkin bir çalışmada, 12-18 yaş arası sekiz gönüllü günde iki kez 700 mg (günde iki kez ritonavir 100 mg ile birlikte) şeklindeki standart fosamprenavir yetişkin tablet dozunu almıştır. Günde iki kez fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg alan önceki yetişkin popülasyonu ile karşılaştırıldığında, 12-18 yaş arası gönüllülerde %20 daha düşük plazma APV EAA(0-24), %23 daha düşük  $C_{maks}$  ve %20 daha düşük  $C_{min}$  değerleri bulunmuştur. Günde iki kez fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg alan geçmiş yetişkin popülasyonu ile karşılaştırıldığında, günde iki kez fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg ile tedavi edilen 6-11 yaş arası çocuklarda (n=9) %26 daha yüksek EAA(0-24) ve benzer  $C_{maks}$  ve  $C_{min}$  değerleri tespit edilmiştir.

APV20002 çalışması; yaşları 4 hafta ile <2 yıl arasında değişen pediyatrik hastalarda ritonavir ile birlikte veya tek başına uygulanan fosamprenavirin farmakokinetiğini, güvenliliğini, tolerabilitesini ve antiviral aktivitesini değerlendirmek için tasarlanmış 48 haftalık, Faz II, açık etiketli bir çalışmadır. Günde iki kez fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg alan önceki yetişkin popülasyonu ile karşılaştırıldığında, günde iki kez fosamprenavir/ritonavir 45/7 mg/kg ile tedavi edilen 6 ila <24 aylık beş hastadan oluşan bir alt grupta, mg/kg bazında fosamprenavir ve ritonavir dozlarındaki yaklaşık 5 katlık artışa rağmen pediyatrik hastalarda, plazma amprenavir EAA(0- $\tau$ ) değerinin yaklaşık %48 daha düşük,  $C_{maks}$  değerinin %26 daha düşük  $C_{\tau}$  değerinin %29 daha düşük olduğunu göstermiştir. Çok küçük çocuklar (<2 yaş çocuklar) için doz uygulaması önerilerinde bulunulamamaktadır ve Ritonavir+TELZİR kombinasyonu bu hasta popülasyonunda önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

#### Geriyatrik hastalar:

Ritonavirle kombinasyon halinde fosamprenavirin farmakokinetiği 65 yaşın üzerindeki hastalarda araştırılmamıştır.

#### Böbrek bozukluğu:

Böbrek bozukluğu olan hastalar özel olarak araştırılmamıştır. Amprenavirin terapötik dozunun %1'inden azı değişmemiş olarak idrarla atılır. Ritonavirin böbrekten eliminasyonu da ihmal edilebilir düzeydedir. Bu nedenle, böbrek bozukluğunun amprenavir ve ritonavir eliminasyonu üzerindeki etkisinin asgari düzeyde olması beklenir.

#### Karaciğer bozukluğu:

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

Plazma amprenavir farmakokinetiği 14 günlük bir tekrar eden doz çalışmasında hafif, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan ve fosamprenavir ve ritonavir kombinasyonu kullanan HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda karaciğer fonksiyonları normal olan benzer özelliklere sahip kontrol grubundaki gönüllüler karşısında değerlendirilmiştir.

Hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru 5-6) olan gönüllülerde, günde bir kez ritonavir 100 mg şeklinde azaltılmış doz uygulaması sıklığı ile birlikte günde iki kez fosamprenavir 700 mg şeklindeki dozaj rejimi, standart günde iki kez fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg rejimi alan normal karaciğer fonksiyonları olan hastalar ile karşılaştırıldığında, biraz daha yüksek plazma amprenavir  $C_{maks}$  (%17), biraz daha yüksek plazma amprenavir EAA(0-12) (%22), benzer plazma total amprenavir C12 değerleri ve yaklaşık %117 daha yüksek serbest amprenavir C12 değerleri sağlamıştır.

Orta dereceli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru 7-9) olan gönüllülerde, günde bir kez ritonavir 100 mg şeklindeki azaltılmış doz uygulaması sıklığı ile birlikte günde iki kez 450 mg şeklinde azaltılmış fosamprenavir dozunun, günde iki kez fosamprenavir ve ritonavir 700 mg/100 mg kombinasyonu standart rejimi ile tedavi edilen karaciğer fonksiyonu normal gönüllüler ile karşılaştırıldığında, benzer plazma amprenavir  $C_{maks}$  ve EAA(0-12) değerleri fakat yaklaşık %35 daha düşük plazma total amprenavir C12 değerleri ve yaklaşık %88 daha yüksek plazma serbest amprenavir C12 değerleri sağlayacağı öngörülmektedir. Öngörülen maruziyetler, orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalara günde bir kez ritonavir 100 mg ile birlikte günde iki kez fosamprenavir 300 mg uygulanmasının ardından gözlenen verilerden hesaplanarak elde edilen sonuçlara dayanmaktadır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru 10-13) olan gönüllülerde, günde bir kez ritonavir 100 mg şeklindeki azaltılmış doz uygulaması sıklığı ile birlikte günde iki kez 300 mg şeklinde azaltılmış fosamprenavir dozu, günde iki kez fosamprenavir+ritonavir 700 mg/100 mg kombinasyonu standart rejimi ile tedavi edilen karaciğer fonksiyonu normal gönüllüler ile karşılaştırıldığında %19 daha düşük plazma amprenavir  $C_{maks}$ , %23 daha düşük EAA(0-12) ve %38 daha düşük C12 değerleri fakat benzer serbest plazma amprenavir C12 değerleri sağlamıştır. Ritonavir doz uygulaması sıklığı azaltılmış olmasına rağmen şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, günde iki kez fosamprenavir ve ritonavir 700 mg/100 mg kombinasyonu standart rejimi ile tedavi edilen karaciğer fonksiyonu normal gönüllüler ile karşılaştırıldığında, %64 daha yüksek ritonavir  $C_{maks}$ , %40 daha yüksek ritonavir EAA(0-24) ve %38 daha yüksek ritonavir C12 değerleri tespit edilmiştir.

Fosamprenavir ve ritonavir kombinasyonu hafif, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda genellikle iyi tolere edilmiştir ve bu rejimlerin advers olay ve klinik laboratuvar profilleri, karaciğer fonksiyonu normal HIV-1 enfekte gönüllüler ile gerçekleştirilen önceki çalışmalardakiler ile benzer olmuştur.

#### Gebelik:

Amprenavir (APV) farmakokinetikleri, günde iki defa 700/100 mg FPV/RTV alan ikinci trimester (n=6) ve üçüncü trimester (n=9) gebelerle doğum sonrası kadınlarda incelenmiştir. Gebelik sırasında APV maruziyeti %25-35 daha düşük olmuştur; APV geometrik ortalama (%95 GA) ve  $C_{tau}$  değerleri ikinci trimester, üçüncü trimester ve doğum sonrası için sırasıyla 1,31 (0,97, 1,77), 1,34 (0,95, 1,89) ve 2,03 (1,46, 2,83) mikrogram/ml olmuştur ve FPV/RTV içeren dozları alan gebe olmayan hastalardaki değerlerin aralığındadır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Toksisite, amprenavir toksisitesi ile benzer olmuş ve önerilen dozda ritonavir ile kombinasyon halinde fosamprenavir tedavisinden sonraki insan maruziyetinin altındaki amprenavir plazma maruziyetinde görülmüştür.

Yetişkin sıçan ve köpeklerdeki tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında, fosamprenavir ile gastrointestinal bozukluk (salivasyon, kusma ve yumuşak ila sıvı dışkı) ve hepatik değişiklikler



(karaciğer ağırlığında artış, serum karaciğer enzim aktivitelerinde artış ve hepatosit nekrozu dahil mikroskobik değişiklikler) yönünde bulgular gözlenmiştir. Genç hayvanlar tedavi edildiğinde, yetişkin hayvanlara kıyasla, toksisitede artış olmamıştır, fakat veriler daha dik bir doz yanıtına işaret etmiştir.

Fosamprenavir ile sıçanlar üzerinde yürütülen üreme toksisitesi çalışmalarında erkek fertilitesi etkilenmemiştir. Dişilerde, yüksek dozlarda, muhtemelen overdeki korpus luteum sayısında ve uterus implantasyon bölgelerinde azalma nedeniyle, gebe rahim ağırlıklarında azalma olmuştur (%0 ila %16). Gebe sıçanlar ve tavşanlarda embriyo-fetal gelişim üzerine majör etkiler görülmemiştir, ancak düşük sayısı artmıştır. Tavşanlarda yüksek doz düzeyinde sistemik maruziyet, maksimum klinik dozda insan maruziyetinin sadece 0,3 katıdır ve dolayısıyla fosamprenavirin gelişim toksisitesi tam olarak saptanmamıştır. Doğum öncesinde ve sonrasında fosamprenavire maruz kalan sıçanlarda yavrular fiziksel ve fonksiyonel gelişim bozukluğu ve büyümede azalma göstermiştir. Yavru sağkalımında düşüş olmuştur. Ek olarak, yavrular olgunluğa ulaştıktan sonra çiftleştirildiklerinde, doğum başına implantasyon bölgeleri sayısında azalma ve gestasyon süresinde uzama görülmüştür.

*In vitro* ve *in vivo* test serisinde fosamprenavirin mutajenik veya genotoksik olmadığı belirlenmiştir. Fare ve sıçanlar üzerinde fosamprenavir ile gerçekleştirilen uzun süreli karsinogenite çalışmalarında, günde iki kez 700 mg of fosamprenavir ve 100 mg ritonavir uygulanan insanlardaki maruziyet düzeylerinin 0,1 ila 0,3 katına eşdeğer maruziyet düzeylerinde farelerde hepatoselüler adenomlarda ve hepatoselüler karsinomlarda artış ve günde iki kez 700 mg of fosamprenavir ve 100 mg ritonavir verilen insanlardaki maruziyetin 0,3 ila 0,6 katına eşdeğer maruziyet düzeylerinde sıçanlarda hepatoselüler adenomlarda ve tiroit foliküler hücre adenomlarında artış gözlenmiştir. Kemirgenlerdeki hepatoselüler bulguların insanlar için ilgisi belirsizdir. Buna karşın, klinik çalışmalarda ya da pazarlama sonrası kullanımında bu bulguların klinik açıdan önem arz ettiği yönünde herhangi bir bulgu yoktur. Sıçanlarda fosamprenavir ile yürütülen tekrarlı doz çalışmalarında, sıçanları tiroit neoplazmalara yatkınlaştıran hepatik enzim indüksiyonu ile uyumlu etkiler elde edilmiştir. Tiroit tümörüne neden olma potansiyelinin türe özgü olduğu kabul edilmektedir. Bu bulguların klinik ilgisi bilinmemektedir. Sadece sıçanlarda, insanlardakinin 0,5 katına eşdeğer maruziyet düzeylerinde erkeklerde interstisyel hücre hiperplazisinde artış ve insanlardakinin 1,1 katına eşdeğer maruziyet düzeylerinde dişilerde uterin endometrial adenokarsinomada artış olmuştur. Endometrial bulguların insidansı benzer özelliklere sahip kontrollere göre biraz daha yüksek olmakla birlikte dişi sıçanlar için arka plan aralığında kalmıştır. Bu uterin endometrial adenokarsinomaların insanlar için ilgisi belirsizdir. Diğer yandan, klinik çalışmalarda ya da pazarlama sonrası kullanımında bu bulguların klinik açıdan önem arz ettiği yönünde herhangi bir bulgu yoktur.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

#### Tablet çekirdeği:

Mikrokristalize selüloz  
Kroskarmelloz sodyum  
Povidon K30  
Magnezyum stearat  
Kolloidal silikon dioksit

#### Tablet film kaplama:

Opadry Pink 03K14881. Bileşimi şu şekildedir:

- Hipromelloz (E464)

- Titanyum dioksit (E171)
- Triasetin
- Kırmızı demir oksit (E172)

## **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**

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.  
Büyükdere Cad. No. 173 1. Levent Plaza B Blok  
34394 1. Levent/İstanbul  
Telefon: 0212 339 44 00  
Faks: 0212 339 45 00

## **8. RUHSAT NUMARASI**

11.05.2006 – 120/03

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 11.05.2006  
Ruhsat yenileme tarihi: 08.06.2015

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**