

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Telzir 700 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 700 mg de fosamprenavir sob a forma de fosamprenavir cálcico (equivalente a aproximadamente 600 mg de amprenavir).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Os comprimidos revestidos por película são de cor rosa, oblongos, biconvexos e com gravação GXLL7 numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Telzir, em associação com doses baixas de ritonavir, está indicado no tratamento de adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos infetados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1 (VIH-1), em associação com outros medicamentos antirretrovíricos.

Em adultos sujeitos a tratamento prévio moderado com antirretrovíricos, Telzir em associação com doses baixas de ritonavir não demonstrou ser tão eficaz como lopinavir/ritonavir. Não foram realizados estudos comparativos em crianças ou adolescentes.

A utilização de Telzir em associação com doses baixas de ritonavir em doentes previamente sujeitos a terapêutica altamente potente não foi suficientemente estudada.

Em doentes sujeitos a tratamento prévio com inibidores da protease (IP), a escolha de Telzir deve ser baseada em testes de resistência vírica individual e na sua história terapêutica (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Telzir deve apenas ser administrado com doses baixas de ritonavir como um intensificador farmacocinético de amprenavir, e em associação com outros medicamentos antirretrovíricos. O Resumo das Características do Medicamento de ritonavir deve ser consultado antes do início da terapêutica com Telzir.

A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente no controlo da infeção pelo VIH.

Fosamprenavir é um pró-fármaco de amprenavir e não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos contendo amprenavir.

Deverá salientar-se a todos os doentes a importância da adesão ao regime posológico completo recomendado.

Recomenda-se precaução se as doses recomendadas de Telzir com ritonavir detalhadas abaixo forem excedidas (ver secção 4.4).

Telzir comprimido destina-se a administração oral.
Telzir comprimido pode ser tomado com ou sem alimentos.

Telzir está também disponível em suspensão oral para utilização em doentes com dificuldade em engolir os comprimidos, e em doentes pediátricos com menos de 39 kg (por favor consultar o Resumo das Características do Medicamento para Telzir suspensão oral).

Adultos

A dose recomendada é 700 mg de fosamprenavir duas vezes por dia com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia.

Doentes pediátricos a partir dos 6 anos de idade

A dose de adulto de 700 mg de Telzir comprimido duas vezes por dia com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia pode ser usada em crianças com um peso mínimo de 39 kg e que sejam capazes de engolir comprimidos.

Para crianças com peso inferior a 39 kg, Telzir suspensão oral é a opção recomendada para a dosagem mais precisa em crianças, baseada no peso corporal (por favor consultar o Resumo das Características do Medicamento para Telzir suspensão oral).

Crianças com menos de 6 anos de idade

Telzir com ritonavir não é recomendado em crianças com idade inferior a 6 anos devido à ausência de dados de farmacocinética, segurança e resposta antivírica (ver secção 5.2).

Idosos (idade superior a 65 anos)

A farmacocinética de fosamprenavir não foi estudada nesta população de doentes (ver secção 5.2). Consequentemente, não é possível fazer nenhuma recomendação nesta população de doentes.

Compromisso renal

Não se considera necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Para adultos com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh: 5-6) a dose recomendada é de 700 mg de fosamprenavir duas vezes por dia com 100 mg de ritonavir **uma vez** por dia.

Para adultos com compromisso hepático moderado (classificação de Child-Pugh: 7-9) a dose recomendada é de 450 mg de fosamprenavir duas vezes por dia com 100 mg de ritonavir **uma vez** por dia. A dose ajustada não foi avaliada num estudo clínico e foi derivada por extrapolação (ver secção 5.2). Uma vez que não é possível obter esta dose de fosamprenavir com a formulação de comprimidos, estes doentes devem ser tratados com fosamprenavir suspensão oral.

Para adultos com compromisso hepático grave (classificação de Child-Pugh: 10-15) fosamprenavir deve ser utilizado com precaução e numa dose reduzida de 300 mg de fosamprenavir duas vezes por dia com 100 mg de ritonavir **uma vez** por dia. Uma vez que não é possível obter esta dose de fosamprenavir com a formulação em comprimidos, estes doentes deverão ser tratados com fosamprenavir em suspensão oral.

De um modo geral, mesmo com estes ajustes de dose para adultos com compromisso hepático, alguns doentes poderão ter concentrações plasmáticas de amprenavir e/ou ritonavir mais elevadas ou mais baixas do que o esperado, quando comparados a doentes com função hepática normal,

devido à variabilidade interdoentes aumentada (ver secção 5.2), pelo que é necessária monitorização apertada da segurança e da resposta virológica.

Não é possível fazer uma recomendação da dose para crianças ou adolescentes com compromisso hepático uma vez que não foram conduzidos estudos nestes grupos etários.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao fosamprenavir, amprenavir ou ritonavir ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Telzir não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos com janela terapêutica estreita que sejam substratos do citocromo P450 3A4 (CYP 3A4), por ex. alfuzosina, amiodarona, astemizol, bepridil, cisaprida, dihidroergotamina, ergotamina, pimizida, quetiapina, quinidina, terfenadina, midazolam oral (para precauções sobre a administração de midazolam por via parentérica ver secção 4.5), triazolam oral, sildenafil utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (para a utilização de sildenafil em doentes com disfunção erétil, ver secções 4.4 e 4.5).

A administração concomitante do medicamento antipsicótico lurasidona e fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) está contraindicada (ver secção 4.5).

A administração concomitante de paritaprevir e fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) é contraindicada devido ao aumento esperado da exposição ao paritaprevir e à falta de dados clínicos que avaliem a magnitude deste aumento (ver secção 4.5).

O uso concomitante de Telzir com sinvastatina ou lovastatina está contraindicado devido à elevação das concentrações plasmáticas de lovastatina e sinvastatina que pode aumentar o risco de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver secção 4.5).

Telzir com ritonavir não deve ser coadministrado com medicamentos com janela terapêutica estreita que sejam altamente dependentes do metabolismo por CYP2D6, por ex. flecainida e propafenona (ver secção 4.5).

Está contraindicada a administração concomitante da combinação terapêutica rifampicina e Telzir com uma dose baixa de ritonavir (ver secção 4.5).

As preparações medicinais contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) não devem ser usadas concomitantemente com Telzir devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e dos efeitos clínicos do amprenavir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser alertados de que o tratamento com Telzir, ou qualquer outra terapêutica antirretrovírica corrente, não cura a infeção VIH, podendo continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção VIH.

O fosamprenavir contém uma parte de sulfonamida. Desconhece-se o potencial de sensibilidade cruzada entre medicamentos da classe das sulfonamidas e fosamprenavir. Nos estudos piloto de Telzir, em doentes tratados com fosamprenavir com ritonavir, não houve evidência de aumento do risco de erupções cutâneas em doentes com história de alergia a sulfonamidas versus os que não tinham alergia às sulfonamidas. Mesmo assim, Telzir deve ser utilizado com precaução em doentes com alergia conhecida a sulfonamidas.

A administração concomitante de 700 mg de Telzir duas vezes por dia com ritonavir em doses superiores a 100 mg duas vezes por dia, não foi clinicamente avaliada. A utilização de doses superiores de ritonavir pode alterar o perfil de segurança da associação e por isso não é recomendada.

Doença hepática

Telzir com ritonavir deve ser utilizado com precaução e em doses reduzidas em adultos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (ver secção 4.2).

Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica de associação antirretrovírica têm um risco acrescido de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica antivírica para a hepatite B ou C concomitante, deverá, por favor, ser consultado o Resumo das Características desses Medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, apresentam um aumento da frequência de anomalias da função hepática durante a terapêutica de associação antirretrovírica e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se se verificar agravamento da doença hepática, deverá ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento nestes doentes.

Medicamentos – interações

Não se recomenda a utilização concomitante de Telzir com halofantrina ou lidocaína (sistémica) (ver secção 4.5).

Inibidores da PDE5 utilizados para o tratamento da disfunção erétil: Não se recomenda a utilização concomitante de Telzir com inibidores da PDE5 (por ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (ver secção 4.5).

É esperado que a administração concomitante de Telzir com dose baixa de ritonavir e estes medicamentos aumente significativamente as suas concentrações e possa resultar em reações adversas associadas ao inibidor da PDE5 tais como hipotensão, alterações visuais e priapismo (ver secção 4.5). É contraindicada a administração concomitante de Telzir com dose baixa de ritonavir com sildenafil utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).

Recomenda-se redução da dose de rifabutina em pelo menos 75 %, quando administrada com Telzir com ritonavir. Poderá ser necessária uma maior redução da dose (ver secção 4.5).

Com a coadministração de fosamprenavir, ritonavir e contraceptivos orais poderá existir maior risco de aumento de transaminases hepáticas e os níveis hormonais poderão ser alterados, assim, são recomendados métodos alternativos não hormonais de contraceção, em mulheres em idade fértil (ver secção 4.5).

Não existem dados disponíveis sobre a coadministração de fosamprenavir e ritonavir com estrogénios e/ou progestagénios, quando utilizados como terapêutica hormonal de substituição. A eficácia e a segurança destas terapêuticas com fosamprenavir e ritonavir não foram estabelecidas.

Os medicamentos anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital) devem ser utilizados com precaução. Telzir poderá ser menos eficaz em doentes que tomam estes medicamentos concomitantemente, devido ao decréscimo das concentrações plasmáticas de amprenavir (ver secção 4.5).

Recomenda-se monitorização das concentrações terapêuticas dos medicamentos imunossupressores (ciclosporina, tacrolímus, rapamicina) quando coadministrados com Telzir (ver secção 4.5).

Recomenda-se monitorização das concentrações terapêuticas dos antidepressivos tricíclicos (i.e. desipramina e nortriptilina) quando coadministrados com Telzir (ver secção 4.5).

Recomenda-se um aumento da monitorização do INR (International Normalised Ratio) quando a varfarina ou outro anticoagulante oral é coadministrado com Telzir (ver secção 4.5).

Não se recomenda a utilização concomitante de Telzir com ritonavir e fluticasona ou outros glucocorticoides que são metabolizados pelo CYP3A4, a não ser que o benefício potencial do

tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal (ver secção 4.5).

A administração concomitante de fosamprenavir/ritonavir com outros antineoplásicos metabolizados pela CYP3A4 (por exemplo dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vimblastina e everolimus) pode aumentar as concentrações destes medicamentos, aumentando potencialmente o risco de reações adversas habitualmente associadas a estes fármacos. Por favor consultar a informação do medicamento relevante para estes medicamentos (ver secção 4.5).

Antivíricos de ação direta no vírus da hepatite C (VHC): quando fármacos antivíricos de ação direta no vírus da hepatite C (DAA), que são metabolizados pelo CYP3A4 ou são indutores/inibidores do CYP3A4, são administrados concomitantemente com fosamprenavir/ritonavir, são esperadas concentrações plasmáticas alteradas de medicamentos devido à inibição ou indução da atividade da enzima CYP3A4 (ver secções 4.3 e 4.5).

Erupções cutâneas/reacções cutâneas

A maioria dos doentes com erupções cutâneas ligeiras ou moderadas pode manter o tratamento com Telzir. A utilização de anti-histamínicos adequados (por ex. dicloridrato de cetirizina) pode reduzir o prurido e acelerar a resolução da erupção cutânea. Foram notificadas reações cutâneas graves e potencialmente fatais, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, em menos de 1% dos doentes incluídos no programa de desenvolvimento clínico. O tratamento com Telzir deverá ser permanentemente interrompido em caso de erupção cutânea grave ou em caso de erupção cutânea de intensidade moderada acompanhada de sintomas sistémicos ou envolvimento das mucosas (ver secção 4.8).

Doentes hemofílicos

Em doentes hemofílicos do tipo A e B tratados com inibidores da protease (IP) foi notificado aumento da hemorragia, incluindo hematoma cutâneo espontâneo e hemartroses. Em alguns doentes foi necessário administrar fator VIII adicional. Em mais de metade dos casos notificados, o tratamento com inibidores da protease foi mantido ou reiniciado caso tivesse sido interrompido. Foi sugerida relação causal, no entanto, o mecanismo de ação não foi clarificado. Os doentes hemofílicos devem portanto ter conhecimento da possibilidade de aumento das hemorragias.

Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretrovírica pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Tem sido relatada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves e hepatite autoimune) na configuração de reativação imunológica; contudo, o tempo relatado para o início é mais variável e podem ocorrer vários meses após o início do tratamento.

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença pelo VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARC, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Quando o fosamprenavir e ritonavir são administrados concomitantemente o perfil de interação metabólica do ritonavir pode ser predominante porque o ritonavir é um inibidor mais potente do CYP3A4. Portanto, deve ser consultada a informação completa sobre a prescrição de ritonavir antes de se iniciar a terapêutica com Telzir e ritonavir. O ritonavir também inibe o CYP2D6 mas numa extensão menor que o CYP3A4. O ritonavir induz o CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 e a transferase glucuronosilo.

Adicionalmente, ambos amprenavir, o metabolito ativo de fosamprenavir, e ritonavir, são principalmente metabolizados no fígado pela enzima CYP3A4. Portanto, todos os medicamentos que partilhem esta via metabólica ou que alterem a atividade da CYP3A4 podem alterar a farmacocinética do amprenavir e ritonavir. Do mesmo modo, a administração de fosamprenavir e ritonavir pode também alterar a farmacocinética de outras substâncias ativas que partilhem esta via metabólica.

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Exceto afirmação em contrário, os estudos detalhados em baixo foram efetuados com a dose recomendada de fosamprenavir/ritonavir (i.e. 700/100 mg duas vezes por dia), e a interação foi avaliada em condições de estado de equilíbrio (steady-state) em que os medicamentos foram administrados durante 10 a 21 dias.

Medicamentos por Classificação Terapêutica	Interação Variação na média geométrica (%) (Mecanismo hipotético)	Recomendação sobre a coadministração
MEDICAMENTOS ANTIRRETROVÍRICOS		

<i>Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos:</i>		
Efavirenz 600 mg uma vez por dia	Não foi observada nenhuma interação clinicamente significativa.	Não é necessário nenhum ajuste de dose.
Nevirapina 200 mg duas vezes por dia	Não foi observada nenhuma interação clinicamente significativa.	Não é necessário nenhum ajuste de dose.
Etravirina (Estudo efetuado em 8 doentes)	Amprenavir AUC ↑ 69% Amprenavir C _{min} ↑ 77% Amprenavir C _{max} ↑ 62% Etravirina AUC ↔ ^a Etravirina C _{min} ↔ ^a Etravirina C _{max} ↔ ^a ^a Comparação baseada em controlos históricos.	Telzir pode requerer ajuste de dose (utilizando suspensão oral).
<i>Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleosídeos/Nucleotídeos:</i>		
Abacavir Lamivudina Zidovudina Estudo efetuado com amprenavir. Não há estudos de interação medicamentosa com FPV/RTV.	Não se espera nenhuma interação clinicamente significativa.	Não é necessário nenhum ajuste de dose.
Comprimido mastigável de didanosina Não há estudos de interação medicamentosa.	Não se espera nenhuma interação clinicamente significativa.	Não é necessário separação de dose ou ajuste de dose (ver Antiácidos).
Cápsulas gastro-resistentes de didanosina Não há estudos de interação medicamentosa.	Não se espera nenhuma interação clinicamente significativa.	Não é necessário nenhum ajuste de dose.
Tenofovir disoproxil 245 mg uma vez por dia	Não foi observada nenhuma interação clinicamente significativa.	Não é necessário nenhum ajuste de dose.
<i>Inibidores da Protease:</i>		
De acordo com as atuais guidelines terapêuticas, a administração de terapêutica dupla com inibidores da protease não é geralmente recomendada.		
Lopinavir/ritonavir	Lopinavir: C _{max} ↑ 30%	O uso concomitante não é

<p>400 mg/100 mg duas vezes por dia</p> <p>Lopinavir/ritonavir 533 mg/133 mg duas vezes por dia</p> <p>(Telzir 1400 mg duas vezes por dia)</p>	<p>Lopinavir: AUC ↑ 37% Lopinavir: C_{min} ↑ 52%</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 58% Amprenavir: AUC ↓ 63% Amprenavir: C_{min} ↓ 65%</p> <p>Lopinavir: C_{max} ↔* Lopinavir: AUC ↔* Lopinavir: C_{min} ↔* * comparado com lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes por dia.</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 13%* Amprenavir: AUC ↓ 26%* Amprenavir: C_{min} ↓ 42%* * comparado com fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes por dia.</p> <p>(Indução/inibição mista do CYP3A4, indução do Pgp)</p>	<p>recomendado.</p>
<p>Indinavir Saquinavir</p> <p>Não há estudos de interação medicamentosa.</p>		<p>Não é possível recomendar nenhum ajuste de dose.</p>
<p>Atazanavir</p> <p>300 mg uma vez por dia</p>	<p>Atazanavir: C_{max} ↓ 24%* Atazanavir: AUC ↓ 22%* Atazanavir: C_{min} ↔* *comparado com atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg uma vez por dia</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p>	<p>Não é necessário nenhum ajuste de dose.</p>
<p><i>Inibidores da integrase</i></p>		
<p>Raltegravir</p> <p>400 mg duas vezes por dia</p>	<p><u>Em jejum</u></p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{min} ↓ 19% (-42%; +13%)</p> <p>Raltegravir: C_{max} ↓ 51% (-75%; -3%) AUC ↓ 55% (-76%; -16%) C_{min} ↓ 36% (-57%; -3%)</p>	<p>O uso concomitante não é recomendado. Reduções significativas da exposição e da C_{min} observadas para ambos amprenavir e raltegravir (especialmente em condições sem jejum) podem resultar em falência virológica nos doentes.</p>

	<p><u>Sem jejum</u></p> <p>Amprenavir: $C_{max} \downarrow 25\%$ (-41%; -4%) AUC $\downarrow 25\%$ (-42%; -3%) $C_{min} \downarrow 33\%$ (-50%; -10%)</p> <p>Raltegravir: $C_{max} \downarrow 56\%$ (-70%; -34%) AUC $\downarrow 54\%$ (-66%; -37%) $C_{min} \downarrow 54\%$ (-74%; -18%)</p>	
<p>Dolutegravir</p> <p>50 mg uma vez por dia</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p>$C_{max} \downarrow 24\%$ AUC $\downarrow 35\%$ $C_{\tau} \downarrow 49\%$</p> <p>Amprenavir: $C_{max} \leftrightarrow$ Amprenavir: AUC \leftrightarrow Amprenavir: $C_{min} \leftrightarrow$</p>	<p>Não se recomenda nenhum ajuste de dose de fosamprenavir ou dolutegravir com base nas relações exposição-resposta observadas a partir dos dados clínicos. É necessária precaução e recomenda-se monitorização rigorosa quando esta combinação é administrada a doentes resistentes a inibidores da integrase.</p>
<i>Antagonistas dos recetores CCR5</i>		
<p>Maraviroc</p> <p>300 mg duas vezes por dia</p>	<p>Maraviroc: AUC₁₂ $\uparrow 2,49$ Maraviroc: $C_{max} \uparrow 1,52$ Maraviroc: C₁₂ $\uparrow 4,74$</p> <p>Amprenavir: AUC₁₂ $\downarrow 0,65$ Amprenavir: $C_{max} \downarrow 0,66$ Amprenavir: C₁₂ $\downarrow 0,64$</p> <p>Ritonavir AUC₁₂ $\downarrow 0,66$ Ritonavir $C_{max} \downarrow 0,61$ Ritonavir C₁₂ $\leftrightarrow 0,86$</p>	<p>O uso concomitante não é recomendado. Reduções significativas da C_{min} do amprenavir observadas podem resultar em falência virológica nos doentes.</p>
<i>Medicamentos antivírus da hepatite C</i>		
<p>Simeprevir Daclatasvir</p>	<p>Não estudado. Resultados de estudos com outros inibidores da protease do VIH e simeprevir ou daclatasvir, sugerem que a administração concomitante de fosamprenavir/ritonavir é provável que leve a aumento das exposições plasmáticas de simeprevir ou daclatasvir devido à inibição da enzima CYP3A4.</p>	<p>Não recomendado.</p>

Paritaprevir (co-formulado com ritonavir e ombitasvir e administrado concomitantemente com dasabuvir)	Não estudado. Resultados de estudos com outros inibidores da protease do VIH e paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir sugerem que a administração concomitante de fosamprenavir/ritonavir com paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir é provável que leve a aumento das exposições plasmáticas de paritaprevir devido à inibição da enzima CYP3A4 e à dose mais elevada de ritonavir.	Contraindicado (ver secção 4.3).
--	---	----------------------------------

ANTIARRÍTMICOS

Amiodarona Bepiril Quinidina Flecainida Propafenona	Amiodarona: ↑ esperado Bepiril: ↑ esperado Quinidina: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV) Flecainida: ↑ esperado Propafenona: ↑ esperado (Inibição do CYP2D6 por RTV)	Contraindicado (ver secção 4.3). Potencial para reações graves e/ou capazes de colocar a vida em risco como arritmias cardíacas.
--	---	--

DERIVADOS DA ERGOTINA

Dihidroergotamina Ergotamina Ergonovina Metilergonovina	Dihidroergotamina: ↑ esperado Ergonovina: ↑ esperado Ergotamina: ↑ esperado Metilergonovina: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	Contraindicado (ver secção 4.3). Potencial para reações graves e/ou capazes de colocar a vida em risco como toxicidade aguda da ergotina, caracterizada por um vasoespasmio periférico e isquémia das extremidades e outros tecidos.
--	--	--

AGENTES DE MOTILIDADE GASTROINTESTINAL

Cisapride	Cisapride: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	Contraindicado (ver secção 4.3). Potencial para reações graves e/ou capazes de colocar a vida em risco como arritmias cardíacas.
------------------	---	--

ANTIISTAMÍNICOS (ANTAGONISTAS DO RECEPTOR HISTAMÍNICO H1)

Astemizole Terfenadina	Astemizole: ↑ esperado	Contraindicado (ver secção 4.3). Potencial para reações
-----------------------------------	------------------------	---

	Terfenadina: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	graves e/ou capazes de colocar a vida em risco como arritmias cardíacas.
NEUROLÉPTICOS		
Pimozide	Pimozide: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	Contraindicado (ver secção 4.3). Potencial para reações graves e/ou capazes de colocar a vida em risco como arritmias cardíacas.
ANTIPSICÓTICOS		
Quetiapina	Devido à inibição do CYP3A4 pelo Telzir, é esperado um aumento das concentrações de quetiapina.	A administração concomitante de Telzir e quetiapina está contraindicada, uma vez que pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina. O aumento das concentrações plasmáticas de quetiapina pode levar a coma.
Lurasidona Não há estudos de interação medicamentosa com FPV/RTV.	Lurasidona: ↑ esperado (inibição da CYP3A4)	Administração concomitante de fosamprenavir/ritonavir com lurasidona é contraindicada devido ao potencial de reações graves e/ou risco de vida relacionadas com lurasidona (ver secção 4.3)
INFEÇÃO		
<i>Antibacterianos:</i>		
Claritromicina Estudo efetuado com amprenavir. Sem estudos de interação medicamentosa com FPV/RTV	Claritromicina: ↑ moderado esperado (Inibição do CYP3A4)	Utilizar com precaução.
Eritromicina Sem estudos de interação medicamentosa.	Eritromicina: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	Utilizar com precaução.
<i>Antimicobacterianos:</i>		
Rifabutina 150 mg em dias alternados	Rifabutina: C_{max} ↓ 14%* Rifabutina: AUC (0-48) ↔* 25-O-desacetilrifabutina: C_{max} ↑ 6x* 25-O-desacetilrifabutina: AUC (0-48) ↑ 11x* *comparado com rifabutina 300 mg uma vez por dia	O aumento da 25-O-desacetilrifabutina (metabolito ativo) pode potencialmente levar a um aumento dos eventos adversos relacionados com a rifabutina, especialmente uveíte. Uma diminuição de 75% da

	<p>A exposição ao Amprenavir não sofreu alterações quando comparada aos controlos históricos.</p> <p>(Indução/inibição mista do CYP3A4)</p>	<p>dose normal de rifabutina (i.e. para 150 mg em dias alternados) é recomendada. Reduções adicionais de dose podem ser necessárias (ver secção 4.4).</p>
--	---	---

<p>Rifampicina 600 mg uma vez por dia</p> <p>(Amprenavir sem ritonavir)</p> <p>Sem estudos de interação medicamentosa com FPV/RTV</p>	<p>Amprenavir: AUC ↓ 82%</p> <p>↓ significativa de APV esperada</p> <p>(Indução do CYP3A4 pela rifampicina)</p>	<p>Contraindicado (ver secção 4.3).</p> <p>A diminuição da AUC do amprenavir pode resultar em falência virulógica e no desenvolvimento de resistências. Durante tentativas de ultrapassar a exposição diminuída com um aumento da dose de outros inibidores de protease potenciados com ritonavir foi observada uma alta frequência de reações hepáticas.</p>
<p><i>Anti-Fúngicos:</i></p>		
<p>Cetoconazole 200 mg uma vez por dia durante 4 dias</p> <p>Itraconazole</p> <p>Sem estudos de interação medicamentosa.</p>	<p>Cetoconazole: C_{max} ↑ 25% Cetoconazole: AUC ↑ 2,69x.</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p> <p>Itraconazole: ↑ esperado</p> <p>(Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)</p>	<p>Doses elevadas (>200 mg por dia) de cetoconazole ou itraconazole não são recomendadas.</p>
<p>ANTIÁCIDOS, ANTAGONISTAS DO RECEPTOR HISTAMÍNICO H₂ E INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES</p>		
<p>Dose única de 30 ml de suspensão de antiácido (equivalente a 3,6 grama de hidróxido de alumínio e 1,8 grama de hidróxido de magnésio)</p> <p>(Telzir 1400 mg dose única)</p> <p>Ranitidina 300 mg dose única</p> <p>(Telzir 1400 mg dose única)</p> <p>Esomeprazole 20 mg uma vez por dia</p>	<p>Amprenavir: C_{max} ↓ 35% Amprenavir: AUC ↓ 18% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 51% Amprenavir: AUC ↓ 30% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>Amprenavir C_{max} ↔ Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C_{min} (C_{12h}) ↔</p> <p>(Aumento no pH gástrico)</p>	<p>Não são necessários ajustes de dose com antiácidos, inibidores da bomba de protões ou antagonistas do receptor da histamina H₂.</p>

ANTICONVULSIVANTES		
Fenitoína 300 mg uma vez por dia	Fenitoína: C_{max} ↓ 20% Fenitoína: AUC ↓ 22% Fenitoína: C_{min} ↓ 29% (Indução ligeira do CYP3A4 pelo FPV/RTV) Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20% Amprenavir: C_{min} ↑ 19%	É recomendado que as concentrações plasmáticas da fenitoína sejam monitorizadas e que a dose de fenitoína seja aumentada se apropriado.
Fenobarbital Carbamazepina Sem estudos de interação medicamentosa.	Amprenavir: ↓ esperada (Indução moderada do CYP3A4)	Utilizar com precaução (ver secção 4.4).
Lidocaína (por via sistémica) Sem estudos de interação medicamentosa.	Lidocaína: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	O uso concomitante não é recomendado. Pode provocar reações adversas graves (ver secção 4.4).
Halofantrina Sem estudos de interação medicamentosa.	Halofantrina: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	O uso concomitante não é recomendado. Pode provocar reações adversas graves (ver secção 4.4).
INIBIDORES DA PDE5		
Sildenafil Vardenafil Tadalafil Sem estudos de interação medicamentosa.	Inibidores da PDE5: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	O uso concomitante não é recomendado. Pode resultar num aumento das reações adversas associadas ao inibidor de PDE5, incluindo hipotensão, alterações visuais e priapismo (recorrer à informação de prescrição do inibidor da PDE5). Os doentes devem ser advertidos sobre estes possíveis efeitos secundários quando utilizam inibidores da PDE5 com Telzir/ritonavir (ver secção 4.4). É contraindicada a administração concomitante de Telzir com dose baixa de ritonavir com sildenafil utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).

ESTEROIDES INALÁVEIS/NASAIS		
<p>Propionato de fluticasona 50 µg por via intranasal 4 vezes por dia durante 7 dias</p> <p>(Ritonavir 100 mg cápsulas duas vezes por dia durante 7 dias)</p>	<p>Propionato de fluticasona: ↑</p> <p>Níveis intrínsecos de cortisol: ↓ 86%</p> <p>Os efeitos da exposição sistémica elevada da fluticasona nos níveis plasmáticos de ritonavir são desconhecidos.</p> <p>Esperam-se efeitos potenciados quando o propionato de fluticasona é inalado.</p> <p>(Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)</p>	<p>O uso concomitante não é recomendado exceto se o potencial benefício do tratamento ultrapasse o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides (ver secção 4.4). A redução de dose do glucocorticoide com uma monitorização apertada dos efeitos locais e sistémicos ou uma mudança para um glucocorticoide que não seja um substrato do CYP3A4 (por exemplo beclometasona) deve ser considerada. Em caso de interrupção de glucocorticoides deve ser efetuada uma redução de dose progressiva por um período de tempo mais prolongado (ver secção 4.4).</p>
ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS ALFA-1		
<p>Alfuzosina</p>	<p>Potencial aumento das concentrações de alfuzosina que pode resultar em hipotensão. O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A4 pelo fosamprenavir/ritonavir.</p>	<p>É contraindicada a administração concomitante de TELZIR/ritonavir com alfuzosina (ver secção 4.3).</p>
MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS		
<p>Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Amprenavir ↓ esperada</p> <p>(Indução do CYP3A4 pelo hipericão)</p>	<p>Preparações à base de plantas contendo hipericão não devem ser combinadas com Telzir (ver secção 4.3). Se um doente já estiver a tomar hipericão, verifique níveis de amprenavir, ritonavir, ARN VIH e interrompa o hipericão. Os níveis de amprenavir e ritonavir podem aumentar aquando da interrupção de hipericão. O efeito indutor persiste pelo menos durante 2 semanas após a interrupção do tratamento com hipericão.</p>
INIBIDORES DA HMG-COA REDUCTASE		
<p>Lovastatina Sinvastatina</p> <p>Sem estudos de interação medicamentosa.</p>	<p>Lovastatina: ↑ esperado</p> <p>Sinvastatina: ↑ esperado</p> <p>(Inibição do CYP3A4 por</p>	<p>Contraindicado (ver secção 4.3).</p> <p>Concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA</p>

	FPV/RTV)	<p>reductase podem provocar miopatias, incluindo rabdomiólise.</p> <p>A pravastatina ou a fluvastatina são recomendadas uma vez que o seu metabolismo não é dependente do CYP3A4 e não são esperadas interações com os inibidores da protease.</p>
<p>Atorvastatina 10 mg uma vez dia durante 4 dias</p>	<p>Atorvastatina: C_{max} ↑ 184%</p> <p>Atorvastatina: AUC ↑ 153%</p> <p>Atorvastatina: C_{min} ↑ 73%</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔</p> <p>Amprenavir: AUC ↔</p> <p>Amprenavir: C_{min} ↔</p> <p>(Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)</p>	<p>Doses de atorvastatina não superiores a 20 mg por dia devem ser administradas com monitorização apertada da toxicidade da atorvastatina.</p>
IMUNOSSUPRESSORES		
<p>Ciclosporina Rapamicina Tacrolimus</p> <p>Sem estudos de interação medicamentosa.</p>	<p>Ciclosporina: ↑ esperado</p> <p>Rapamicina: ↑ esperado</p> <p>Tacrolimus: ↑ esperado</p> <p>(Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)</p>	<p>É recomendada uma monitorização frequente dos níveis das concentrações terapêuticas do imunossupressor até que estes estabilizem (ver secção 4.4).</p>
BENZODIAZEPINAS		
<p>Midazolam</p> <p>Sem estudos de interação medicamentosa.</p>	<p>Midazolam: ↑ esperado (3-4 x para midazolam por via parentérica)</p> <p>Com base nos dados de outros inibidores da protease, espera-se que as concentrações plasmáticas do midazolam sejam significativamente mais elevadas quando o midazolam é administrado por via oral.</p> <p>(Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)</p>	<p>Telzir/ritonavir não deve ser coadministrado com midazolam administrado por via oral (ver secção 4.3), enquanto que se aconselha precaução na coadministração de Telzir/ritonavir com midazolam por via parentérica.</p> <p>Se Telzir/ritonavir for coadministrado com midazolam por via parentérica, tal deve ser efetuado numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) ou instalações similares que assegurem uma monitorização clínica apertada e acompanhamento médico apropriado para o caso de ocorrer depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado um ajuste de dose do midazolam,</p>

		especialmente se for administrada mais do que uma dose isolada.
ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS		
Desipramina Nortriptilina Sem estudos de interação medicamentosa.	Antidepressivos tricíclicos: ↑ esperado (Inibição ligeira do CYP2D6 por RTV)	Recomenda-se uma monitorização apertada dos efeitos terapêuticos e dos efeitos adversos dos antidepressivos tricíclicos (ver secção 4.4).
OPIÓIDES		
Metadona ≤ 200 mg uma vez por dia	(R-) metadona: C _{max} ↓ 21% (R-) metadona: AUC ↓ 18% (Indução do CYP pelo FPV/RTV)	Não se espera que a diminuição da (R-) metadona (enantiómero ativo) seja clinicamente significativa. Como precaução, os doentes devem ser monitorizados para deteção do síndrome de abstinência.
ANTICOAGULANTES ORAIS		
Varfarina Outros anticoagulantes orais Sem estudos de interação medicamentosa.	Possível ↓ ou ↑ do efeito antitrombótico. (Indução e/ou inibição do CYP2C9 por RTV)	É recomendada uma monitorização reforçada do Rácio Internacional Normalizado (ver secção 4.4).
CONTRACETIVOS ORAIS		
Etinilestradiol 0,035 mg /noretisterona 0,5 mg uma vez por dia	Etinilestradiol: C _{max} ↓ 28% Etinilestradiol: AUC ↓ 37% Noretisterona: C _{max} ↓ 38% Noretisterona: AUC ↓ 34% Noretisterona: C _{min} ↓ 26 (Indução do CYP3A4 por FPV/RTV) Amprenavir: C _{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C _{min} ↔* * comparado com dados históricos Ritonavir: C _{max} ↑ 63%* Ritonavir: AUC ↑ 45%* * comparado com dados históricos Elevações clinicamente significativas das transaminases hepáticas ocorreram em alguns doentes.	São recomendados métodos alternativos não hormonais de contraceção para mulheres em idade fértil (ver secção 4.4).

INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SERETONINA (SSRIS)		
Paroxetina 20 mg uma vez por dia	Paroxetina: C_{max} ↓ 51% Paroxetina: AUC ↓ 55% Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * comparado com dados históricos Mecanismo desconhecido.	A titulação da dose de paroxetina baseada na avaliação clínica da resposta ao tratamento com antidepressivos é recomendada. Doentes a tomar uma dose estável de paroxetina que comecem tratamento com Telzir e ritonavir devem ser monitorizados quanto à resposta terapêutica do tratamento com antidepressivos.
ANTINEOPLÁSTICOS METABOLIZADOS PELA CYP3A4		
Exemplos de antineoplásicos: dasatinib nilotinib ibrutinib vimblastina everolimus Não há estudos de interação medicamentosa com FPV/RTV.	dasatinib: ↑ esperado nilotinib: ↑ esperado ibrutinib: ↑ esperado vimblastina: ↑ esperado everolimus: ↑ esperado (inibição da CYP3A4)	Quando os antineoplásicos metabolizados pela CYP3A4 são administrados concomitantemente com fosamprenavir/ritonavir, as concentrações plasmáticas destes antineoplásicos podem aumentar, aumentando também o risco de reações adversas habitualmente associadas a estes antineoplásicos. Em caso de administração concomitante com antineoplásicos metabolizados pela CYP3A4, por favor consultar a informação do medicamento relevante para estes medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Regra geral, ao decidir utilizar antiretrovíricos para o tratamento da infeção pelo VIH em mulheres grávidas e, conseqüentemente, para reduzir o risco de transmissão vertical de VIH para o recém-nascido, os dados em animais (ver secção 5.3) bem como a experiência clínica em mulheres grávidas devem ser tidas em consideração.

Existe experiência clínica limitada (menos de 300 resultados em grávidas) na utilização de fosamprenavir em mulheres grávidas. Foi demonstrada a transferência de amprenavir para a placenta em humanos.

Em estudos em animais expostos a concentrações sistémicas plasmáticas (AUC) de amprenavir, inferiores à exposição terapêutica em doentes tratados com Telzir, observou-se algum desenvolvimento de toxicidade (ver secção 5.3). Tendo em conta a baixa exposição em estudos de toxicidade reprodutiva, o potencial de Telzir para desenvolver toxicidade não foi completamente determinado.

Telzir só deve ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto.

Amamentação

Foi detetado material relacionado com o amprenavir no leite de ratos fêmeas, mas desconhece-se se amprenavir é excretado no leite humano. As crias de rato expostas nos períodos pré e pós natal a amprenavir e fosamprenavir demonstraram toxicidade do desenvolvimento (ver secção 5.3).

Recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos, de forma a evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis no humano sobre o efeito de fosamprenavir na fertilidade. Nos ratos, não existiram efeitos *major* na fertilidade ou na performance reprodutiva com fosamprenavir (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos de Telzir em associação com ritonavir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O perfil de reações adversas de Telzir deve ser tido em consideração quando se considera a capacidade do doente em conduzir ou operar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de reações adversas foi similar em todos os respetivos estudos em adultos: doentes sem tratamento prévio antirretrovírico (APV30002, ESS100732), doentes com tratamento prévio com inibidores da protease (posologia duas vezes por dia, APV30003). Este resumo é baseado em dados de segurança de um total de 864 doentes expostos a fosamprenavir/ritonavir nestes três estudos.

As reações adversas mais frequentemente notificadas (>5% de indivíduos adultos tratados) com a associação fosamprenavir/ritonavir foram reações gastrointestinais (náusea, diarreia, dor abdominal e vômitos) e dor de cabeça. A maioria das reações adversas associadas com terapêuticas de combinação fosamprenavir/ritonavir foram ligeiras a moderadas em gravidade, precoces na manifestação e raramente limitativas quanto à adesão à terapêutica. As reações adversas mais graves, como erupções cutâneas graves e elevações das transaminases hepáticas, têm também sido notificadas (conforme parágrafo Descrição de reações adversas selecionadas).

Resumo tabelado de reações adversas

As reações adversas estão listadas segundo a base de dados MedDRA, por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ou Muito raros ($< 1/10000$) ou Desconhecido.

As categorias de frequência para as reações abaixo indicadas foram baseadas em dados de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização.

A maioria das reações adversas abaixo indicadas foi notificada a partir de três grandes estudos clínicos em adultos, onde as reações adversas foram pelo menos, de intensidade moderada (Grau 2 ou superior) ocorrendo em 1% ou mais dos doentes e notificados pelos investigadores como atribuíveis à medicação utilizada nos estudos.

Sistema de órgãos	Reação adversa	Frequência
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Cefaleias, tonturas, parestesia oral	Frequentes
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Diarreia	Muito frequentes
	Fezes moles, náuseas, vômitos, dor abdominal	Frequentes
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Síndrome Stevens Johnson	Raros
	Angioedema	Pouco frequentes
	Erupção cutânea (ver texto em baixo “erupção cutânea/reações cutâneas”)	Frequentes
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Fadiga	Frequentes
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Colesterol no sangue aumentado	Muito Frequentes
	Triglicéridos no sangue aumentados	Frequentes
	Alanino aminotransferase aumentada	Frequentes
	Aspartato aminotransferase aumentada	Frequentes
	Lipase aumentada	Frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Erupção cutânea/reações cutâneas: durante o tratamento pode ocorrer erupção cutânea, eritematosa ou maculopapular, com ou sem prurido. A erupção cutânea resolve-se, geralmente, espontaneamente, sem necessidade de suspender o tratamento com fosamprenavir com ritonavir.

Casos de erupção cutânea grave ou com risco de vida, incluindo o síndrome de Stevens-Johnson, são raros. O tratamento com fosamprenavir com ritonavir deverá ser permanentemente interrompido em caso de erupção cutânea grave ou em caso de erupção cutânea de intensidade ligeira ou moderada acompanhada de sintomas sistêmicos ou envolvimento das mucosas (ver secção 4.4).

Alterações bioquímicas: as alterações bioquímicas (Grau 3 ou 4) possivelmente relacionadas com o tratamento com fosamprenavir com ritonavir e notificadas em 1 % ou mais dos doentes adultos incluem: aumento da ALT (*frequente*), da AST (*frequente*), da lipase sérica (*frequente*) e dos triglicéridos (*frequente*).

Parâmetros metabólicos: o peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretrovírica (ver secção 4.4).

Rabdomiólise: tem sido notificado com os inibidores da protease, mais especificamente em associação com análogos dos nucleósidos, um aumento da CPK, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise.

Síndrome de Reativação Imunológica: em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Tem sido relatada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves e hepatite autoimune) na configuração de reativação imunológica; contudo, o tempo relatado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Osteonecrose: foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença pelo VIH avançada ou exposição prolongada a TARC. A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

População pediátrica/outras populações

Crianças e adolescentes: O perfil de reações adversas em crianças e adolescentes é baseado em dados de segurança integrados a partir de dois estudos (dados à Semana 24 do APV29005 e dados à Semana 168 do APV20003 [dados finais]) nos quais 158 doentes infetados com VIH-1, com idades entre os 2 e os 18 anos de idade receberam fosamprenavir com ritonavir e terapêutica base com nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ver secção 5.1 para informação sobre os regimes posológicos aplicados para cada grupo etário). 79% dos doentes receberam mais de 48 semanas de exposição.

No geral, o perfil de segurança destas 158 crianças e adolescentes foi similar ao observado na população adulta. Ocorreram mais frequentemente vômitos entre os doentes pediátricos. Reações adversas relacionadas com medicamentos foram mais comuns no APV20003 (57%), estudo no qual os doentes receberam fosamprenavir/ritonavir uma vez por dia quando comparado com APV29005 (33%) onde os doentes receberam fosamprenavir/ritonavir duas vezes por dia.

Não foram identificadas novas preocupações de segurança na análise de dados à Semana 48 dos estudos APV29005 ou APV20002, nos quais 54 indivíduos de 4 semanas até <2 anos de idade receberam fosamprenavir/ritonavir duas vezes por dia com terapêutica base com nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa e 5 indivíduos receberam apenas doses únicas de fosamprenavir com ou sem ritonavir.

Doentes hemofílicos: Tem sido notificado aumento da hemorragia espontânea em doentes hemofílicos tratados com antirretrovíricos inibidores da protease (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe antídoto conhecido para Telzir. Não se sabe se o amprenavir pode ser removido por diálise peritoneal ou hemodiálise. Caso ocorra sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a evidência de toxicidade (ver secção 4.8), procedendo-se ao tratamento de suporte padrão conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivíricos para uso sistêmico, inibidor da protease, código ATC: J05AE07

Mecanismo de ação

A atividade antivírica observada *in vitro* com fosamprenavir deve-se à presença de vestígios de amprenavir. O amprenavir é um inibidor competitivo da protease do VIH-1. O amprenavir bloqueia o local ativo da protease VIH-1, prevenindo assim a progressão da *gag* vírica e das poliproteínas precursoras *gag-pol*, resultando na formação de partículas víricas imaturas não infecciosas.

A administração de 700 mg de fosamprenavir duas vezes por dia com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia resulta em concentrações plasmáticas de amprenavir (dados provenientes do estudo APV30003 em doentes sujeitos a terapêutica prévia com antirretrovíricos) que resulta, após ajuste de proteínas, num rácio médio C_{\min}/IC_{50} e C_{\min}/IC_{95} de 21,7 (intervalo de 1,19-240) e 3,21 (intervalo de 0,26-30,0), respetivamente.

Atividade antivírica *in vitro*

A atividade antivírica *in vitro* do amprenavir foi avaliada relativamente ao VIH-1 IIIB em linhas celulares de linfoblastos com infeção aguda e crónica (MT-4, CEM-CCRF, H9) e em linfócitos de sangue periférico. A concentração inibitória 50 % (CI_{50}) do amprenavir varia entre 0,012 a 0,08 μM em células com infeção aguda e foi de 0,41 μM em células cronicamente infetadas (1 μM = 0,50 $\mu\text{g/ml}$). A relação entre a atividade anti-VIH1 *in vitro* do amprenavir e a inibição da replicação de VIH-1 em humanos não foi definida.

Resistência

In vivo

a) doentes sem tratamento prévio com TAR ou sem tratamento prévio com IP

Foram avaliados vários regimes, em programas de desenvolvimento com amprenavir/fosamprenavir, com ou sem coadministração de ritonavir. A análise de amostras de falência virológica durante estes regimes, definiu quatro principais vias de resistência: V32I+I47V, I50V, I54L/M e I84V. As mutações adicionais observadas que podem contribuir para a resistência foram: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, 162V, L63P, V77I, 185V e 193L.

Quando os doentes adultos sem tratamento prévio com TAR foram tratados com as doses atualmente aprovadas de fosamprenavir/ritonavir, assim como com outros regimes IP potenciados com ritonavir, as mutações descritas foram observadas pouco frequentemente. Dezassexes dos 434 doentes sem tratamento prévio com TAR, que receberam fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg duas vezes por dia no estudo ESS100732, apresentaram falência virológica às 48 semanas com 14 isolados genotipados. Três dos 14 isolados tinham mutações de resistência à protease. Foi observada uma mutação de resistência em cada um dos 3 isolados: K20K/R, I54I/L e I93I/L respetivamente.

Entre os 81 doentes pediátricos sem tratamento prévio com IP tratados com fosamprenavir/ritonavir, 15 doentes cumpriram a definição protocolada de falência virológica às 48 Semanas no APV29005 e até às 108 Semanas no APV20003. Mutações maiores emergentes do tratamento ou mutações da protease associadas ao amprenavir foram observadas em vírus isolados de 2 doentes. Os padrões de resistência foram idênticos aos observados em adultos.

b) doentes com tratamento prévio com IP

Amprenavir

Nos estudos em doentes adultos com tratamento prévio com IP, PRO30017 (600 mg de amprenavir com 100 mg de ritonavir, duas vezes por dia no subestudo A e B com 80 e 37 doentes respetivamente), surgiram as seguintes mutações em doentes com falência virológica: 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 e I93L/M.

Fosamprenavir

Nos estudos em doentes adultos com tratamento prévio com IP, APV30003 e a sua extensão, APV30005 (700 mg de fosamprenavir/100 mg de ritonavir duas vezes por dia: n=107), surgiram as seguintes mutações em doentes apresentando falência virológica ao longo de 96 semanas: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, I85V e L90M.

Nos estudos pediátricos APV20003 e APV29005, 77 doentes com tratamento prévio com IP foram tratados com regimes base de fosamprenavir/ritonavir e 43 doentes cumpriram o critério de falência virológica definido pelo estudo durante as 48 semanas no APV29005 e até às 108 semanas no APV20003. Mutações maiores da protease emergentes do tratamento ou associadas ao amprenavir foram observadas em vírus isolados de 1 doente no APV29005 e em 6 doentes no APV20003. Os padrões de mutação foram semelhantes aos descritos em adultos com tratamento prévio com IP e tratados com fosamprenavir/ritonavir.

Atividade antivírica de acordo com resistência genotípica/fenotípica

Testes de resistência genotípica

Sistemas de interpretação genotípica podem ser utilizados para estimar a atividade de amprenavir/ritonavir ou fosamprenavir/ritonavir, em indivíduos com isolados resistentes a IP. O atual (julho 2006) algoritmo ANRS AC-11 para fosamprenavir/ritonavir define resistência como a presença das mutações V32I+I47A/V, ou I50V, ou pelo menos quatro mutações entre: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V e L90M, e está associado a resistência fenotípica aumentada a fosamprenavir com ritonavir, bem como a reduzida probabilidade de resposta virológica (resistência). Conclusões relativas à relevância de determinadas mutações ou padrões mutacionais, estão sujeitas a alteração através de dados adicionais, e está recomendado que se consulte sempre os atuais sistemas de interpretação, para a análise dos resultados dos testes de resistência.

Testes de resistência fenotípica

Sistemas de interpretação fenotípica clinicamente validados podem ser utilizados em conjunto com os dados da análise genotípica para estimar a atividade de amprenavir/ritonavir ou fosamprenavir/ritonavir, em doentes com isolados resistentes a IP. Companhias dos testes de diagnóstico de resistência desenvolveram limites fenotípicos clínicos máximos para FPV/RTV que podem ser usados para interpretar os resultados dos testes de resistência.

Experiência clínica

A experiência clínica com fosamprenavir potenciado com ritonavir baseia-se essencialmente em dois estudos abertos. Um em doentes sem tratamento prévio com antirretrovíricos (estudo ESS100732) e, um estudo em doentes com tratamento prévio com antirretrovíricos (estudo APV30003). Ambos os estudos compararam fosamprenavir/ritonavir com lopinavir/ritonavir.

Doentes Adultos Sem Tratamento Prévio com Antirretrovíricos

Num estudo aberto e randomizado (ESS100732- KLEAN), em doentes sem tratamento prévio com antirretrovíricos, fosamprenavir (700 mg) administrado concomitantemente com doses baixas de ritonavir (100 mg) num regime duas vezes por dia incluindo a administração uma vez por dia da associação dose fixa abacavir/lamivudina (600 mg/300 mg) demonstrou uma eficácia comparável, durante 48 semanas, a lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) administrado duas vezes por dia em associação com abacavir/lamivudina (600 mg/300 mg uma vez por dia).

A demonstração de não inferioridade, entre fosamprenavir administrado concomitantemente com ritonavir e lopinavir/ritonavir, foi baseada na proporção de doentes que alcançaram níveis plasmáticos de ARN VIH-1 < 400 cópias/ml na semana 48 (objetivo primário). Na análise do Tempo Decorrido até à Perda de Resposta Viroológica, para a população com Intenção de Tratar, a proporção de doentes que atingiu níveis plasmáticos de ARN VIH-1 < 400 cópias/ml foi de 73% (315/434) no grupo fosamprenavir com ritonavir, comparativamente a 71% (317/444) dos doentes que receberam lopinavir/ritonavir, com um intervalo de confiança de 95% (-4,84%; 7,05%).

Os resultados de eficácia por subgrupos estão descritos na tabela abaixo.

Tabela 1 – Resultados de eficácia à semana 48 no ESS100732 (Doentes Sem Tratamento Prévio com Antirretrovíricos)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)
População ITT-E análise TLOVR	Proporção com VIH-1 ARN < 400 cópias/ml	
Todos os participantes	72,5 %	71,4%
Valor de base VIH-1 ARN < 100,000 cópias/ml	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
Valor de base VIH-1 ARN ≥ 100,000 cópias/ml	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Proporção com VIH-1 ARN < 50 cópias/ml	
Todos os participantes	66%	65%
Valor de base VIH-1 ARN < 100,000 cópias/ml	67% (n=197)	64% (n=209)
Valor de base VIH-1 ARN ≥ 100,000 copies/ml	65% (n=237)	66% (n=235)
	Variação média a partir do valor de base em células CD4 (células/ μ l)	
ITT-E Análise observacional	176 (n=323)	191 (n=336)

Após completarem o período de 48 semanas de tratamento, os participantes nos centros Europeus e Canadianos estavam aptos a participarem numa extensão do estudo até à semana 144 mantendo o seu regime terapêutico conforme a aleatorização original. Apenas 22% da população original do estudo KLEAN foi incluída na extensão do estudo.

Os resultados de eficácia estão descritos na tabela abaixo.

Tabela 2 – Resultados de eficácia às Semanas 96 e 144 na extensão ESS100732 (Doentes Sem Tratamento Prévio com Antirretrovíricos)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)
ITT (Ext) População TLOVR análise	Proporção com VIH-1 ARN < 400 cópias/ml	
Semana 96	93%	87%
Semana 144	83%	70%
	Proporção com VIH-1 ARN < 50 cópias/ml	
Semana 96	85%	75%
Semana 144	73%	60%
ITT(Ext) Análise observacional	Variação média a partir do valor de base em células CD4 (células/ μ l)	
Semana 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Semana 144	300 (n=87)	335 (n=66)

Doentes Adultos Sujeitos a Tratamento Prévio com Antirretrovíricos

Num estudo aberto randomizado (APV30003), realizado em doentes com falência virológica com terapêutica prévia com inibidores da protease (com dois ou menos IP) a associação fosamprenavir com ritonavir (700/100 mg duas vezes por dia ou 1400/200 mg uma vez por dia) não demonstrou ser não inferior a lopinavir/ritonavir relativamente à supressão vírica, como avaliado pela média da área sob a curva (AAUCMB) menos os valores iniciais, do ARN VIH-1 plasmático passadas 48 semanas (parâmetro de avaliação clínica primário). Os resultados foram favoráveis ao braço lopinavir/ritonavir como detalhado abaixo.

Todos os doentes neste estudo apresentaram falência terapêutica com um regime prévio de inibidores da protease (definido como ARN VIH-1 plasmático que nunca diminuiu de 1.000 cópias/ml após, pelo menos, 12 semanas consecutivas de terapêutica, ou supressão inicial de ARN VIH-1 com subsequente retorno a \geq 1.000 cópias/ml). Contudo, apenas 65 % dos doentes estavam a tomar IP como regime base à entrada do estudo.

A população incluída consistiu principalmente em doentes sujeitos a tratamento moderado prévio com antirretrovíricos. A duração média de exposição prévia a NRTIs foi de 257 semanas para os doentes a receber fosamprenavir com ritonavir duas vezes por dia (79 % foram previamente expostos a \geq 3 NRTIs) e 210 semanas para os doentes a receber lopinavir/ritonavir (64 % foram

previamente expostos a ≥ 3 NRTIs). A duração média de exposição prévia a inibidores da protease foi de 149 semanas para os doentes a receber fosamprenavir com ritonavir duas vezes por dia (49 % receberam mais que 2 IP, previamente) e 130 semanas para os doentes a receber lopinavir/ritonavir (40 % receberam mais que 2 IP, previamente).

As médias da AAUCMBs (\log_{10} c/ml) na população ITT (E) (análise observacional) às 48 semanas (critério de avaliação primário) e outros resultados de eficácia por subgrupo estão descritas nas tabelas abaixo:

Tabela 3 - Resultados de eficácia à Semana 48 da população do APV30003 ITT(E) (Doentes com experiência ART)

	FPV/RTV BID (N=107)	LPV/RTV BID (N=103)
AAUCMB Análise observacional	Média (n)	Média (n)
Todos os doentes	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000 – 10.000 cópias/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10.000 – 100.000 cópias/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100.000 cópias/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV BID vs LPV/RTV BID	AAUCMB Diferença média (97,5% CI)	
Todos os doentes	0,244 (-0,047, 0,536)	
1000 – 10.000 cópias/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
>10.000 – 100.000 cópias/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
>100.000 cópias/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
AAUCMB Análise observacional	Média (n)	Média (n)
Todos os doentes	-1,53 (105)	-1,76 (103)
Contagem CD4 <50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥ 50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
<200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥ 200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
GSS para TBO¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Todos os doentes, Análise² RD=F	n (%)	n(%)
Participantes (%) com níveis	49 (46%)	52 (50%)

plasmáticos de VIH-1 ARN <50 cópias/ml		
Participantes (%) com níveis plasmáticos de VIH-1 ARN <400 cópias/ml	62 (58%)	63 (61%)
Participantes com >1 log₁₀ alteração a partir da linha de base em níveis plasmáticos de VIH-1 ARN	62 (58%)	71 (69%)
Alteração a partir da linha de base em células CD4 (células/μl)	Mediana (n)	Mediana (n)
Todos os doentes	81 (79)	91 (85)

Legenda: ¹GSS para TBO: Escala de Sensibilidade Genotípica para Terapêutica de Base Otimizada. A GSS foi calculada utilizando as orientações ANRS 2007. ²RD=F: Análise interrupção ou descontinuação igual a falência, que é equivalente a TLOVR. FPV/RTV BID – fosamprenavir com ritonavir duas vezes por dia. LPV/RTV BID – lopinavir/ritonavir duas vezes por dia.

Tabela 4 – AAUCMB à Semana 48 por Escala de Sensibilidade Genotípica para TBO e linha de base de resistência a FPV/RTV

	Semana 48 AAUCMB (n)		
Escala de Sensibilidade Genotípica para TBO	Todos os participantes	Suscetibilidade a FPV/RTV < 4 mutações, de acordo com escala	Resistência a FPV/RTV ≥ 4 mutações, de acordo com escala
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Todos os doentes	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Conforme dados da tabela acima, existiam apenas 16 doentes que albergavam à partida vírus com resistência a FPV/RTV de acordo com a escala ANRS. Os dados deste número pequeno analisados em maior profundidade pelos subgrupos do GSS necessitam de ser interpretados com precaução.

Não existem dados suficientes para recomendar a utilização de fosamprenavir com ritonavir em doentes com terapêutica altamente potente prévia.

Crianças e adolescentes com idade superior a 6 anos

Os comprimidos e a suspensão oral de fosamprenavir com ritonavir em combinação com NRTIs foram avaliados em crianças e adolescentes com e sem tratamento prévio com inibidores da protease. O benefício nesta faixa etária resultou essencialmente do estudo APV29005, um estudo aberto, de 48 semanas no qual se avaliam os perfis de farmacocinética, segurança e atividade antivírica de fosamprenavir com ritonavir administrados duas vezes por dia a doentes com idades

entre os 2 e os 18 anos de idade infetados com VIH-1 sem e com tratamento com inibidores da protease prévio. Os resultados obtidos às 48 semanas de tratamento são fornecidos de seguida.

O estudo APV29005 incluiu 30 doentes com idades entre os 6 e os 11 anos (a maioria dos quais foi tratada com fosamprenavir/ ritonavir 18/3 mg/kg duas vezes por dia ou com o regime posológico de comprimidos para adulto), e 40 doentes com idades entre os 12 e os 18 anos (a maioria dos quais foi tratada com o regime posológico de comprimidos para adulto).

Tabela 5 – Características de base e resultados de eficácia à Semana 48 na população do APV29005 ITT (E)

	Doentes dos 6 aos 11 anos N=30	Doentes dos 12 aos 18 anos N=40
Características de Base		
Status TAR/IP, n (%)		
Sem tratamento prévio com TAR	2 (7)	14 (35)
Com tratamento prévio com TAR, sem tratamento prévio com IP	8 (27)	12 (30)
Com tratamento prévio com IP	20 (67)	14 (35)
Duração média de exposição prévia a TAR, semanas		
NRTI	386	409
IP	253	209
ARN do VIH-1 plasmático médio log ₁₀ cópias/ml	4,6 (n=29)	4,7
>100,000 cópias/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Média células CD4/μl	470	250
Contagem CD4 < 350 células/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Resultados de Eficácia		
Doentes com ARN do VIH-1 plasmático <400 cópias/ml, Análise Instantânea	16 (53%)	25 (63%)
Varição média de células CD4 (células/μl) desde a linha de base, observado em análises	210 (n=21)	140 (n=35)

Estes dados encontram-se consubstanciados pelo estudo de suporte APV20003; no entanto, foi utilizado um regime posológico diferente do do estudo APV29005.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral, o fosamprenavir é rápida e quase completamente hidrolisado em amprenavir e fosfato inorgânico, antes de entrar na circulação sistémica. A conversão do fosamprenavir em amprenavir parece ocorrer principalmente no epitélio intestinal.

As propriedades farmacocinéticas do amprenavir, após administração de Telzir com ritonavir, foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em doentes infetados pelo VIH, não se tendo observado diferenças substanciais entre estes dois grupos.

A administração em jejum de Telzir comprimido e suspensão oral, origina valores de AUC_∞ de amprenavir plasmático equivalentes, e Telzir suspensão oral origina uma C_{max} de amprenavir 14 % mais elevada comparativamente à formulação oral de comprimidos.

Absorção

O pico das concentrações plasmáticas de amprenavir observa-se aproximadamente 2 horas após administração de dose única de fosamprenavir. Em geral, os valores de AUC de fosamprenavir são

inferiores a 1 % dos valores observados para amprenavir. A biodisponibilidade absoluta do fosamprenavir em humanos não foi estabelecida.

Após administração oral de doses múltiplas equivalentes de fosamprenavir e amprenavir, observaram-se valores de AUC comparáveis; no entanto, os valores de C_{max} foram aproximadamente 30 % inferiores e os de C_{min} 28 % superiores, com fosamprenavir.

A coadministração de ritonavir com fosamprenavir aumenta a AUC plasmática do amprenavir para aproximadamente o dobro e o $C_{\tau,ss}$ plasmático para 4 a 6 vezes mais, ao comparar com os valores da administração isolada de fosamprenavir.

Após administração oral de doses múltiplas de 700 mg de fosamprenavir com 100 mg de ritonavir, duas vezes por dia, o amprenavir foi rapidamente absorvido com uma média geométrica (95 % IC) do pico das concentrações plasmáticas do amprenavir no estado de equilíbrio (C_{max}) de 6,08 (5,38-6,86) $\mu\text{g/ml}$, ocorrendo aproximadamente 1,5h (0,75-5,0) após ingestão da dose (t_{max}). A média plasmática no estado de equilíbrio das concentrações mínimas de amprenavir (C_{min}) foi 2,12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/ml}$ e a $AUC_{0-\tau}$ foi 39,6 (34,5-45,3) $\text{h}^* \cdot \mu\text{g/ml}$.

A administração de fosamprenavir em comprimidos com alimentos (refeição rica em gordura padronizada: 967 kcal, 67 gramas de gordura, 33 gramas de proteínas, 58 gramas de hidratos de carbono) não alterou a farmacocinética plasmática de amprenavir (C_{max} , t_{max} ou $AUC_{0-\infty}$), comparativamente à administração desta formulação em jejum. Telzir comprimidos pode ser administrado independentemente da ingestão de alimentos.

A administração concomitante de amprenavir com sumo de toranja não foi associada a alterações clínicas significativas na farmacocinética plasmática do amprenavir.

Distribuição

O volume aparente de distribuição de amprenavir após administração de Telzir é de aproximadamente 430 litros (6 l/kg, considerando 70 kg de peso corporal), sugerindo um elevado volume de distribuição com livre penetração de amprenavir nos tecidos, superior à circulação sistêmica. Este valor diminui aproximadamente 40 % quando Telzir é administrado concomitantemente com ritonavir, provavelmente devido a um aumento da biodisponibilidade de amprenavir.

Nos estudos *in vitro*, o amprenavir apresentou uma ligação às proteínas de aproximadamente 90 %. Liga-se principalmente à glicoproteína ácida alfa-1 (GAA) e à albumina, mas tem maior afinidade para a GAA. As concentrações de GAA diminuíram durante o decurso da terapêutica antirretrovírica. Esta alteração provocará diminuição da concentração plasmática total de substância ativa, no entanto, é provável que a quantidade de amprenavir livre, forma ativa, não seja alterada.

A penetração de amprenavir no líquido cefalorraquidiano em humanos é negligenciável. O amprenavir parece penetrar no esperma, embora a sua concentração seminal seja inferior à concentração plasmática.

Biotransformação

Após administração oral, o fosamprenavir é rápida e quase completamente hidrolisado em amprenavir e fosfato inorgânico, sendo absorvido pelo epitélio intestinal. O amprenavir é principalmente metabolizado pelo fígado, sendo menos de 1 % excretado inalterado na urina. A principal via metabólica é através da enzima CYP3A4 do citocromo P450. O metabolismo do amprenavir é inibido pelo ritonavir, por inibição da CYP3A4, resultando num aumento das concentrações plasmáticas de amprenavir. O amprenavir é também um inibidor da enzima CYP3A4, embora em menor extensão que o ritonavir. Assim, medicamentos indutores, inibidores

ou substratos da CYP3A4 devem ser utilizados com precaução quando administrados concomitantemente com Telzir com ritonavir (ver secções 4.3 e 4.5).

Eliminação

Após administração de Telzir, o tempo de semivida do amprenavir é de 7,7 horas. Quando Telzir é administrado concomitantemente com ritonavir, o tempo de semivida do amprenavir aumenta para 15-23 horas.

A principal via de eliminação do amprenavir é por metabolização hepática sendo menos de 1 % excretado inalterado na urina, não se detetando amprenavir nas fezes. Os metabolitos representam aproximadamente 14 % da dose administrada de amprenavir excretada na urina, e aproximadamente 75 % nas fezes.

Populações especiais

Pediatria

Num estudo clínico sobre a farmacocinética de fosamprenavir em doentes pediátricos, oito indivíduos com idades compreendidas entre os 12 e os 18 anos foram tratados com a dose padrão de adulto de um comprimido de 700 mg de fosamprenavir duas vezes por dia (com ritonavir 100 mg duas vezes por dia). Comparativamente ao historial da população adulta tratada com fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg duas vezes por dia, os indivíduos com idades entre os 12 e os 18 anos apresentaram valores de APV AUC (0-24) no plasma 20% mais baixos, de C_{max} 23% mais baixos e de C_{min} 20% mais baixos. Crianças com idades entre os 6 e os 11 anos ($n = 9$) tratados com fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg duas vezes por dia apresentaram valores de AUC (0-24) 26% mais elevados e valores de C_{max} e C_{min} semelhantes quando comparados com o histórico da população adulta tratada com fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg duas vezes por dia.

APV20002 é um estudo de 48 semanas, Fase II, aberto desenhado para avaliar a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e atividade antivírica de fosamprenavir com e sem ritonavir em indivíduos pediátricos com idade entre as 4 semanas e < 2 anos. Comparativamente ao historial da população adulta tratada com fosamprenavir com ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes por dia, um grupo de 5 indivíduos pediátricos com idades entre os 6 e < 24 meses tratados com fosamprenavir/ritonavir 45/7 mg/kg duas vezes por dia demonstraram que apesar de um aumento aproximado de 5 vezes nas doses de fosamprenavir e ritonavir numa base de mg/kg, a AUC(0- τ) de amprenavir plasmático foi aproximadamente 48% mais baixa, a C_{max} 26% mais baixa e a C_t 29% mais baixa nos indivíduos pediátricos. Não podem ser feitas recomendações posológicas para as crianças muito jovens (crianças com < 2 anos de idade) e Telzir com ritonavir não é recomendado para esta população de doentes (ver secção 4.2).

Idosos

A farmacocinética do fosamprenavir com ritonavir não foi estudada em doentes de idade superior a 65 anos.

Compromisso renal

Não foram especificamente estudados doentes com compromisso renal. Menos de 1 % da dose terapêutica de amprenavir é excretada na urina na forma inalterada. A depuração renal do ritonavir é também negligenciável; assim, o impacto do compromisso renal na eliminação de amprenavir e ritonavir deverá ser mínimo.

Compromisso hepático

O fosamprenavir é convertido no homem em amprenavir. A principal via de eliminação do amprenavir e ritonavir é por metabolização hepática.

A farmacocinética plasmática do amprenavir foi avaliada num estudo de dose repetida de 14 dias, em indivíduos adultos infetados com VIH-1, com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave, tratados com fosamprenavir associado a ritonavir, em comparação com indivíduos controlo com função hepática normal.

Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh: 5-6), o regime posológico de fosamprenavir 700 mg duas vezes por dia com uma redução da frequência posológica de ritonavir 100 mg uma vez por dia, forneceu uma C_{max} (17%) de amprenavir plasmático ligeiramente mais elevada, valores de AUC (0-12) (22%) de amprenavir plasmático ligeiramente mais elevados, valores de C_{12} de amprenavir plasmático total semelhantes e valores de C_{12} de amprenavir plasmático livre aproximadamente 117% mais elevados em comparação com indivíduos com função hepática normal tratados com a dose padrão de fosamprenavir/ritonavir 700mg/100mg duas vezes por dia.

Em indivíduos com compromisso hepático moderado (classificação de Child-Pugh: 7-9), a dose reduzida de fosamprenavir 450 mg duas vezes por dia com uma frequência posológica reduzida de ritonavir 100 mg uma vez por dia, é previsto originar uma C_{max} e valores de AUC (0-12) de amprenavir plasmático semelhantes, mas aproximadamente 35% mais baixa que os valores de C_{12} de amprenavir plasmático total e aproximadamente 88% mais elevada nos valores de C_{12} de amprenavir plasmático livre, do que os obtidos em indivíduos com função hepática normal tratados com a dose padrão de fosamprenavir com ritonavir 700 mg/100mg duas vezes por dia. As exposições previstas baseiam-se na extrapolação a partir de dados observados após administração de 300 mg de fosamprenavir duas vezes por dia com 100 mg ritonavir uma vez por dia em indivíduos com compromisso hepático moderado.

Em indivíduos com compromisso hepático grave (classificação de Child Pugh: 10-13), uma dose reduzida de fosamprenavir 300 mg, duas vezes por dia, com uma frequência posológica reduzida de ritonavir 100 mg uma vez por dia, originou um C_{max} de amprenavir plasmático 19% mais baixo, uma AUC (0-12) 23% mais baixa, valores de C_{12} 38% mais baixos, mas valores similares de C_{12} de amprenavir plasmático livre do que os obtidos em indivíduos com função hepática normal tratados com a dose padrão de fosamprenavir com ritonavir 700 mg/100 mg num regime de duas vezes por dia.

Apesar da redução da frequência de dose de ritonavir, indivíduos com compromisso hepático grave apresentaram um C_{max} de ritonavir 64% mais elevado, uma AUC (0-24) 40% mais elevada, e valores de C_{12} de ritonavir 38% mais elevados do que os alcançados em indivíduos com função hepática normal tratados com a dose padrão de fosamprenavir com ritonavir 700 mg/100 mg num regime de duas vezes por dia.

O fosamprenavir com ritonavir foi geralmente bem tolerado em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave, e estes regimes tiveram reações adversas e perfis laboratoriais clínicos semelhantes, como estudos anteriores em indivíduos infetados com VIH-1 com função hepática normal.

Gravidez

A farmacocinética de amprenavir (APV) foi estudada em mulheres grávidas a receberem 700/100 mg de FPV/RTV duas vezes por dia, durante o segundo trimestre (n=6) ou terceiro trimestre (n=9) e pós-parto. A exposição a APV foi 25-35% inferior durante a gravidez. A média geométrica de APV (95% IC) e os valores C_{tau} foram de 1,31 (0,97; 1,77), 1,34 (0,95; 1,89) e 2,03 (1,46; 2,83) µg/ml para, respetivamente, o segundo trimestre, terceiro trimestre e pós-parto e, dentro de uma média de valores em mulheres não grávidas no mesmo regime com FPV/RTV.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade foi semelhante à toxicidade de amprenavir e ocorreu a níveis de exposição plasmática de amprenavir inferiores aos obtidos após tratamento com fosamprenavir em associação com ritonavir na dosagem recomendada.

Em estudos de toxicidade com dose repetida em ratos adultos e cães, o fosamprenavir originou distúrbios gastrointestinais (salivação, vômitos e fezes moles a líquidas), e alterações hepáticas (aumento do peso do fígado, aumento da atividade das enzimas hepáticas séricas e alterações microscópicas, incluindo necrose dos hepatócitos). Quando os animais jovens foram tratados a toxicidade não se agravou comparativamente aos animais adultos no entanto os dados indicaram uma dose-resposta acentuada.

Em estudos de toxicidade reprodutiva com fosamprenavir em ratos, a fertilidade masculina não foi afetada. Em fêmeas, com a dose mais elevada, existiu uma redução do peso do útero em grávidas (0 a 16%), provavelmente devido à redução do número de corpos lúteos ováricos e implantantes. Em ratos fêmea e coelhas grávidas não ocorreram efeitos *major* no desenvolvimento embriofetal. Contudo, ocorreu um aumento do número de abortos. Em coelhos, a exposição sistêmica ao nível de dose mais elevada foi apenas 0,3 vezes a exposição humana, à dose máxima clínica, pelo que a toxicidade de desenvolvimento do fosamprenavir não foi completamente determinada. As crias de ratos fêmea expostas no pré e pós natal a fosamprenavir demonstraram um comprometimento do desenvolvimento físico e funcional e redução do crescimento. A sua sobrevivência diminuiu. Adicionalmente, observou-se uma diminuição do número de locais de implantação por ninhada e um prolongamento da gestação, quando as crias foram cruzadas, após atingirem a maturidade.

O fosamprenavir não foi mutagénico ou genotóxico em ensaios padrão *in vitro* e *in vivo*. Nos estudos de carcinogenicidade a longo prazo de fosamprenavir em ratos e ratinhos, observaram-se aumentos em adenomas hepatocelulares e em carcinomas hepatocelulares em ratinhos, em níveis de exposição equivalentes a 0,1 a 0,3 vezes aos níveis de exposição no humano, quando se administra 700 mg de fosamprenavir com 100 mg de ritonavir, duas vezes por dia e, aumentos em adenomas hepatocelulares e adenomas das células foliculares da tiroide em ratos, em níveis de exposição equivalentes a 0,3 a 0,6 vezes aos níveis de exposição no humano, quando se administra 700 mg de fosamprenavir com 100 mg de ritonavir, duas vezes por dia. A relevância dos dados hepatocelulares em roedores para os humanos é incerta, contudo, não existem dados de ensaios clínicos ou dados de experiência pós-comercialização que sugiram que estes resultados sejam de significado clínico. Estudos de dose repetida com fosamprenavir em ratos produziram efeitos consistentes com indução hepática enzimática, o que predispõe os ratos a neoplasmas da tiroide. O potencial tumorogénico da tiroide é tido como sendo específico da espécie. A relevância clínica destes achados é desconhecida. Apenas em ratos, ocorreu um aumento na hiperplasia das células intersticiais em machos, em níveis de exposição equivalentes a 0,5 vezes ao nível de exposição nos humanos e, um aumento no adenocarcinoma do endométrio uterino nas fêmeas, em níveis de exposição equivalentes a 1,1 vezes ao nível de exposição nos humanos. A incidência de achados associados ao endométrio, foi ligeiramente aumentada durante os controlos concorrentes, mas dentro dos limites conhecidos para ratos fêmea. A relevância dos adenocarcinomas do endométrio uterino para os humanos é incerta, contudo, não existem dados de ensaios clínicos ou dados de experiência pós-comercialização que sugiram que estes resultados sejam de significado clínico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:
Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Povidona K30

Estearato de magnésio
Sílica coloidal anidra

Revestimento do comprimido:

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Triacetina
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de HDPE com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças contendo 60 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/282/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de julho de 2004
Data da última renovação: 15 de maio de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Telzir 50 mg/ml suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de suspensão oral contém 50 mg de fosamprenavir sob a forma de fosamprenavir cálcico (equivalente a aproximadamente 43 mg de amprenavir).

Excipientes com efeito conhecido:

Para-hidroxibenzoato de metilo (E218) 1,5 mg/ml

Para-hidroxibenzoato de propilo (E216) 0,2 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral

A suspensão é branca a esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Telzir, em associação com doses baixas de ritonavir, está indicado no tratamento de adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos infetados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1 (VIH-1), em associação com outros medicamentos antirretrovíricos.

Em adultos sujeitos a tratamento prévio moderado com antirretrovíricos, Telzir em associação com doses baixas de ritonavir não demonstrou ser tão eficaz como lopinavir/ritonavir. Não foram realizados estudos comparativos em crianças ou adolescentes.

A utilização de Telzir em associação com doses baixas de ritonavir em doentes previamente sujeitos a terapêutica altamente potente não foi suficientemente estudada.

Em doentes sujeitos a tratamento prévio com inibidores da protease (IP), a escolha de Telzir deve ser baseada em testes de resistência vírica individual e na sua história terapêutica (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Telzir deve apenas ser administrado com doses baixas de ritonavir como um intensificador farmacocinético de amprenavir, e em associação com outros medicamentos antirretrovíricos. O Resumo das Características do Medicamento de ritonavir deve ser consultado antes do início da terapêutica com Telzir.

A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente no controlo da infeção pelo VIH.

Fosamprenavir é um pró-fármaco de amprenavir e não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos contendo amprenavir.

Deverá salientar-se a todos os doentes a importância da adesão ao regime posológico completo recomendado.

Recomenda-se precaução se a dose recomendada de fosamprenavir com ritonavir detalhada abaixo for excedida (ver secção 4.4.)

Telzir suspensão destina-se a administração oral.

Agitar vigorosamente o frasco durante 20 segundos antes da primeira dose e durante 5 segundos antes de cada dose subsequente.

Telzir está também disponível em comprimidos revestidos por película de 700 mg.

Adultos

Nos adultos, a suspensão oral **deve** ser administrada **sem** alimentos e com o estômago vazio.

Consulte por favor a tabela abaixo para ver as recomendações posológicas dos adultos.

Doentes pediátricos (a partir dos 6 anos de idade)

Em doentes pediátricos a suspensão oral **deve** ser administrada **com** alimentos com o objetivo de melhorar o paladar e auxiliar a adesão à terapêutica (ver secção 5.2).

Telzir suspensão oral é a opção recomendada para obtenção da dose mais exata em crianças tendo por base o peso corporal.

Consulte por favor a tabela abaixo para ver as recomendações posológicas em doentes pediátricos.

Não se podem fazer recomendações posológicas para crianças com menos de 25 kg de peso.

Crianças com menos de 6 anos de idade

Telzir com ritonavir não é recomendado em crianças com idade inferior a 6 anos devido à ausência de dados de farmacocinética, segurança e resposta antivírica (ver secção 5.2).

Recomendações posológicas para Telzir com ritonavir

Idade	Peso Corporal	Dose de Telzir (DUAS VEZES POR DIA)	Dose de Ritonavir (DUAS VEZES POR DIA)
Adulto (≥18 anos)		Comprimido ou Suspensão oral 700 mg (1 comprimido ou 14 ml de suspensão) Suspensão oral deve ser administrada sem alimentos	Cápsula ou Solução 100 mg
6-17 anos	≥39 kg	Comprimidos ou Suspensão oral 700 mg (1 comprimido ou 14 ml de suspensão) Suspensão oral deve ser administrada com alimentos	Cápsula ou Solução 100 mg

	33-38 kg	Suspensão oral 18 mg/kg (0,36 ml/kg); máximo 700 mg ou 14 ml Suspensão oral deve ser administrada com alimentos	Cápsula ou Solução 100 mg
	25-32 kg	Suspensão oral 18 mg/kg (0,36 ml/kg) Suspensão oral deve ser administrada com alimentos	Solução 3 mg/kg
	<25 kg	Sem recomendações posológicas	
<6 anos		Não recomendado	

Idosos (idade superior a 65 anos)

A farmacocinética de fosamprenavir não foi estudada nesta população de doentes (ver secção 5.2). Consequentemente, não é possível fazer nenhuma recomendação nesta população de doentes.

Compromisso renal

Não se considera necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Para adultos com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh: 5-6) a dose recomendada é de 700 mg de fosamprenavir duas vezes por dia com 100 mg de ritonavir **uma vez** por dia.

Para adultos com compromisso hepático moderado (classificação de Child-Pugh: 7-9) a dose recomendada é de 450 mg de fosamprenavir (isto é, 9 ml de Telzir suspensão oral) duas vezes por dia com 100 mg de ritonavir **uma vez** por dia. A dose ajustada não foi avaliada num estudo clínico e foi derivada por extrapolação (ver secção 5.2).

Para adultos com compromisso hepático grave (classificação de Child-Pugh: 10-15) fosamprenavir deve ser utilizado com precaução e numa dose reduzida de 300 mg de fosamprenavir duas vezes por dia com 100 mg de ritonavir **uma vez** por dia.

De um modo geral, mesmo com estes ajustes de dose para adultos com compromisso hepático, alguns doentes poderão ter concentrações plasmáticas de amprenavir e/ou ritonavir mais elevadas ou mais baixas do que o esperado, quando comparados a doentes com função hepática normal, devido à variabilidade interdoentes aumentada (ver secção 5.2), pelo que é necessária monitorização apertada da segurança e da resposta virológica.

Nesta população de doentes, a suspensão oral **deve** ser administrada **sem** alimentos e com o estômago vazio.

Não é possível fazer uma recomendação da dose para crianças ou adolescentes com compromisso hepático uma vez que não foram conduzidos estudos nestes grupos etários.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao fosamprenavir, amprenavir ou ritonavir ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Telzir não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos com janela terapêutica estreita que sejam substratos do citocromo P450 3A4 (CYP 3A4), por ex. alfuzosina, amiodarona, astemizol, bepridil, cisaprida, dihidroergotamina, ergotamina, pimizida, quetiapina, quinidina, terfenadina, midazolam oral (para precauções sobre a administração de midazolam por via parentérica ver secção 4.5), triazolam oral, sildenafil utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (para a utilização de sildenafil em doentes com disfunção eréctil, ver secções 4.4 e 4.5).

A administração concomitante do medicamento antipsicótico lurasidona e fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) está contraindicada (ver secção 4.5).

A administração concomitante de paritaprevir e fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) é contraindicada devido ao aumento esperado da exposição ao paritaprevir e à falta de dados clínicos que avaliem a magnitude deste aumento (ver secção 4.5).

O uso concomitante de Telzir com sinvastatina ou lovastatina está contraindicado devido à elevação das concentrações plasmáticas de lovastatina e sinvastatina que pode aumentar o risco de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver secção 4.5).

Telzir com ritonavir não deve ser coadministrado com medicamentos com janela terapêutica estreita que sejam altamente dependentes do metabolismo por CYP2D6, por ex. flecainida e propafenona (ver secção 4.5).

Está contraindicada a administração concomitante da combinação terapêutica rifampicina e Telzir com uma dose baixa de ritonavir (ver secção 4.5).

As preparações medicinais contendo hipericão (*Hypericum perforatum*) não devem ser usadas concomitantemente com Telzir devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e dos efeitos clínicos do amprenavir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser alertados de que o tratamento com Telzir, ou qualquer outra terapêutica antirretrovírica corrente, não cura a infeção VIH, podendo continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção VIH.

O fosamprenavir contém uma parte de sulfonamida. Desconhece-se o potencial de sensibilidade cruzada entre medicamentos da classe das sulfonamidas e fosamprenavir. Nos estudos piloto de Telzir, em doentes tratados com fosamprenavir com ritonavir, não houve evidência de aumento do risco de erupções cutâneas em doentes com história de alergia a sulfonamidas versus os que não tinham alergia às sulfonamidas. Mesmo assim, Telzir deve ser utilizado com precaução em doentes com alergia conhecida a sulfonamidas.

Telzir suspensão oral contém para-hidroxibenzoato de propilo e para-hidroxibenzoato de metilo. Estes componentes podem provocar reações alérgicas em alguns indivíduos. A reação pode ser retardada.

A administração concomitante de 700 mg de Telzir duas vezes por dia com ritonavir em doses superiores a 100 mg duas vezes por dia, não foi clinicamente avaliada. A utilização de doses superiores de ritonavir pode alterar o perfil de segurança da associação e por isso não é recomendada.

Doença hepática

Telzir com ritonavir deve ser utilizado com precaução e em doses reduzidas em adultos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (ver secção 4.2).

Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica de associação antirretrovírica têm um risco acrescido de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica antivírica para a hepatite B ou C concomitante, deverá, por favor, ser consultado o Resumo das Características desses Medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, apresentam um aumento da frequência de anomalias da função hepática, durante a terapêutica de associação antirretrovírica e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se se verificar agravamento da doença hepática, deverá ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento nestes doentes.

Medicamentos – interações

Não se recomenda a utilização concomitante de Telzir com halofantrina ou lidocaína (sistémica).

Inibidores da PDE5 utilizados para o tratamento da disfunção erétil: Não se recomenda a utilização concomitante de Telzir com inibidores da PDE5 (por ex. sildenafil, tadalafil, vardenafil) (ver secção 4.5).

É esperado que a administração concomitante de Telzir com dose baixa de ritonavir e estes medicamentos aumente significativamente as suas concentrações e possa resultar em reações adversas associadas ao inibidor da PDE5 tais como hipotensão, alterações visuais e priapismo (ver secção 4.5). É contraindicada a administração concomitante de Telzir com dose baixa de ritonavir com sildenafil utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).

Recomenda-se redução da dose de rifabutina em pelo menos 75 %, quando administrada com Telzir com ritonavir. Poderá ser necessária uma maior redução da dose (ver secção 4.5).

Com a coadministração de fosamprenavir, ritonavir e contraceptivos orais poderá existir maior risco de aumento de transaminases hepáticas e os níveis hormonais poderão ser alterados, assim, são recomendados métodos alternativos não hormonais de contraceção, em mulheres em idade fértil (ver secção 4.5).

Não existem dados disponíveis sobre a coadministração de fosamprenavir e ritonavir com estrogénios e/ou progestagénios, quando utilizados como terapêutica hormonal de substituição. A eficácia e a segurança destas terapêuticas com fosamprenavir e ritonavir não foram estabelecidas.

Os medicamentos anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital) devem ser utilizados com precaução. Telzir poderá ser menos eficaz em doentes que tomam estes medicamentos concomitantemente, devido ao decréscimo das concentrações plasmáticas de amprenavir (ver secção 4.5).

Recomenda-se monitorização das concentrações terapêuticas dos medicamentos imunossuppressores (ciclosporina, tacrolímus, rapamicina) quando coadministrados com Telzir (ver secção 4.5).

Recomenda-se monitorização das concentrações terapêuticas dos antidepressivos tricíclicos (i.e. desipramina e nortriptilina) quando coadministrados com Telzir (ver secção 4.5).

Recomenda-se um aumento da monitorização do INR (International normalised ratio) quando a varfarina ou outro anticoagulante oral é coadministrado com Telzir (ver secção 4.5).

Não se recomenda a utilização concomitante de Telzir com ritonavir e fluticasona ou outros glucocorticoides que são metabolizados pelo CYP3A4, a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal (ver secção 4.5).

A administração concomitante de fosamprenavir/ritonavir com outros antineoplásicos metabolizados pela CYP3A4 (por exemplo dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vimblastina e everolimus) pode aumentar as concentrações destes medicamentos, aumentando potencialmente o risco de reações adversas habitualmente associadas a estes fármacos. Por favor consultar a informação do medicamento relevante para estes medicamentos (ver secção 4.5).

Antivíricos de ação direta no vírus da hepatite C (VHC): quando fármacos antivíricos de ação direta no vírus da hepatite C (DAA), que são metabolizados pelo CYP3A4 ou são indutores/inibidores do CYP3A4, são administrados concomitantemente com fosamprenavir/ritonavir, são esperadas concentrações plasmáticas alteradas de medicamentos devido à inibição ou indução da atividade da enzima CYP3A4 (ver secções 4.3 e 4.5).

Erupções cutâneas /reações cutâneas

A maioria dos doentes com erupção cutânea ligeira ou moderada pode manter o tratamento com Telzir. A utilização de anti-histamínicos adequados (por ex. dicloridrato de cetirizina) pode reduzir o prurido e acelerar a resolução da erupção cutânea. Foram notificadas reações cutâneas graves e potencialmente fatais, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, em menos de 1% dos doentes incluídos no programa de desenvolvimento clínico. O tratamento com Telzir deverá ser permanentemente interrompido em caso de erupção cutânea grave ou em caso de erupção cutânea de intensidade moderada acompanhada de sintomas sistémicos ou envolvimento das mucosas (ver secção 4.8).

Doentes hemofílicos

Em doentes hemofílicos do tipo A e B tratados com inibidores da protease (IP) foi notificado aumento da hemorragia, incluindo hematoma cutâneo espontâneo e hemartroses. Em alguns doentes foi necessário administrar fator VIII adicional. Em mais de metade dos casos notificados, o tratamento com inibidores da protease foi mantido ou reiniciado caso tivesse sido interrompido. Foi sugerida relação causal, no entanto, o mecanismo de ação não foi clarificado. Os doentes hemofílicos devem portanto ter conhecimento da possibilidade de aumento das hemorragias.

Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretrovírica pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Tem sido relatada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves e hepatite autoimune) na configuração de reativação imunológica; contudo, o tempo relatado para o início é mais variável e podem ocorrer vários meses após o início do tratamento.

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença pelo VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARC, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Quando o fosamprenavir e ritonavir são administrados concomitantemente o perfil de interação metabólica do ritonavir pode ser predominante porque o ritonavir é um inibidor mais potente do CYP3A4. Portanto, deve ser consultada a informação completa sobre a prescrição de ritonavir antes de se iniciar a terapêutica com Telzir e ritonavir. O ritonavir também inibe o CYP2D6 mas numa extensão menor que o CYP3A4. O ritonavir induz o CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 e a transferase glucuronosilo.

Adicionalmente, ambos amprenavir, o metabolito ativo de fosamprenavir, e ritonavir, são principalmente metabolizados no fígado pela enzima CYP3A4. Portanto, todos os medicamentos que partilhem esta via metabólica ou que alterem a atividade da CYP3A4 podem alterar a farmacocinética do amprenavir e ritonavir. Do mesmo modo, a administração de fosamprenavir e ritonavir pode também alterar a farmacocinética de outras substâncias ativas que partilhem esta via metabólica.

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Exceto afirmação em contrário, os estudos detalhados em baixo foram efetuados com a dose recomendada de fosamprenavir/ritonavir (i.e. 700/100 mg duas vezes por dia), e a interação foi avaliada em condições de estado de equilíbrio (steady-state) em que os medicamentos foram administrados durante 10 a 21 dias.

Medicamentos por Classificação Terapêutica	Interação Variação na média geométrica (%) (Mecanismo hipotético)	Recomendação sobre a coadministração
MEDICAMENTOS ANTIRRETROVÍRICOS		
<i>Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos:</i>		
Efavirenz 600 mg uma vez por dia	Não foi observada nenhuma interação clinicamente significativa.	Não é necessário nenhum ajuste de dose.
Nevirapina 200 mg duas vezes por dia	Não foi observada nenhuma interação clinicamente significativa.	Não é necessário nenhum ajuste de dose.

<p>Etravirina</p> <p>(Estudo efetuado em 8 doentes)</p>	<p>Amprenavir AUC ↑ 69%</p> <p>Amprenavir C_{min} ↑ 77%</p> <p>Amprenavir C_{max} ↑ 62%</p> <p>Etravirina AUC ↔^a</p> <p>Etravirina C_{min} ↔^a</p> <p>Etravirina C_{max} ↔^a</p> <p>^a Comparação baseada em controlos históricos.</p>	<p>Telzir pode requerer ajuste de dose (utilizando suspensão oral).</p>
<p><i>Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleosídeos/Nucleotídeos:</i></p>		
<p>Abacavir Lamivudina Zidovudina</p> <p>Estudo efetuado com amprenavir.</p> <p>Não há estudos de interação medicamentosa com FPV/RTV.</p>	<p>Não se espera nenhuma interação clinicamente significativa.</p>	<p>Não é necessário nenhum ajuste de dose.</p>
<p>Comprimido mastigável de didanosina</p> <p>Não há estudos de interação medicamentosa.</p>	<p>Não se espera nenhuma interação clinicamente significativa.</p>	<p>Não é necessário separação de dose ou ajuste de dose (ver Antiácidos).</p>
<p>Cápsulas gastro-resistentes de didanosina</p> <p>Não há estudos de interação medicamentosa.</p>	<p>Não se espera nenhuma interação clinicamente significativa.</p>	<p>Não é necessário nenhum ajuste de dose.</p>
<p>Tenofovir disoproxil 245 mg uma vez por dia</p>	<p>Não foi observada nenhuma interação clinicamente significativa.</p>	<p>Não é necessário nenhum ajuste de dose.</p>
<p><i>Inibidores da Protease:</i> De acordo com as atuais guidelines terapêuticas, a administração de terapêutica dupla com inibidores da protease não é geralmente recomendada.</p>		
<p>Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes por dia</p>	<p>Lopinavir: C_{max} ↑ 30%</p> <p>Lopinavir: AUC ↑ 37%</p> <p>Lopinavir: C_{min} ↑ 52%</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 58%</p> <p>Amprenavir: AUC ↓ 63%</p> <p>Amprenavir: C_{min} ↓ 65%</p> <p>Lopinavir: C_{max} ↔*</p> <p>Lopinavir: AUC ↔*</p> <p>Lopinavir: C_{min} ↔*</p> <p>* comparado com lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg duas vezes por dia.</p>	<p>O uso concomitante não é recomendado.</p>

<p>Lopinavir/ritonavir 533 mg/133 mg duas vezes por dia (Telzir 1400 mg duas vezes por dia)</p>	<p>Amprenavir: C_{max} ↓ 13%* Amprenavir: AUC ↓ 26%* Amprenavir: C_{min} ↓ 42 %* * comparado com fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes por dia. (Indução/inibição mista do CYP3A4, indução do Pgp)</p>	
<p>Indinavir Saquinavir Não há estudos de interação medicamentosa.</p>		<p>Não é possível recomendar nenhum ajuste de dose.</p>
<p>Atazanavir 300 mg uma vez por dia</p>	<p>Atazanavir: C_{max} ↓ 24%* Atazanavir: AUC ↓ 22%* Atazanavir: C_{min} ↔* *comparado com atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg uma vez por dia Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p>	<p>Não é necessário nenhum ajuste de dose.</p>
<p><i>Inibidores da integrase</i></p>		
<p>Raltegravir 400 mg duas vezes por dia</p>	<p><u>Em jejum</u> Amprenavir: C_{max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{min} ↓ 19% (-42%; +13%) Raltegravir: C_{max} ↓ 51% (-75%; -3%) AUC ↓ 55% (-76%; -16%) C_{min} ↓ 36 % (-57%; -3%) <u>Sem jejum</u> Amprenavir: C_{max} ↓ 25% (-41%; -4%) AUC ↓ 25% (-42%; -3%) C_{min} ↓ 33% (-50%; -10%) Raltegravir: C_{max} ↓ 56% (-70%; -34%) AUC ↓ 54% (-66%; -37%) C_{min} ↓ 54 % (-74%; -18%)</p>	<p>O uso concomitante não é recomendado. Reduções significativas da exposição e da C_{min} observadas para ambos amprenavir e raltegravir (especialmente em condições sem jejum) podem resultar em falência virológica nos doentes.</p>

<p>Dolutegravir</p> <p>50 mg uma vez por dia</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p>C_{max} ↓ 24%</p> <p>AUC ↓ 35%</p> <p>C_t ↓ 49%</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔</p> <p>Amprenavir: AUC ↔</p> <p>Amprenavir: C_{min} ↔</p>	<p>Não se recomenda nenhum ajuste de dose de fosamprenavir ou dolutegravir com base nas relações exposição-resposta observadas a partir dos dados clínicos. É necessária precaução e recomenda-se monitorização rigorosa quando esta combinação é administrada a doentes resistentes a inibidores da integrase.</p>
<p><i>Antagonistas dos recetores CCR5</i></p>		
<p>Maraviroc</p> <p>300 mg duas vezes por dia</p>	<p>Maraviroc: AUC_{12} ↑ 2,49</p> <p>Maraviroc: C_{max} ↑ 1,52</p> <p>Maraviroc: C_{12} ↑ 4,74</p> <p>Amprenavir: AUC_{12} ↓ 0,65</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 0,66</p> <p>Amprenavir: C_{12} ↓ 0,64</p> <p>Ritonavir AUC_{12} ↓ 0,66</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓ 0,61</p> <p>Ritonavir C_{12} ↔ 0,86</p>	<p>O uso concomitante não é recomendado. Reduções significativas da C_{min} do amprenavir observadas podem resultar em falência virológica nos doentes.</p>
<p><i>Medicamentos antivírus da hepatite C</i></p>		
<p>Simeprevir Daclatasvir</p>	<p>Não estudado. Resultados de estudos com outros inibidores da protease do VIH e simeprevir ou daclatasvir, sugerem que a administração concomitante de fosamprenavir/ritonavir é provável que leve a aumento das exposições plasmáticas de simeprevir ou daclatasvir devido à inibição da enzima CYP3A4.</p>	<p>Não recomendado.</p>
<p>Paritaprevir (co-formulado com ritonavir e ombitasvir e administrado concomitantemente com dasabuvir)</p>	<p>Não estudado. Resultados de estudos com outros inibidores da protease do VIH e paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir sugerem que a administração concomitante de fosamprenavir/ritonavir com paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir é provável que leve a aumento das exposições plasmáticas de paritaprevir devido à inibição da enzima CYP3A4 e à dose mais elevada de ritonavir.</p>	<p>Contraindicado (ver secção 4.3).</p>

ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona Bepridil Quinidina Flecainida Propafenona	Amiodarona: ↑ esperado Bepridil: ↑ esperado Quinidina: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV) Flecainida: ↑ esperado Propafenona: ↑ esperado (Inibição do CYP2P6 por RTV)	Contraindicado (ver secção 4.3). Potencial para reações graves e/ou capazes de colocar a vida em risco como arritmias cardíacas.
DERIVADOS DA ERGOTINA		
Dihidroergotamina Ergotamina Ergonovina Metilergonovina	Dihidroergotamina: ↑ esperado Ergonovina: ↑ esperado Ergotamina: ↑ esperado Metilergonovina: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	Contraindicado (ver secção 4.3). Potencial para reações graves e/ou capazes de colocar a vida em risco como toxicidade aguda da ergotina, caracterizada por um vasoespasma periférico e isquémia das extremidades e outros tecidos.
AGENTES DE MOTILIDADE GASTROINTESTINAL		
Cisapride	Cisapride: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	Contraindicado (ver secção 4.3). Potencial para reações graves e/ou capazes de colocar a vida em risco como arritmias cardíacas.
ANTIISTAMÍNICOS (ANTAGONISTAS DO RECEPTOR HISTAMÍNICO H1)		
Astemizole Terfenadina	Astemizole: ↑ esperado Terfenadina: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	Contraindicado (ver secção 4.3). Potencial para reações graves e/ou capazes de colocar a vida em risco como arritmias cardíacas.
NEUROLÉPTICOS		
Pimozide	Pimozide: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	Contraindicado (ver secção 4.3). Potencial para reações graves e/ou capazes de colocar a vida em risco como arritmias cardíacas.
ANTIPSICÓTICOS		
Quetiapina	Devido à inibição do CYP3A pelo Telzir, é esperado um aumento das concentrações de quetiapina.	A administração concomitante de Telzir e quetiapina está contraindicada, uma vez que pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina. O aumento das concentrações plasmáticas de quetiapina pode

		levar a coma.
Lurasidona Não há estudos de interação medicamentosa com FPV/RTV.	Lurasidona: ↑ esperado (inibição da CYP3A4)	Administração concomitante de fosamprenavir/ritonavir com lurasidona é contraindicada devido ao potencial de reações graves e/ou risco de vida relacionadas com lurasidona (ver secção 4.3)
INFEÇÃO		
<i>Antibacterianos:</i>		
Claritromicina Estudo efetuado com amprenavir. Sem estudos de interação medicamentosa com FPV/RTV.	Claritromicina: ↑ moderado esperado (Inibição do CYP3A4)	Utilizar com precaução.
Eritromicina Sem estudos de interação medicamentosa.	Eritromicina: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	Utilizar com precaução.
<i>Antimicobacterianos:</i>		
Rifabutina 150 mg em dias alternados	Rifabutina: $C_{max} \downarrow 14\%^*$ Rifabutina: AUC (0-48) \leftrightarrow^* 25-O-desacetilrifabutina: $C_{max} \uparrow 6x^*$ 25-O-desacetilrifabutina: AUC (0-48) $\uparrow 11x^*$ *comparado com rifabutina 300 mg uma vez por dia A exposição ao Amprenavir não sofreu alterações quando comparada aos controlos históricos. (Indução/inibição mista do CYP3A4)	O aumento da 25-O-desacetilrifabutina (metabolito ativo) pode potencialmente levar a um aumento dos eventos adversos relacionados com a rifabutina, especialmente uveíte. Uma diminuição de 75% da dose normal de rifabutina (i.e. para 150 mg em dias alternados) é recomendada. Reduções adicionais de dose podem ser necessárias (ver secção 4.4).
Rifampicina 600 mg uma vez por dia (Amprenavir sem ritonavir) Sem estudos de interação medicamentosa com FPV/RTV	Amprenavir: AUC $\downarrow 82\%$ \downarrow significativa de APV esperada (Indução do CYP3A4 pela rifampicina)	Contraindicado (ver secção 4.3). A diminuição da AUC do amprenavir pode resultar em falência virológica e no desenvolvimento de resistências. Durante tentativas de ultrapassar a exposição diminuída com um aumento da dose de outros inibidores de

		protease potenciados com ritonavir foi observada uma alta frequência de reações hepáticas.
<i>Anti-Fúngicos:</i>		
Cetoconazole 200 mg uma vez por dia durante 4 dias Itraconazole Sem estudos de interação medicamentosa.	Cetoconazole: C_{max} ↑ 25% Cetoconazole: AUC ↑ 2,69x. Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔ Itraconazole: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	Doses elevadas (>200 mg por dia) de cetoconazole ou itraconazole não são recomendadas.
ANTIÁCIDOS, ANTAGONISTAS DO RECEPTOR HISTAMÍNICO H2 E INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES		
Dose única de 30 ml de suspensão de antiácido (equivalente a 3,6 grama de hidróxido de alumínio e 1,8 grama de hidróxido de magnésio) (Telzir 1400 mg dose única) Ranitidina 300 mg dose única (Telzir 1400 mg dose única) Esomeprazole 20 mg uma vez por dia	Amprenavir: C_{max} ↓ 35% Amprenavir: AUC ↓ 18% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔ Amprenavir: C_{max} ↓ 51% Amprenavir: AUC ↓ 30% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔ Amprenavir C_{max} ↔ Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C_{min} (C_{12h}) ↔ (Aumento no pH gástrico)	Não são necessários ajustes de dose com antiácidos, inibidores da bomba de protões ou antagonistas do receptor da histamina H ₂ .
ANTICONVULSIVANTES		
Fenitoína 300 mg uma vez por dia	Fenitoína: C_{max} ↓ 20% Fenitoína: AUC ↓ 22% Fenitoína: C_{min} ↓ 29% (Indução ligeira do CYP3A4 pelo FPV/RTV) Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20% Amprenavir: C_{min} ↑ 19%	É recomendado que as concentrações plasmáticas da fenitoína sejam monitorizadas e que a dose de fenitoína seja aumentada se apropriado.
Fenobarbital	Amprenavir: ↓ esperada	Utilizar com precaução (ver

Carbamazepina Sem estudos de interação medicamentosa.	(Indução moderada do CYP3A4)	secção 4.4)
Lidocaína (por via sistémica) Sem estudos de interação medicamentosa.	Lidocaína: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	O uso concomitante não é recomendado. Pode provocar reações adversas graves (ver secção 4.4).
Halofantrina Sem estudos de interação medicamentosa.	Halofantrina: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	O uso concomitante não é recomendado. Pode provocar reações adversas graves (ver secção 4.4).
INIBIDORES DA PDE5		
Sildenafil Vardenafil Tadalafil Sem estudos de interação medicamentosa.	Inibidores da PDE5: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	O uso concomitante não é recomendado. Pode resultar num aumento das reações adversas associadas ao inibidor de PDE5, incluindo hipotensão, alterações visuais e priapismo (recorrer à informação de prescrição do inibidor da PDE5). Os doentes devem ser advertidos sobre estes possíveis efeitos secundários quando utilizam inibidores da PDE5 com Telzir/ritonavir (ver secção 4.4). É contraindicada a administração concomitante de Telzir com dose baixa de ritonavir com sildenafil utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).
ESTEROIDES INALÁVEIS/NASAIS		
Propionato de fluticasona 50 µg por via intranasal 4 vezes por dia durante 7 dias (Ritonavir 100 mg cápsulas duas vezes por dia durante 7 dias)	Propionato de fluticasona: ↑ Níveis intrínsecos de cortisol: ↓ 86%. Os efeitos da exposição sistémica elevada da fluticasona nos níveis plasmáticos de ritonavir são desconhecidos. Esperam-se efeitos potenciados quando o propionato de fluticasona é inalado. (Inibição do CYP3A4 por	O uso concomitante não é recomendado exceto se o potencial benefício do tratamento ultrapasse o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides (ver secção 4.4). A redução de dose do glucocorticoide com uma monitorização apertada dos efeitos locais e sistémicos ou uma mudança para um glucocorticoide que não seja um substrato do CYP3A4 (por exemplo beclometasona) deve ser considerada. Em caso de interrupção de glucocorticoides deve ser

	FPV/RTV)	efetuada uma redução de dose progressiva por um período de tempo mais prolongado (ver secção 4.4).
ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS ALFA-1		
Alfuzosina	Potencial aumento das concentrações de alfuzosina que pode resultar em hipotensão. O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A4 pelo fosamprenavir/ritonavir.	É contraindicada a administração concomitante de TELZIR/ritonavir com alfuzosina (ver secção 4.3).
MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenavir ↓ esperada (Indução do CYP3A4 pelo hipericão)	Preparações à base de plantas contendo hipericão não devem ser combinadas com Telzir (ver secção 4.3). Se um doente já estiver a tomar hipericão, verifique níveis de amprenavir, ritonavir, ARN VIH e interrompa o hipericão. Os níveis de amprenavir e ritonavir podem aumentar aquando da interrupção de hipericão. O efeito indutor persiste pelo menos durante 2 semanas após a interrupção do tratamento com hipericão.
INIBIDORES DA HMG-COA REDUCTASE		
Lovastatina Sinvastatina Sem estudos de interação medicamentosa.	Lovastatina: ↑ esperado Sinvastatina: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	Contraindicado (ver secção 4.3). Concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA reductase podem provocar miopatias, incluindo rabdomiólise. A pravastatina ou a fluvastatina são recomendadas uma vez que o seu metabolismo não é dependente do CYP3A4 e não são esperadas interações com os inibidores da protease.
Atorvastatina 10 mg uma vez dia durante 4 dias	Atorvastatina: C _{max} ↑ 184% Atorvastatina: AUC ↑ 153% Atorvastatina: C _{min} ↑ 73% Amprenavir: C _{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C _{min} ↔ (Inibição do CYP3A4 por	Doses de atorvastatina não superiores a 20 mg por dia devem ser administradas com monitorização apertada da toxicidade da atorvastatina.

	FPV/RTV)	
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina Rapamicina Tacrolimus Sem estudos de interação medicamentosa.	Ciclosporina: ↑ esperado Rapamicina: ↑ esperado Tacrolimus: ↑ esperado (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	É recomendada uma monitorização frequente dos níveis das concentrações terapêuticas do imunossupressor até que estes estabilizem (ver secção 4.4).
BENZODIAZEPINAS		
Midazolam Sem estudos de interação medicamentosa.	Midazolam: ↑ esperado (3-4 x para midazolam por via parentérica) Com base nos dados de outros inibidores da protease, espera-se que as concentrações plasmáticas do midazolam sejam significativamente mais elevadas quando o midazolam é administrado por via oral. (Inibição do CYP3A4 por FPV/RTV)	Telzir/ritonavir não deve ser coadministrado com midazolam administrado por via oral (ver secção 4.3), enquanto que se aconselha precaução na coadministração de Telzir/ritonavir com midazolam por via parentérica. Se Telzir/ritonavir for coadministrado com midazolam por via parentérica, tal deve ser efetuado numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) ou instalações similares que assegurem uma monitorização clínica apertada e acompanhamento médico apropriado para o caso de ocorrer depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado um ajuste de dose do midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose isolada.
ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS		
Desipramina Nortriptilina Sem estudos de interação medicamentosa.	Antidepressivos tricíclicos: ↑ esperado (Inibição ligeira do CYP2D6 por RTV)	Recomenda-se uma monitorização apertada dos efeitos terapêuticos e dos efeitos adversos dos antidepressivos tricíclicos (ver secção 4.4).
OPIÓIDES		
Metadona ≤ 200 mg uma vez por dia	(R-) metadona: C_{max} ↓ 21% (R-) metadona: AUC ↓ 18% (Indução do CYP pelo FPV/RTV)	Não se espera que a diminuição da (R-) metadona (enantiómero ativo) seja clinicamente significativa. Como precaução, os doentes devem ser monitorizados para deteção do síndrome de

		abstinência.
ANTICOAGULANTES ORAIS		
Varfarina Outros anticoagulantes orais Sem estudos de interação medicamentosa.	Possível ↓ ou ↑ do efeito antitrombótico. (Indução e/ou inibição do CYP2C9 por RTV)	É recomendada uma monitorização reforçada do Rácio Internacional Normalizado (ver secção 4.4).
CONTRACETIVOS ORAIS		
Etinilestradiol 0,035 mg /noretisterona 0,5 mg uma vez por dia	Etinilestradiol: C_{max} ↓ 28% Etinilestradiol: AUC ↓ 37% Noretisterona: C_{max} ↓ 38% Noretisterona: AUC ↓ 34% Noretisterona: C_{min} ↓ 26 (Indução do CYP3A4 por FPV/RTV) Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * comparado com dados históricos Ritonavir: C_{max} ↑ 63%* Ritonavir: AUC ↑ 45%* * comparado com dados históricos Elevações clinicamente significativas das transaminases hepáticas ocorreram em alguns doentes.	São recomendados métodos alternativos não hormonais de contraceção para mulheres em idade fértil (ver secção 4.4).
INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SERETONINA (SSRIS)		
Paroxetina 20 mg uma vez por dia	Paroxetina: C_{max} ↓ 51% Paroxetina: AUC ↓ 55% Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* * comparado com dados históricos. Mecanismo desconhecido.	A titulação da dose de paroxetina baseada na avaliação clínica da resposta ao tratamento com antidepressivos é recomendada. Doentes a tomar uma dose estável de paroxetina que comecem tratamento com Telzir e ritonavir devem ser monitorizados quanto à resposta terapêutica do tratamento com antidepressivos.
ANTINEOPLÁSICOS METABOLIZADOS PELA CYP3A4		
Exemplos de antineoplásicos: dasatinib nilotinib	dasatinib: ↑ esperado nilotinib: ↑ esperado	Quando os antineoplásicos metabolizados pela CYP3A4 são administrados

ibrutinib vimblastina everolímus Não há estudos de interação medicamentosa com FPV/RTV.	ibrutinib: ↑ esperado vimblastina: ↑ esperado everolímus: ↑ esperado (inibição da CYP3A4)	concomitantemente com fosamprenavir/ritonavir, as concentrações plasmáticas destes antineoplásicos podem aumentar, aumentando também o risco de reações adversas habitualmente associadas a estes antineoplásicos. Em caso de administração concomitante com antineoplásicos metabolizados pela CYP3A4, por favor consultar a informação do medicamento relevante para estes medicamentos.
--	--	--

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Regra geral, ao decidir utilizar antiretrovíricos para o tratamento da infeção pelo VIH em mulheres grávidas e, conseqüentemente, para reduzir o risco de transmissão vertical de VIH para o recém-nascido, os dados em animais (ver secção 5.3) bem como a experiência clínica em mulheres grávidas devem ser tidas em consideração.

Existe experiência clínica limitada (menos de 300 resultados em grávidas) na utilização de fosamprenavir em mulheres grávidas. Foi demonstrada a transferência de amprenavir para a placenta em humanos.

Em estudos em animais expostos a concentrações sistémicas plasmáticas (AUC) de amprenavir, inferiores à exposição terapêutica em doentes tratados com Telzir, observou-se algum desenvolvimento de toxicidade (ver secção 5.3). Tendo em conta a baixa exposição em estudos de toxicidade reprodutiva, o potencial de Telzir para desenvolver toxicidade não foi completamente determinado.

Telzir só deve ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios justificarem os potenciais riscos para o feto.

Amamentação

Foi detetado material relacionado com o amprenavir no leite de ratos fêmeas, mas desconhece-se se amprenavir é excretado no leite humano. As crias de rato expostas nos períodos pré e pós natal a amprenavir e fosamprenavir demonstraram toxicidade do desenvolvimento (ver secção 5.3).

Recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus filhos, de forma a evitar a transmissão do VIH.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis no humano sobre o efeito de fosamprenavir na fertilidade. Nos ratos, não existiram efeitos *major* na fertilidade ou na performance reprodutiva com fosamprenavir (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos de Telzir em associação com ritonavir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. O perfil de reações adversas de Telzir deve ser tido em consideração quando se considera a capacidade do doente em conduzir ou operar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Deve referir-se que Telzir suspensão oral não foi avaliado clinicamente em adultos e que os efeitos indesejáveis detalhados nesta secção são baseados na experiência em adultos com Telzir comprimidos revestidos.

Resumo do perfil de segurança

O perfil de reações adversas foi similar em todos os respetivos estudos em adultos: doentes sem tratamento prévio antirretrovírico (APV30002, ESS100732), doentes com tratamento prévio com inibidores da protease (posologia duas vezes por dia, APV30003). Este resumo é baseado em dados de segurança de um total de 864 doentes expostos a fosamprenavir/ritonavir nestes três estudos.

As reações adversas mais notificadas (>5% de indivíduos adultos tratados) com a associação fosamprenavir/ritonavir foram reações gastrointestinais (náusea, diarreia, dor abdominal e vômitos) e dor de cabeça. A maioria das reações adversas associadas com terapêuticas de combinação fosamprenavir/ritonavir foram ligeiras a moderadas em gravidade, precoces na manifestação e raramente limitativas quanto à terapêutica. As reações adversas mais graves, como erupções cutâneas graves e elevações das transaminases hepáticas, têm também sido notificadas (conforme parágrafo Descrição de reações adversas selecionadas).

Resumo tabelado de reações adversas

As reações adversas estão listadas segundo a base de dados MedDRA, por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ou Muito raros ($< 1/10000$), ou Desconhecido.

As categorias de frequência para as reações abaixo indicadas foram baseadas em dados de ensaios clínicos e da experiência pós-comercialização.

A maioria das reações adversas abaixo indicadas foi notificada a partir de três grandes estudos clínicos em adultos, onde as reações adversas foram, pelo menos, de intensidade moderada (Grau 2 ou superior) ocorrendo em 1% ou mais dos doentes e notificados pelos investigadores como atribuíveis à medicação utilizada nos estudos.

Sistema de órgãos	Reação adversa	Frequência
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Cefaleias, tonturas, parestesia oral	Frequentes
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Diarreia	Muito frequentes
	Fezes moles, náuseas, vômitos, dor abdominal	Frequentes
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Síndrome Stevens Johnson	Raros
	Angioedema	Pouco frequentes
	Erupção cutânea (ver texto em	Frequentes

	baixo “erupções cutâneas / reações cutâneas”)	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Fadiga	Frequentes
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Colesterol no sangue aumentado	Muito Frequentes
	Triglicéridos no sangue aumentados	Frequentes
	Alanino aminotransferase aumentada	Frequentes
	Aspartato aminotransferase aumentada	Frequentes
	Lipase aumentada	Frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Erupção cutânea/reações cutâneas: durante o tratamento pode ocorrer erupção cutânea, eritematosa ou maculopapular, com ou sem prurido. A erupção cutânea resolve-se, geralmente, espontaneamente, sem necessidade de suspender o tratamento com fosamprenavir com ritonavir.

Casos de erupção cutânea grave ou com risco de vida, incluindo o síndrome de Stevens-Johnson, são raros. O tratamento com fosamprenavir com ritonavir deverá ser permanentemente interrompido em caso de erupção cutânea grave ou em caso de erupção cutânea de intensidade ligeira ou moderada acompanhada de sintomas sistêmicos ou envolvimento das mucosas (ver secção 4.4).

Alterações bioquímicas: as alterações bioquímicas (Grau 3 ou 4) possivelmente relacionadas com o tratamento com fosamprenavir com ritonavir e notificadas em 1 % ou mais dos doentes adultos incluem: aumento da ALT (*frequentes*), da AST (*frequentes*), da lipase sérica (*frequentes*) e dos triglicéridos (*frequentes*).

Parâmetros metabólicos: o peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretrovírica (ver secção 4.4).

Rabdomiólise: tem sido notificado com os inibidores da protease, mais especificamente em associação com análogos dos nucleósidos, um aumento da CPK, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise.

Síndrome de Reativação Imunológica: em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Tem sido relatada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves e hepatite autoimune) na configuração de reativação imunológica; contudo, o tempo relatado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Osteonecrose: foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença pelo VIH avançada ou exposição prolongada a TARC. A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

População pediátrica/outras populações

Crianças e adolescentes: o perfil de reações adversas em crianças e adolescentes é baseado em dados de segurança integrados a partir de dois estudos (dados à Semana 24 do APV29005 e dados à Semana 168 [dados finais] do APV20003) nos quais 158 doentes infetados com VIH-1, com idades entre os 2 e os 18 anos de idade receberam fosamprenavir com ritonavir e terapêutica base com nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ver secção 5.1 para informação sobre os regimes posológicos aplicados para cada grupo etário). 79% dos doentes receberam mais de 48 semanas de exposição.

No geral, o perfil de segurança destas 158 crianças e adolescentes foi similar ao observado na população adulta. Ocorreram mais frequentemente vômitos entre os doentes pediátricos. Reações adversas relacionadas com medicamentos foram mais comuns no APV20003 (57%), estudo no qual os doentes receberam fosamprenavir/ritonavir uma vez por dia quando comparado com APV29005 (33%) onde os doentes receberam fosamprenavir/ritonavir duas vezes por dia.

Não foram identificadas novas preocupações de segurança na análise de dados à Semana 48 dos estudos APV29005 ou APV20002, nos quais 54 indivíduos de 4 semanas até <2 anos de idade receberam fosamprenavir/ritonavir duas vezes por dia com terapêutica base com nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa e 5 indivíduos receberam apenas doses únicas de fosamprenavir com ou sem ritonavir.

Doentes hemofílicos: tem sido notificado aumento da hemorragia espontânea em doentes hemofílicos tratados com antirretrovíricos inibidores da protease (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe antídoto conhecido para Telzir. Não se sabe se o amprenavir pode ser removido por diálise peritoneal ou hemodiálise. Caso ocorra sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto à evidência de toxicidade (ver secção 4.8), procedendo-se ao tratamento de suporte padrão conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivíricos para uso sistémico, inibidor da protease, código ATC: J05AE07

Mecanismo de ação

A atividade antivírica observada *in vitro* com fosamprenavir deve-se à presença de vestígios de amprenavir. O amprenavir é um inibidor competitivo da protease do VIH-1. O amprenavir bloqueia o local ativo da protease VIH-1, prevenindo assim a progressão da *gag* vírica e das poliproteínas precursoras *gag-pol*, resultando na formação de partículas víricas imaturas não infecciosas.

A administração de 700 mg de fosamprenavir duas vezes por dia com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia resulta em concentrações plasmáticas de amprenavir (dados provenientes do estudo APV30003 em doentes sujeitos a terapêutica prévia com antirretrovíricos) que resulta, após ajuste de proteínas, num rácio médio C_{min}/IC_{50} e C_{min}/IC_{95} de 21,7 (intervalo de 1,19-240) e 3,21 (intervalo de 0,26-30,0), respetivamente.

Atividade antivírica *in vitro*

A atividade antivírica *in vitro* do amprenavir foi avaliada relativamente ao VIH-1 IIIB em linhas celulares de linfoblastos com infecção aguda e crónica (MT-4, CEM-CCRF, H9) e em linfócitos de sangue periférico. A concentração inibitória 50 % (CI₅₀) do amprenavir varia entre 0,012 a 0,08 µM em células com infecção aguda e foi de 0,41 µM em células cronicamente infetadas (1 µM = 0,50 µg/ml). A relação entre a atividade anti-VIH1 *in vitro* do amprenavir e a inibição da replicação de VIH-1 em humanos não foi definida.

Resistência

In vivo

a) doentes sem tratamento prévio com TAR ou sem tratamento prévio com IP

Foram avaliados vários regimes, em programas de desenvolvimento com amprenavir/fosamprenavir, com ou sem coadministração de ritonavir. A análise de amostras de falência virológica durante estes regimes, definiu quatro principais vias de resistência: V32I+I47V, I50V, I54L/M e I84V. As mutações adicionais observadas que podem contribuir para a resistência foram: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V e I93L.

Quando os doentes adultos sem tratamento prévio com TAR foram tratados com as doses atualmente aprovadas de fosamprenavir/ritonavir, assim como com outros regimes IP potenciados com ritonavir, as mutações descritas foram observadas pouco frequentemente.

Dezasseis dos 434 doentes sem tratamento prévio com TAR, que receberam fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg duas vezes ao dia no estudo ESS100732, apresentaram falência virológica às 48 semanas com 14 isolados genotipados. Três dos 14 isolados tinham mutações de resistência à protease. Foi observada uma mutação de resistência em cada um dos 3 isolados: K20K/R, I54I/L e I93I/L respetivamente.

Entre os 81 doentes pediátricos sem tratamento prévio com IP tratados com fosamprenavir/ritonavir, 15 doentes cumpriram a definição protocolada de falência virológica às 48 Semanas no APV29005 e até às 108 Semanas no APV20003. Mutações maiores emergentes do tratamento ou mutações da protease associadas ao amprenavir foram observadas em vírus isolados de 2 doentes. Os padrões de resistência foram idênticos aos observados em adultos.

b) doentes com tratamento prévio com IP

Amprenavir

Nos estudos em doentes adultos com tratamento prévio com IP, PRO30017 (600 mg de amprenavir com 100 mg de ritonavir, duas vezes por dia no subestudo A e B com 80 e 37 doentes respetivamente), surgiram as seguintes mutações em doentes com falência virológica: 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 e I93L/M.

Fosamprenavir

Nos estudos em doentes adultos com tratamento prévio com IP, APV30003 e a sua extensão, APV30005 (700 mg de fosamprenavir/100 mg de ritonavir duas vezes por dia: n=107), surgiram as seguintes mutações em doentes apresentando falência virológica ao longo de 96 semanas: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, I85V e L90M.

Nos estudos pediátricos APV20003 e APV29005, 77 doentes com tratamento prévio com IP foram tratados com regimes base de fosamprenavir/ritonavir e 43 doentes cumpriram o critério de falência virológica definido pelo estudo durante as 48 Semanas no APV29005 e até às 108 Semanas no APV20003. Mutações maiores da protease emergentes do tratamento ou associadas ao amprenavir foram observadas em vírus isolados de 1 doente no APV29005 e 6 doentes no APV20003. Os padrões de mutação foram semelhantes aos descritos em adultos com tratamento prévio com IP e tratados com fosamprenavir/ritonavir.

Atividade antivírica de acordo com resistência genotípica/fenotípica

Testes de resistência genotípica

Sistemas de interpretação genotípica podem ser utilizados para estimar a atividade de amprenavir/ritonavir ou fosamprenavir/ritonavir, em indivíduos com isolados resistentes a IP. O atual (julho 2006) algoritmo ANRS AC-11 para fosamprenavir/ritonavir define resistência como a presença das mutações V32I+I47A/V, ou I50V, ou pelo menos quatro mutações entre: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V e L90M, e está associado a resistência fenotípica aumentada a fosamprenavir com ritonavir, bem como a reduzida probabilidade de resposta virológica (resistência). Conclusões relativas à relevância de determinadas mutações ou padrões mutacionais, estão sujeitas a alteração através de dados adicionais, e está recomendado que se consulte sempre os atuais sistemas de interpretação, para a análise dos resultados dos testes de resistência.

Testes de resistência fenotípica

Sistemas de interpretação fenotípica clinicamente validados podem ser utilizados em conjunto com os dados da análise genotípica para estimar a atividade de amprenavir/ritonavir ou fosamprenavir/ritonavir, em doentes com isolados resistentes a IP. Companhias dos testes de diagnóstico de resistência desenvolveram limites fenotípicos clínicos máximos para FPV/RTV que podem ser usados para interpretar os resultados dos testes de resistência.

Experiência clínica

A experiência clínica com fosamprenavir potenciado com ritonavir baseia-se essencialmente em dois estudos abertos. Um em doentes sem tratamento prévio com antirretrovíricos (estudo ESS100732) e, um estudo em doentes com tratamento prévio com antirretrovíricos (estudo APV30003). Ambos os estudos compararam fosamprenavir/ritonavir com lopinavir/ritonavir.

Doentes Adultos sem Tratamento Prévio com Antirretrovíricos

Num estudo aberto e randomizado (ESS100732 - KLEAN), em doentes sem tratamento prévio com antirretrovíricos, fosamprenavir (700 mg) administrado concomitantemente com doses baixas de ritonavir (100 mg) num regime duas vezes por dia incluindo a administração uma vez por dia da associação dose fixa abacavir/lamivudina (600 mg/300 mg) demonstrou uma eficácia comparável, durante 48 semanas, a lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg) administrado duas vezes por dia em associação com abacavir/lamivudina (600 mg/300 mg uma vez por dia).

A demonstração de não inferioridade, entre fosamprenavir administrado concomitantemente com ritonavir e lopinavir/ritonavir, foi baseada na proporção de doentes que alcançaram níveis

plasmáticos de ARN VIH-1 < 400 cópias/ml na semana 48 (objetivo primário). Na análise do Tempo Decorrido até à Perda de Resposta Viroológica, para a população com Intenção de Tratar, a proporção de doentes que atingiu níveis plasmáticos de ARN VIH-1 < 400 cópias/ml foi de 73% (315/434) no grupo fosamprenavir com ritonavir, comparativamente a 71% (317/444) dos doentes que receberam lopinavir/ritonavir, com um intervalo de confiança de 95% (-4,84%; 7,05%).

Os resultados de eficácia por subgrupos estão descritos na tabela abaixo.

Tabela 1 – Resultados de eficácia à semana 48 no ESS100732 (Doentes Sem Tratamento Prévio com Antirretrovíricos)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)
População ITT-E análiseTLOVR	Proporção com VIH-1 ARN < 400 cópias/ml	
Todos os participantes	72,5 %	71,4%
Valor de base VIH-1 ARN < 100,000 cópias/ml	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
Valor de base VIH-1 ARN ≥ 100,000 cópias/ml	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Proporção com VIH-1 ARN < 50 cópias/ml	
Todos os participantes	66%	65%
Valor de base VIH-1 ARN < 100,000 cópias/ml	67% (n=197)	64% (n=209)
Valor de base VIH-1 ARN ≥ 100,000 copies/ml	65% (n=237)	66% (n=235)
	Variação média a partir do valor de base em células CD4 (células/μl)	
ITT-E Análise observacional	176 (n=323)	191 (n=336)

Após completarem o período de 48 semanas de tratamento, os participantes nos centros Europeus e Canadianos estavam aptos a participarem numa extensão do estudo até à semana 144 mantendo o seu regime terapêutico conforme a aleatorização original. Apenas 22% da população original do estudo KLEAN foi incluída na extensão do estudo.

Os resultados de eficácia estão descritos na tabela abaixo.

Tabela 2 – Resultados de eficácia às Semanas 96 e 144 na extensão ESS100732 (Doentes Sem Tratamento Prévio com Antirretrovíricos)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)
ITT (Ext) População TLOVR análise	Proporção com VIH-1 ARN < 400 cópias/ml	
Semana 96	93%	87%
Semana 144	83%	70%
	Proporção com VIH-1 ARN < 50 cópias/ml	
Semana 96	85%	75%
Semana 144	73%	60%
ITT(Ext) Análise observacional	Variação média a partir do valor de base em células CD4 (células/ μ l)	
Semana 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Semana 144	300 (n=87)	335 (n=66)

Doentes Adultos Sujeitos a Tratamento Prévio com Antirretrovíricos

Num estudo aberto randomizado (APV30003), realizado em doentes com falência virológica com terapêutica prévia com inibidores da protease (com dois ou menos IP) a associação fosamprenavir com ritonavir (700/100 mg duas vezes por dia ou 1400/200 mg uma vez por dia) não demonstrou ser não inferior a lopinavir / ritonavir relativamente à supressão vírica, como avaliado pela média da área sob a curva (AAUCMB) menos os valores iniciais, do ARN VIH-1 plasmático passadas 48 semanas (parâmetro de avaliação clínica primário). Os resultados foram favoráveis ao braço lopinavir/ritonavir como detalhado abaixo.

Todos os doentes neste estudo apresentaram falência terapêutica com um regime prévio de inibidores da protease (definido como ARN VIH-1 plasmático que nunca diminuiu de 1.000 cópias/ml após, pelo menos, 12 semanas consecutivas de terapêutica, ou supressão inicial de ARN VIH-1 com subsequente retorno a \geq 1.000 cópias/ml). Contudo, apenas 65 % dos doentes estavam a tomar IP como regime base à entrada do estudo.

A população incluída consistiu principalmente em doentes sujeitos a tratamento moderado prévio com antirretrovíricos. A duração média de exposição prévia a NRTIs foi de 257 semanas para os doentes a receber fosamprenavir com ritonavir duas vezes por dia (79 % foram expostos a \geq 3 NRTIs) e 210 semanas para os doentes a receber lopinavir/ritonavir (64 % foram expostos a \geq 3 NRTIs). A duração média de exposição prévia a inibidores da protease foi de 149 semanas para os doentes a receber fosamprenavir com ritonavir duas vezes por dia (49 % receberam mais do que 2 IP) e 130 semanas para os doentes a receber lopinavir/ritonavir (40 % receberam mais do que 2 IP).

As médias da AAUCMBs (\log_{10} c/ml) na população ITT (E) (análise observacional) às 48 semanas (critério de avaliação primário) e outros resultados de eficácia por subgrupo estão descritas nas tabelas abaixo:

Tabela 3 - Resultados de eficácia à Semana 48 da população do APV30003 ITT(E) (Doentes com experiência ART)

	FPV/RTV BID (N=107)	LPV/RTV BID (N=103)
AAUCMB Análise observacional	Média (n)	Média (n)
Todos os doentes	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000 – 10.000 cópias/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10.000 – 100.000 cópias/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100.000 cópias/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV BID vs LPV/RTV BID	AAUCMB Diferença média (97,5% CI)	
Todos os doentes	0,244 (-0,047, 0,536)	
1000 – 10.000 cópias/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
>10.000 – 100.000 cópias/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
>100.000 cópias/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
AAUCMB Análise observacional	Média (n)	Média (n)
Todos os doentes	-1,53 (105)	-1,76 (103)
Contagem CD4 <50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
<200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥ 200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
GSS para TBO¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Todos os doentes, Análise² RD=F	n (%)	n(%)
Participantes (%) com níveis plasmáticos de VIH-1 ARN <50 cópias/ml	49 (46%)	52 (50%)
Participantes (%) com níveis plasmáticos de VIH-1 ARN <400 cópias/ml	62 (58%)	63 (61%)
Participantes com >1 log₁₀ alteração a partir da linha de base	62 (58%)	71 (69%)

em níveis plasmáticos de VIH-1 ARN		
Alteração a partir da linha de base em células CD4 (células/μl)	Mediana (n)	Mediana (n)
Todos os doentes	81 (79)	91 (85)

Legenda: ¹GSS para TBO: Escala de Sensibilidade Genotípica para Terapêutica de Base Otimizada. A GSS foi calculada utilizando as orientações ANRS 2007. ²RD=F: Análise interrupção ou descontinuação igual a falência, que é equivalente a TLOVR. FPV/RTV BID – fosamprenavir com ritonavir duas vezes por dia. LPV/RTV BID – lopinavir/ritonavir duas vezes por dia.

Tabela 4 – AAUCMB à Semana 48 por Escala de Sensibilidade Genotípica para TBO e linha de base de resistência a FPV/RTV

Escala de Sensibilidade Genotípica para TBO	Semana 48 AAUCMB (n)		
	Todos os participantes	Suscetibilidade a FPV/RTV < 4 mutações, de acordo com escala	Resistência a FPV/RTV ≥ 4 mutações, de acordo com escala
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Todos os doentes	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Conforme dados da tabela acima, existiam apenas 16 doentes que albergavam à partida vírus com resistência a FPV/RTV de acordo com a escala ANRS. Os dados deste número pequeno analisados em maior profundidade pelos subgrupos do GSS necessitam de ser interpretados com precaução.

Não existem dados suficientes para recomendar a utilização de fosamprenavir com ritonavir em doentes com terapêutica altamente potente prévia.

Crianças e adolescentes com idade superior a 6 anos

Os comprimidos e a suspensão oral de fosamprenavir com ritonavir em combinação com NRTIs foram avaliados em crianças e adolescentes com e sem tratamento prévio com inibidores da protease. O benefício nesta faixa etária resultou essencialmente do estudo APV29005, um estudo aberto, de 48 semanas no qual se avaliam os perfis de farmacocinética, segurança e atividade antivírica de fosamprenavir com ritonavir administrados duas vezes por dia a doentes com idades entre os 2 e os 18 anos de idade infetados com VIH-1 sem e com tratamento com inibidores da protease prévio. Os resultados obtidos às 48 semanas de tratamento são fornecidos de seguida.

O estudo APV29005 incluiu 30 doentes com idades entre os 6 e os 11 anos (a maioria dos quais foi tratada com fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg duas vezes por dia ou com o regime posológico de comprimidos para adulto) e 40 doentes com idades entre os 12 e os 18 anos (a maioria dos quais foi tratada com o regime posológico de comprimidos para adulto).

Tabela 5 – Características de base e resultados de eficácia à Semana 48 na população do APV29005 ITT (E)

	Doentes dos 6 aos 11 anos N=30	Doentes dos 12 aos 18 anos N=40
Características de Base		
Status TAR/IP, n (%)		
Sem tratamento prévio com TAR	2 (7)	14 (35)
Com tratamento prévio com TAR, sem tratamento prévio com IP	8 (27)	12 (30)
Com tratamento prévio com IP	20 (67)	14 (35)
Duração média de exposição prévia a TAR, semanas		
NRTI	386	409
IP	253	209
ARN do VIH-1 plasmático médio log ₁₀ cópias/ml	4,6 (n=29)	4,7
>100,000 cópias/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Média células CD4/μl	470	250
Contagem CD4 < 350 células/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Resultados de Eficácia		
Doentes com ARN do VIH-1 plasmático <400 cópias/ml, Análise Instantânea	16 (53%)	25 (63%)
Varição média de células CD4 (células/μl) desde a linha de base, observado em análises	210 (n=21)	140 (n=35)

Estes dados encontram-se consubstanciados pelo estudo de suporte APV20003; no entanto, foi utilizado um regime posológico diferente do do estudo APV29005.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral, o fosamprenavir é rápida e quase completamente hidrolisado em amprenavir e fosfato inorgânico, antes de entrar na circulação sistémica. A conversão do fosamprenavir em amprenavir parece ocorrer principalmente no epitélio intestinal.

As propriedades farmacocinéticas do amprenavir, após administração de Telzir com ritonavir, foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em doentes infetados pelo VIH, não se tendo observado diferenças substanciais entre estes dois grupos.

A administração em jejum de Telzir comprimido e suspensão oral, origina valores de AUC_∞ de amprenavir plasmático equivalentes, e Telzir suspensão oral origina uma C_{max} de amprenavir 14 % mais elevada comparativamente à formulação oral de comprimidos. No entanto, não se demonstrou bioequivalência quando a suspensão oral foi administrada com alimentos. Por esta razão, Telzir só deve ser administrado **sem** alimentos e com o estômago vazio (ver secção 4.2)

Absorção

O pico das concentrações plasmáticas de amprenavir observa-se aproximadamente 2 horas após administração de dose única de fosamprenavir. Em geral, os valores de AUC de fosamprenavir são inferiores a 1 % dos valores observados para amprenavir. A biodisponibilidade absoluta do fosamprenavir em humanos não foi estabelecida.

Após administração oral de doses múltiplas equivalentes de fosamprenavir e amprenavir, observaram-se valores de AUC comparáveis, no entanto, os valores de C_{max} foram aproximadamente 30 % inferiores e os de C_{min} 28 % superiores, com fosamprenavir.

A coadministração de ritonavir com fosamprenavir aumenta a AUC plasmática do amprenavir para aproximadamente o dobro e o $C_{\tau,ss}$ plasmático para 4 a 6 vezes mais, ao comparar com os valores da administração isolada de fosamprenavir.

Após administração oral de doses múltiplas de 700 mg de fosamprenavir com 100 mg de ritonavir, duas vezes por dia, o amprenavir foi rapidamente absorvido com uma média geométrica (95 % IC) do pico das concentrações plasmáticas do amprenavir no estado de equilíbrio (C_{max}) de 6,08 (5,38-6,86) $\mu\text{g/ml}$, ocorrendo aproximadamente 1,5h (0,75-5,0) após ingestão da dose (t_{max}). A média plasmática no estado de equilíbrio das concentrações mínimas de amprenavir (C_{min}) foi 2.12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/ml}$ e a $AUC_{0-\tau}$ foi 39,6 (34,5-45,3) $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$.

A administração da formulação de fosamprenavir suspensão oral com uma refeição rica em gordura (967 kcal, 67 gramas de gordura, 33 gramas de proteína, 58 gramas de hidratos de carbono) reduziu a farmacocinética plasmática de amprenavir: AUC (0- ∞) em 28% e a C_{max} em 46% e atrasou o T_{max} em 0,72 horas. Em doentes adultos a suspensão oral de fosamprenavir deve ser administrada **sem** alimentos e com o estômago vazio. Em crianças e adolescentes a suspensão oral de fosamprenavir deve ser administrada **com alimentos**. As recomendações de dose para esta população têm, portanto, em conta o efeito observado devido à presença de alimentos (ver secção 4.2.)

A administração concomitante de amprenavir com sumo de toranja não foi associada a alterações clínicas significativas na farmacocinética plasmática do amprenavir.

Distribuição

O volume aparente de distribuição de amprenavir após administração de Telzir é de aproximadamente 430 litros (6 l/kg, considerando 70 kg de peso corporal), sugerindo um elevado volume de distribuição com livre penetração de amprenavir nos tecidos, superior à circulação sistémica. Este valor diminui aproximadamente 40 % quando Telzir é administrado concomitantemente com ritonavir, provavelmente devido a um aumento da biodisponibilidade de amprenavir.

Nos estudos *in vitro*, o amprenavir apresentou uma ligação às proteínas de aproximadamente 90 %. Liga-se principalmente à glicoproteína ácida alfa-1 (GAA) e à albumina, mas tem maior afinidade para a GAA. As concentrações de GAA diminuíram durante o decurso da terapêutica antirretrovírica. Esta alteração provocará diminuição da concentração plasmática total de substância ativa, no entanto, é provável que a quantidade de amprenavir livre, forma ativa, não seja alterada.

A penetração de amprenavir no líquido cefalorraquidiano em humanos é negligenciável. O amprenavir parece penetrar no esperma, embora a sua concentração seminal seja inferior à concentração plasmática.

Biotransformação

Após administração oral, o fosamprenavir é rápida e quase completamente hidrolisado em amprenavir e fosfato inorgânico, sendo absorvido pelo epitélio intestinal. O amprenavir é principalmente metabolizado pelo fígado, sendo menos de 1 % excretado inalterado na urina. A principal via metabólica é através da enzima CYP3A4 do citocromo P450. O metabolismo do amprenavir é inibido pelo ritonavir, por inibição da CYP3A4, resultando num aumento das concentrações plasmáticas de amprenavir. O amprenavir é também um inibidor da enzima CYP3A4, embora em menor extensão que o ritonavir. Assim, medicamentos indutores, inibidores ou substratos da CYP3A4 devem ser utilizados com precaução quando administrados concomitantemente com Telzir com ritonavir (ver secções 4.3 e 4.5).

Eliminação

Após administração de Telzir, o tempo de semivida do amprenavir é de 7,7 horas. Quando Telzir é administrado concomitantemente com ritonavir, o tempo de semivida do amprenavir aumenta para 15-23 horas.

A principal via de eliminação do amprenavir é por metabolização hepática sendo menos de 1 % excretado inalterado na urina, e não se detetando amprenavir nas fezes. Os metabolitos representam aproximadamente 14 % da dose administrada de amprenavir excretada na urina, e aproximadamente 75 % nas fezes.

Populações especiais

Pediatria

Num estudo clínico sobre a farmacocinética de fosamprenavir em doentes pediátricos, oito indivíduos com idades compreendidas entre os 12 e os 18 anos foram tratados com a dose padrão de adulto de um comprimido de 700 mg de fosamprenavir duas vezes por dia (com ritonavir 100 mg duas vezes por dia). Comparativamente ao historial da população adulta tratada com fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg duas vezes por dia, os indivíduos com idades entre os 12 e os 18 anos apresentaram valores de APV AUC (0-24) no plasma 20% mais baixos, de C_{max} 23% mais baixos e de C_{min} 20% mais baixos. Crianças com idades entre os 6 e os 11 anos (n = 9) tratados com fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg duas vezes por dia apresentaram valores de AUC (0-24) 26% mais elevados e valores de C_{max} e C_{min} semelhantes quando comparados com o histórico da população adulta tratada com fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg duas vezes por dia.

APV20002 é um estudo de 48 semanas, Fase II, aberto desenhado para avaliar a farmacocinética, segurança, tolerabilidade e atividade antivírica de fosamprenavir com e sem ritonavir em indivíduos pediátricos com idade entre as 4 semanas e < 2 anos. Comparativamente ao historial da população adulta tratada com fosamprenavir com ritonavir 700 mg/100 mg duas vezes por dia, um grupo de 5 indivíduos pediátricos com idades entre os 6 e < 24 meses tratados com fosamprenavir/ritonavir 45/7 mg/kg duas vezes por dia demonstraram que apesar de um aumento aproximado de 5 vezes nas doses de fosamprenavir e ritonavir numa base de mg/kg, a AUC(0- τ) de amprenavir plasmático foi aproximadamente 48% mais baixa, a C_{max} 26% mais baixa e a C_{τ} 29% mais baixa nos indivíduos pediátricos. Não podem ser feitas recomendações posológicas para as crianças muito jovens (crianças com < 2 anos de idade) e Telzir com ritonavir não é recomendado para esta população de doentes (ver secção 4.2).

Idosos

A farmacocinética do fosamprenavir com ritonavir não foi estudada em doentes de idade superior a 65 anos.

Compromisso renal

Não foram especificamente estudados doentes com compromisso renal. Menos de 1 % da dose terapêutica de amprenavir é excretada na urina na forma inalterada. A depuração renal do ritonavir é também negligenciável; assim, o impacto do compromisso renal na eliminação de amprenavir e ritonavir deverá ser mínimo.

Compromisso hepático

O fosamprenavir é convertido no homem em amprenavir. A principal via de eliminação do amprenavir e ritonavir é por metabolização hepática.

A farmacocinética plasmática do amprenavir foi avaliada num estudo de dose repetida de 14 dias, em indivíduos adultos infetados com VIH-1, com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave, tratados com fosamprenavir associado a ritonavir, em comparação com indivíduos controlo com função hepática normal.

Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh: 5-6), o regime posológico de fosamprenavir 700 mg duas vezes por dia com uma redução da frequência posológica de ritonavir 100 mg uma vez por dia, forneceu uma C_{\max} (17%) de amprenavir plasmático ligeiramente mais elevada, valores de AUC (0-12) (22%) de amprenavir plasmático ligeiramente mais elevados, valores de C12 de amprenavir plasmático total semelhantes e valores de C12 de amprenavir plasmático livre aproximadamente 117% mais elevados em comparação com indivíduos com função hepática normal tratados com a dose padrão de fosamprenavir/ritonavir 700mg/100mg duas vezes por dia.

Em indivíduos com compromisso hepático moderado (classificação de Child-Pugh: 7-9), a dose reduzida de fosamprenavir 450 mg duas vezes por dia com uma frequência posológica reduzida de ritonavir 100 mg uma vez por dia, é previsto originar uma C_{\max} e valores de AUC (0-12) de amprenavir plasmático semelhantes, mas aproximadamente de 35% mais baixa que os valores de C12 de amprenavir plasmático total e aproximadamente 88% mais elevada nos valores de C12 de amprenavir plasmático livre, do que os obtidos em indivíduos com função hepática normal tratados com a dose padrão de fosamprenavir com ritonavir 700 mg/100mg duas vezes por dia. As exposições previstas baseiam-se na extrapolação a partir de dados observados após administração de 300 mg de fosamprenavir duas vezes por dia com 100 mg ritonavir uma vez por dia em indivíduos com compromisso hepático moderado.

Em indivíduos com compromisso hepático grave (classificação de Child Pugh: 10-13), uma dose reduzida de fosamprenavir 300 mg, duas vezes por dia, com uma frequência posológica reduzida de ritonavir 100 mg uma vez por dia, originou um C_{\max} de amprenavir plasmático 19% mais baixo, uma AUC (0-12) 23% mais baixa, valores de C12 38% mais baixos, mas valores similares de C12 de amprenavir plasmático livre do que os obtidos em indivíduos com função hepática normal tratados com a dose padrão de fosamprenavir com ritonavir 700 mg/100 mg num regime de duas vezes por dia.

Apesar da redução da frequência de dose de ritonavir, indivíduos com compromisso hepático grave apresentaram um C_{\max} de ritonavir 64% mais elevado, uma AUC (0-24) 40% mais elevada, e valores de C12 de ritonavir 38% mais elevados do que os alcançados em indivíduos com função hepática normal tratados com a dose padrão de fosamprenavir com ritonavir 700 mg/100 mg num regime de duas vezes por dia.

O fosamprenavir com ritonavir foi geralmente bem tolerado em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave, e estes regimes tiveram reações adversas e perfis laboratoriais clínicos semelhantes, como estudos anteriores em indivíduos infetados com VIH-1 com função hepática normal.

Gravidez

A farmacocinética de amprenavir (APV) foi estudada em mulheres grávidas a receberem 700/100 mg de FPV/RTV duas vezes por dia, durante o segundo trimestre (n=6) ou terceiro trimestre (n=9) e pós-parto. A exposição a APV foi 25-35% inferior durante a gravidez. A média geométrica de APV (95% CI) e os valores C_{tau} foram de 1,31 (0,97; 1,77), 1,34 (0,95; 2,83) e 2,03 (1,46; 1,89) µg/ml para, respetivamente, o segundo trimestre, terceiro trimestre e pós-parto e, dentro de uma média de valores em mulheres não grávidas no mesmo regime com FPV/RTV.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade foi semelhante à toxicidade de amprenavir e ocorreu a níveis de exposição plasmática de amprenavir inferiores aos obtidos após tratamento com fosamprenavir em associação com ritonavir na dosagem recomendada.

Em estudos de toxicidade com dose repetida em ratos adultos e cães, o fosamprenavir originou distúrbios gastrointestinais (salivação, vômitos e fezes moles a líquidas), e alterações hepáticas (aumento do peso do fígado, aumento da atividade das enzimas hepáticas séricas e alterações microscópicas, incluindo necrose dos hepatócitos). Quando os animais jovens foram tratados a toxicidade não se agravou comparativamente aos animais adultos no entanto os dados indicaram uma dose-resposta acentuada.

Em estudos de toxicidade reprodutiva com fosamprenavir em ratos, a fertilidade masculina não foi afetada. Em fêmeas, com a dose mais elevada, existiu uma redução do peso do útero em grávidas (0 a 16%), provavelmente devido à redução do número de corpos lúteos ováricos e implantes. Em ratos fêmea e coelhas grávidas não ocorreram efeitos *major* no desenvolvimento embriofetal. Contudo, ocorreu um aumento do número de abortos. Em coelhos, a exposição sistémica ao nível de dose mais elevada foi apenas 0,3 a exposição humana, à dose máxima clínica, pelo que a toxicidade de desenvolvimento do fosamprenavir não foi completamente determinada. As crias de ratos fêmea expostas no pré e pós natal a fosamprenavir demonstraram um comprometimento do desenvolvimento físico e funcional e redução do crescimento. A sua sobrevivência diminuiu. Adicionalmente, observou-se uma diminuição do número de locais de implantação por ninhada e um prolongamento da gestação, quando as crias foram cruzadas após atingirem a maturidade.

O fosamprenavir não foi mutagénico ou genotóxico em ensaios padrão *in vitro* e *in vivo*. Nos estudos de carcinogenicidade a longo prazo de fosamprenavir em ratos e ratinhos, observaram-se aumentos em adenomas hepatocelulares e em carcinomas hepatocelulares em ratinhos, em níveis de exposição equivalentes a 0,1 a 0,3 vezes aos níveis de exposição no humano, quando se administra 700 mg de fosamprenavir com 100 mg de ritonavir, duas vezes por dia e, aumentos em adenomas hepatocelulares e adenomas das células foliculares da tiroide em ratos, em níveis de exposição equivalentes a 0,3 a 0,6 vezes aos níveis de exposição no humano, quando se administra 700 mg de fosamprenavir com 100 mg de ritonavir, duas vezes por dia. A relevância dos dados hepatocelulares em roedores para os humanos é incerta, contudo, não existem dados de ensaios clínicos ou dados de experiência pós-comercialização que sugiram que estes resultados sejam de significado clínico. Estudos de dose repetida com fosamprenavir em ratos produziram efeitos consistentes com indução hepática enzimática, o que predispõe os ratos a neoplasmas da tiroide. O potencial tumorogénico da tiroide é tido como sendo específico da espécie. A relevância clínica destes achados é desconhecida. Apenas em ratos, ocorreu um aumento na hiperplasia das células intersticiais em machos, em níveis de exposição equivalentes a 0,5 vezes ao nível de exposição nos humanos e, um aumento no adenocarcinoma do endométrio uterino nas fêmeas, em níveis de exposição equivalentes a 1,1 vezes ao nível de exposição nos humanos. A incidência de achados associados ao endométrio, foi ligeiramente aumentada durante os controlos concorrentes, mas dentro dos limites conhecidos para ratos fêmea. A relevância dos adenocarcinomas do endométrio uterino para os humanos é incerta, contudo, não existem dados de ensaios clínicos ou dados de experiência pós-comercialização que sugiram que estes resultados sejam de significado clínico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hipromelose
Sucralose
Propilenoglicol
Para-hidroxibenzoato de metilo (E218)
Para-hidroxibenzoato de propilo (E216)
Polissorbato 80
Cloreto de cálcio di-hidratado
Aroma artificial de uva e pastilha elástica
Aroma natural de menta
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
Rejeitar 28 dias após a primeira abertura.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de HDPE com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças contendo 225 ml de suspensão oral. A embalagem também inclui um adaptador em polietileno para a seringa e uma seringa doseadora de 10 ml composta por um tubo em polipropileno (com graduação em ml) e um êmbolo de polietileno.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/282/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de julho de 2004

Data da última renovação: 15 de maio de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Comprimidos revestidos por película

Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero Burgos, Espanha

Suspensão oral

ViiV Healthcare Trading Services UK Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus
Dublin 24, Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR – COMPRIMIDOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Telzir 700 mg comprimidos revestidos por película
Fosamprenavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 700 mg de fosamprenavir sob a forma de fosamprenavir cálcico (equivalente a aproximadamente 600 mg de amprenavir)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/282/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

telzir 700 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO – COMPRIMIDOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Telzir 700 mg comprimidos revestidos por película
Fosamprenavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 700 mg de fosamprenavir sob a forma de fosamprenavir cálcico (equivalente a aproximadamente 600 mg de amprenavir)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP AmersfoortHolanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/282/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Só aplicável à cartanagem exterior

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR – SUSPENSÃO ORAL

1. NOME DO MEDICAMENTO

Telzir 50 mg/ml suspensão oral
Fosamprenavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de suspensão oral contém 50 mg de fosamprenavir sob a forma de fosamprenavir cálcico (equivalente a aproximadamente 43 mg de amprenavir)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este produto contém também conservantes:
para-hidroxibenzoato de metilo (E218) e para-hidroxibenzoato de propilo (E216), ver folheto para mais informação

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Frasco com 225 ml de suspensão oral
Uma seringa graduada de 10 ml e um adaptador são também incluídos na embalagem

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Agitar vigorosamente antes de usar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Rejeitar 28 dias após a primeira abertura

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP AmersfoortHolanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/282/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

telzir 50 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO – SUSPENSÃO ORAL

1. NOME DO MEDICAMENTO

Telzir 50 mg/ml suspensão oral
Fosamprenavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de suspensão oral contém 50 mg de fosamprenavir sob a forma de fosamprenavir cálcico (equivalente a aproximadamente 43 mg de amprenavir)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este produto contém também conservantes:
para-hidroxibenzoato de metilo (E218) e para-hidroxibenzoato de propilo (E216), ver folheto para
mais informação

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

225 ml de suspensão oral
Uma seringa graduada de 10 ml e um adaptador são também incluídos na embalagem

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Agitar vigorosamente antes de usar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Rejeitar 28 dias após a primeira abertura

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não congelar

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ViiV Healthcare BVVan Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/04/282/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Só aplicável à cartonagem exterior

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Telzir 700 mg comprimidos revestidos por película fosamprenavir

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- **Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.**

O que contém este folheto:

1. **O que é Telzir e para que é utilizado**
2. **O que precisa de saber antes de tomar Telzir**
3. **Como tomar Telzir**
4. **Efeitos secundários possíveis**
5. **Como conservar Telzir**
6. **Conteúdo da embalagem e outras informações**

1. **O que é Telzir e para que é utilizado**

Telzir é utilizado no tratamento da infeção pelo VIH (vírus da imunodeficiência humana).

Telzir é um tipo de medicamento conhecido como um antirretrovírico. É tomado com doses baixas de outro medicamento, ritonavir, que potencia o nível de Telzir no sangue. Telzir pertence a um grupo de medicamentos antirretrovíricos designados por *inibidores da protease*. A protease é uma enzima produzida pelo VIH que permite que o vírus se multiplique nos glóbulos brancos (*células CD4*) no seu sangue. Impedindo a protease de exercer a sua função, Telzir inibe a multiplicação do VIH e a infeção de mais células CD4.

Telzir com doses baixas de ritonavir é utilizado em combinação com outros medicamentos antirretrovíricos (“terapêutica combinada”) para tratar adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos infetados com o VIH.

O VIH pode tornar-se resistente aos medicamentos anti-VIH. Para evitar que isto aconteça, e impedir que a sua doença se agrave, é muito importante que continue a tomar todos os seus medicamentos exatamente como lhe foram prescritos.

Telzir não irá impedir que transmita o VIH. A infeção pelo VIH é transmissível por contacto sexual com indivíduos infetados, ou por transfusão sanguínea com sangue infetado (por exemplo partilha de agulhas).

2. **O que precisa de saber antes de tomar Telzir**

Telzir destina-se a ser administrado em associação com doses baixas de ritonavir e outros medicamentos antirretrovíricos. É por isso importante que leia atentamente o Folheto Informativo que acompanha estes medicamentos. Se tiver mais dúvidas relativamente ao ritonavir ou aos outros medicamentos prescritos, por favor consulte o seu médico ou farmacêutico.

Não tome Telzir:

- **se tem alergia** ao fosamprenavir, amprenavir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6), ou ao ritonavir.
- **se está a tomar algum destes medicamentos:**
 - alfuzosina (utilizada para tratar **um problema de próstata**)
 - astemizol ou terfenadina (geralmente utilizados para o tratamento de sintomas de **alergia** – estes medicamentos podem ser adquiridos sem receita médica)
 - pimozida (utilizada no tratamento da **esquizofrenia**)
 - quetiapina (utilizada no tratamento da **esquizofrenia, doença bipolar e perturbação depressiva major**)
 - lurasidona (utilizada no tratamento da **esquizofrenia e doença bipolar**)
 - cisaprida (utilizada para aliviar a **indigestão**)
 - derivados da ergotamina (utilizados no tratamento da **dor de cabeça**)
 - rifampicina (utilizada no tratamento da **tuberculose**)
 - amiodarona, quinidina, flecainida e propafenona (**medicamentos para o coração**)
 - bepridil (utilizado no tratamento da **hipertensão**)
 - midazolam oral ou triazolam oral (utilizados no tratamento da **ansiedade**)
 - produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*)
 - lovastatina, sinvastatina (utilizadas para baixar o **colesterol**)
 - sildenafil se utilizado para tratar a **hipertensão arterial pulmonar**, (uma situação que afeta os vasos sanguíneos dos seus pulmões)
 - paritaprevir (utilizado para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C)

→ **Se alguma destas situações se aplicar a si, informe o seu médico.**

Tome especial cuidado com Telzir

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Telzir:

- **Se tem alergia conhecida a medicamentos contendo sulfonamidas.** Também pode ser alérgico a Telzir.
- **Se tem doença de fígado.** Dependendo da quantidade de danos do seu fígado, o seu médico poderá diminuir a sua dose de Telzir e ritonavir. Enquanto estiver a tomar Telzir irá ser monitorizado. Se a sua doença de fígado piorar, poderá ter de parar de tomar Telzir durante algum tempo ou permanentemente. Pessoas com hepatite B ou C a fazer terapêutica combinada têm um risco acrescido de vir a sofrer de problemas hepáticos graves.
- **Se tem hemofilia.** Pode ocorrer um aumento de hemorragias enquanto tomar inibidores da protease (como o Telzir). Desconhece-se a razão para esse facto. Poderá necessitar de fator VIII adicional para controlar alguma hemorragia.
- **Se tem diabetes.** Em alguns doentes a tomar medicamentos antirretrovíricos incluindo inibidores da protease, tem havido notificações de aumento do nível de açúcar no sangue e agravamento da diabetes mellitus. Adicionalmente, algumas pessoas tornam-se diabéticas enquanto tomam estes medicamentos.
- Se estiver a tomar quaisquer outros medicamentos. Ver secção “Outros medicamentos e Telzir”.

→ **Se alguma destas situações se aplicar a si, informe o seu médico.** Enquanto estiver a tomar a sua medicação, irá necessitar de fazer check-ups extra, incluindo análises ao sangue.

O seu médico irá monitorizar os seus níveis de glucose no sangue antes e durante o tratamento com Telzir.

Fique atento a sintomas importantes

Algumas pessoas que tomam medicamentos para a infeção pelo VIH desenvolvem outras condições que podem tornar-se graves.

Estas incluem:

- Reaparecimento de infeções antigas
- Alterações à forma do seu corpo
- Problemas com os seus ossos

Precisa de saber quais os sinais e sintomas importantes a que deve estar atento enquanto estiver a tomar Telzir. **Por favor, leia a informação em “Outros efeitos secundários da terapêutica combinada para o VIH” na secção 4 deste Folheto Informativo.** Se tiver alguma dúvida sobre esta informação ou sobre os conselhos dados:

→ **Fale com o seu médico.**

Pode sofrer uma erupção na pele. Todavia, pode ainda continuar a tomar Telzir. Pode ser tratada com antihistamínicos. Raramente, a erupção na pele pode ser grave e séria (*Síndrome de Stevens-Johnson*). Se isto acontecer, Telzir deve ser interrompido imediatamente e nunca mais deve voltar a tomá-lo.

Outros medicamentos e Telzir

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos - incluindo medicamentos feitos à base de plantas medicinais e outros obtidos sem receita médica. O seu médico decidirá se estes medicamentos são adequados para tomar com Telzir e ritonavir. Isto é **muito importante**, uma vez que Telzir ou ritonavir podem aumentar ou diminuir os efeitos dos outros medicamentos. Isto pode, por vezes, levar a situações clínicas graves.

Existem alguns medicamentos que não podem ser tomados com Telzir. Verifique a lista de medicamentos em “Não tome Telzir” no início da secção 2 deste folheto.

Estes medicamentos não são recomendados com Telzir/ritonavir:

- doses de cetoconazol e itraconazol superiores a 200 mg por dia (utilizados no tratamento de **infeções fúngicas**)
- doses de rifabutinina superiores a 150 mg em dias alternados (um **antibiótico**)
- lidocaína administrada por via injetável
- halofantrina (utilizada no tratamento da **malária**)
- sildenafil, vardenafil ou tadalafil (utilizados no tratamento da **disfunção erétil**)
- doses de atorvastatina superiores a 20 mg por dia (utilizadas para baixar o **colesterol**)
- propionato de fluticasona e medicamentos semelhantes utilizados para o tratamento da **asma**, exceto se considerados essenciais. Neste caso uma monitorização apertada é necessária.
- combinação lopinavir/ritonavir (usada para tratar a **infeção pelo VIH**)
- raltegravir (usado para tratar a **infeção pelo VIH**)
- simeprevir, daclatasvir (usados para tratar a **infeção pelo vírus da hepatite C**)
- maraviroc (usado para tratar a **infeção pelo VIH**)

Se estiver a tomar estes medicamentos com Telzir/ritonavir irá ter uma monitorização apertada:

- atorvastatina superior a 20 mg por dia (utilizada para baixar o **colesterol**)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (utilizados no tratamento da **epilepsia**)
- ciclosporina, rapamicina, tacrolimus (utilizados para suprimir o **sistema imunitário**)
- dolutegravir (utilizado para tratar a **infeção pelo VIH**)
- desipramina, nortriptilina, paroxetina e medicamentos semelhantes (utilizados no tratamento da **depressão**)
- varfarina e outros medicamentos que **param a coagulação sanguínea**
- midazolam injetável (utilizado no tratamento da **ansiedade**)
- claritromicina, eritromicina (um **antibiótico**)
- metadona (um **substituto da heroína**)

- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vimblastina e everolímus (utilizados no tratamento de vários tipos de cancro)

A sua dose de Telzir poderá necessitar de ser ajustada se estiver a tomar

- etravirina (usado para tratar **infecção pelo VIH**)

Contraceção hormonal

Tomar Telzir e ritonavir enquanto toma a pílula contraceptiva pode prejudicar o seu fígado e pode impedir o contraceptivo oral de funcionar de modo adequado.

→ **Utilize um método alternativo de contraceção não hormonal, tal como o preservativo.**

Não foram realizados estudos sobre a utilização de Telzir/ritonavir com outras terapêuticas hormonais, tais como a terapêutica hormonal de substituição (THS).

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar:

→ **Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de** tomar este medicamento.

Amamentação

A amamentação **não é recomendada** em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno. Desconhece-se se os componentes de Telzir podem também passar para o leite materno. Se estiver a amamentar ou a pensar em amamentar deve **falar com o seu médico o mais rapidamente possível.**

Condução de veículos e utilização de máquinas

Telzir pode provocar tonturas e outras reações adversas que o tornam menos alerta.

→ **Não conduza nem utilize máquinas** a menos que se sintam bem.

Mantenha-se em contacto regular com o seu médico

Telzir ajuda-o a controlar a sua situação, mas não é uma cura para a infeção pelo VIH. É necessário continuar a tomá-lo todos os dias para impedir que a sua doença se agrave. Poderá ainda desenvolver outras infeções e doenças relacionadas com a infeção pelo VIH.

→ **Mantenha-se em contacto com o seu médico, e não pare de tomar Telzir** sem consultar o seu médico.

Telzir contém sódio. Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Telzir

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. É muito importante que tome a dose diária **total** de Telzir e ritonavir prescrita pelo seu médico. **Não tome mais** do que a dose recomendada. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tome os comprimidos inteiros, com um pouco de água ou outra bebida. Telzir comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos. Telzir está também disponível como um líquido (suspensão oral) para pessoas que não conseguem engolir os comprimidos. (Leia o folheto informativo de Telzir suspensão oral para saber se a deve tomar com ou sem alimentos.)

Adultos

A dose recomendada é **um comprimido de 700 mg de Telzir duas vezes por dia** com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia.

Crianças a partir dos 6 anos de idade e pesando no mínimo 39 kg

As crianças podem tomar a dose para adultos de **700 mg de Telzir comprimido duas vezes por dia** com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia, se conseguirem engolir os comprimidos inteiros.

Crianças a partir dos 6 anos de idade e com peso inferior a 39 kg

Utilizar Telzir suspensão oral

Adultos com doença do fígado

Se tiver doença do fígado ligeira, a dose é de **um comprimido de Telzir (700 mg) duas vezes por dia** com 100 mg de ritonavir **apenas uma vez por dia**. Se tiver doença do fígado moderada ou grave a dose de Telzir tem de ser reduzida. Este ajuste de dose não é possível com Telzir comprimidos. Tem de tomar Telzir suspensão oral.

Se tomar mais Telzir do que deveria

Caso tome uma dose de Telzir superior à prescrita:

→ **Contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente para aconselhamento.**

Caso se tenha esquecido de tomar Telzir

Caso se esqueça de tomar uma dose de Telzir, deve tomá-la assim que se lembrar e continuar o seu tratamento como anteriormente. **Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.**

Não pare de tomar Telzir sem aconselhamento médico

Tome Telzir pelo período de tempo que o seu médico o recomendar. Não pare a não ser que o seu médico o aconselhe a fazê-lo.

4. Efeitos secundários possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Ao tratar a infeção pelo VIH, pode ser difícil dizer se alguns dos efeitos indesejáveis que ocorrem são causados por Telzir, por outros medicamentos tomados simultaneamente ou pela infeção VIH em si. Por este motivo, é muito importante que **informe o seu médico sobre quaisquer alterações na sua saúde.**

Efeitos secundários muito frequentes

Podem afetar **mais de 1 em 10 pessoas:**

- Diarreia
- Elevação do *colesterol* (um tipo de gordura sanguínea).

Efeitos secundários frequentes

Podem afetar **até 1 em 10 pessoas:**

- Elevação dos *triglicéridos* (um tipo de gordura sanguínea).
- Sensação de *indisposição* ou *indisposição* (*náuseas* ou *vómitos*), dor de estômago, fezes moles
- *Erupções cutâneas* (pele vermelha, inchada ou comichão) – se a erupção cutânea é grave, pode ter de parar de tomar este medicamento
- Dores de cabeça, tonturas
- Sensação de cansaço
- Elevação das enzimas produzidas pelo fígado chamadas *transaminases*, elevação de uma enzima produzida pelo pâncreas chamada *lipase*

- Formiguelo ou dormência em redor dos lábios e da boca.

Efeitos secundários pouco frequentes

Podem afetar **até 1 em 100** pessoas:

- Inchaço da cara, lábios e língua (*angioedema*).

Efeitos secundários raros

Podem afetar **até 1 em 1000** pessoas:

- Uma reação cutânea grave ou com risco de vida (*Síndrome de Stevens-Johnson*).

Pode sentir problemas musculares

Foram notificados casos de dor muscular, sensação de dor ao toque ou fraqueza, particularmente com terapêutica antirretrovírica incluindo inibidores da protease e análogos de nucleósido. Em ocasiões raras, estas alterações musculares foram graves (*rabdomiólise*). Se notar quaisquer problemas musculares:

→ **Informe o seu médico.**

Hemofílicos podem ter mais hemorragias

Em doentes com **hemofilia tipo A e B**, foram notificados aumentos da hemorragia enquanto sob tratamento com inibidores da protease.

Caso isto lhe aconteça:

→ **Fale com o seu médico imediatamente.**

Se tiver quaisquer efeitos secundários

→ **incluindo possíveis efeitos secundários** não indicados neste folheto, **fale com o seu médico ou farmacêutico.**

Outros efeitos secundários da terapêutica combinada para o VIH

Infeções antigas podem agravar-se

Pessoas com infeção avançada pelo VIH (SIDA) têm um sistema imunitário debilitado e são mais propensas a desenvolver infeções graves (infeções oportunistas). Quando estas pessoas iniciam o tratamento, pode acontecer que infeções antigas e mascaradas se agravem, causando sinais e sintomas de inflamação. Estes sintomas são provavelmente devido ao sistema imunitário estar a ficar mais forte, de modo que o organismo começa a lutar contra estas infeções.

Para além das infeções oportunistas, depois de ter começado a tomar medicamentos para o tratamento da infeção pelo VIH, podem ocorrer doenças autoimunes (uma situação que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecido saudável do corpo). As doenças autoimunes podem surgir vários meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas tais como fraqueza muscular, fraqueza que começa nas mãos e nos pés e avança em direção ao tronco, palpitações, tremor ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para obter o tratamento necessário.

Se tiver quaisquer sintomas de infeção ou sinais de inflamação enquanto estiver a tomar Telzir:

→ **Informe o seu médico imediatamente. Não tome outros medicamentos para a infeção** sem o conselho do seu médico.

Pode ter problemas com os seus ossos

Alguns doentes em terapêutica combinada para o VIH desenvolvem uma doença óssea chamada *osteonecrose*. Com esta doença, parte do tecido ósseo morre, devido à redução do aporte de sangue ao osso.

As pessoas podem ter maior probabilidade de desenvolver esta doença:

- se estiverem a tomar terapêutica combinada há muito tempo
- se estiverem também a tomar medicamentos anti-inflamatórios chamados corticosteroides

- se consomem álcool
- se o seu sistema imunitário estiver muito debilitado
- se tiverem excesso de peso.

Os sinais a que deve estar atento incluem:

- **rigidez nas articulações**
- **mal-estar e dores** (especialmente na anca, joelho e ombro)
- **dificuldade de movimentos.**

Se notar qualquer um destes sintomas:

→ **Informe o seu médico.**

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Telzir

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco.

Telzir não necessita de quaisquer condições especiais de armazenamento.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Telzir

- **A substância ativa é fosamprenavir.** Cada comprimido contém 700 mg de fosamprenavir sob a forma de fosamprenavir cálcico (equivalente a aproximadamente 600 mg de amprenavir).
- Os outros componentes são: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona K30, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, hipromelose, dióxido de titânio (E171), triacetina e óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Telzir e conteúdo da embalagem

Telzir é acondicionado em frascos de plástico contendo 60 comprimidos revestidos por película. Os comprimidos são oblongos, biconvexos, de cor rosa e com a gravação GXLL7 numa das faces.

Telzir está também disponível sob a forma de suspensão oral para os doentes que não consigam engolir os comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Fabricante

Glaxo Wellcome S.A.
Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero Burgos
Espanha

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP AmersfoortHolanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199
contact-nl@viivhealthcare.com

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: +34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

ViiV Healthcare SAS
Tél: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viivhealthcare.com

Portugal

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01

viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Folheto informativo: Informação para o utilizador
Telzir 50 mg/ml suspensão oral
fosamprenavir

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- **Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.**

O que contém este folheto:

1. **O que é Telzir e para que é utilizado**
2. **O que precisa de saber antes de tomar Telzir**
3. **Como tomar Telzir**
4. **Efeitos secundários possíveis**
5. **Como conservar de Telzir**
6. **Conteúdo da embalagem e outras informações**

1. O que é Telzir e para que é utilizado

Telzir é utilizado no tratamento da infeção pelo VIH (vírus da imunodeficiência humana).

Telzir é um tipo de medicamento conhecido como um antirretrovírico. É tomado com doses baixas de outro medicamento, ritonavir, que potencia o nível de Telzir no sangue. Telzir pertence a um grupo de medicamentos antirretrovíricos designados por *inibidores da protease*. A protease é uma enzima produzida pelo VIH que permite que o vírus se multiplique nos glóbulos brancos (*células CD4*) no seu sangue. Impedindo a protease de exercer a sua função, Telzir inibe a multiplicação do VIH e a infeção de mais células CD4.

Telzir com doses baixas de ritonavir é utilizado em combinação com outros medicamentos antirretrovíricos (“terapêutica combinada”) para tratar adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos infetados com o VIH.

O VIH pode tornar-se resistente aos medicamentos anti-VIH. Para evitar que isto aconteça, e impedir que a sua doença se agrave, é muito importante que continue a tomar todos os seus medicamentos exatamente como lhe foram prescritos.

Telzir não irá impedir que transmita o VIH. A infeção pelo VIH é transmissível por contacto sexual com indivíduos infetados, ou por transfusão sanguínea com sangue infetado (por exemplo partilha de agulhas).

2. O que precisa de saber antes de tomar Telzir

Telzir destina-se a ser administrado em associação com doses baixas de ritonavir e outros medicamentos antirretrovíricos. É por isso importante que leia atentamente o Folheto Informativo que acompanha estes medicamentos. Se tiver mais dúvidas relativamente ao ritonavir ou aos outros medicamentos prescritos, por favor consulte o seu médico ou farmacêutico.

Não tome Telzir

- **se tem alergia** ao fosamprenavir, amprenavir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6), ou ao ritonavir.
- **se está a tomar algum destes medicamentos:**
 - alfuzosina (utilizada para tratar **um problema de próstata**)
 - astemizol ou terfenadina (geralmente utilizados para o tratamento de sintomas de **alergia** – estes medicamentos podem ser adquiridos sem receita médica)
 - pimozida (utilizada no tratamento da **esquizofrenia**)
 - quetiapina (utilizada no tratamento da **esquizofrenia, doença bipolar e perturbação depressiva major**)
 - lurasidona (utilizada no tratamento da **esquizofrenia e doença bipolar**)
 - cisaprida (utilizada para aliviar a **indigestão**)
 - derivados da ergotamina (utilizados no tratamento da **dor de cabeça**)
 - rifampicina (utilizada no tratamento da **tuberculose**)
 - amiodarona, quinidina, flecainida e propafenona (**medicamentos para o coração**)
 - bepridil (utilizado no tratamento da **hipertensão**)
 - midazolam oral ou triazolam oral (utilizados no tratamento da **ansiedade**)
 - produtos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*)
 - lovastatina, sinvastatina (utilizadas para baixar o **colesterol**)
 - sildenafil se utilizado para tratar a **hipertensão arterial pulmonar**, (uma situação que afeta os vasos sanguíneos dos seus pulmões)
 - paritaprevir (utilizado para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C)

→ **Se alguma destas situações se aplicar a si, informe o seu médico.**

Tome especial cuidado com Telzir

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Telzir:

- **Se tem alergia conhecida a medicamentos contendo sulfonamidas.** Também pode ser alérgico a Telzir.
- **Se tem doença de fígado.** Dependendo da quantidade de danos do seu fígado, o seu médico poderá diminuir a sua dose de Telzir e ritonavir. Enquanto estiver a tomar Telzir irá ser monitorizado. Se a sua doença de fígado piorar, poderá ter de parar de tomar Telzir durante algum tempo ou permanentemente. Pessoas com hepatite B ou C a fazer terapêutica combinada têm um risco acrescido de vir a sofrer de problemas hepáticos graves.
- **Se tem hemofilia.** Pode ocorrer um aumento de hemorragias enquanto tomar inibidores da protease. Desconhece-se a razão para esse facto. Poderá necessitar de fator VIII adicional para controlar alguma hemorragia.
- **Se tem diabetes.** Em alguns doentes a tomar medicamentos antirretrovíricos incluindo inibidores da protease, tem havido notificações de aumento do nível de açúcar no sangue e agravamento da diabetes mellitus. Adicionalmente, algumas pessoas tornam-se diabéticas enquanto tomam estes medicamentos.
- Se estiver a tomar quaisquer outros medicamentos. Ver secção “Outros medicamentos e Telzir”.

→ **Se alguma destas situações se aplicar a si, informe o seu médico.** Enquanto estiver a tomar a sua medicação, irá necessitar de fazer check-ups extra, incluindo análises ao sangue.

O seu médico irá monitorizar os seus níveis de glucose no sangue antes e durante o tratamento com Telzir.

Fique atento a sintomas importantes

Algumas pessoas que tomam medicamentos para a infeção pelo VIH desenvolvem outras condições que podem tornar-se graves.

Estas incluem:

- Reaparecimento de infeções antigas
- Alterações à forma do seu corpo
- Problemas com os seus ossos.

Precisa de saber quais os sinais e sintomas importantes a que deve estar atento enquanto estiver a tomar Telzir. **Por favor, leia a informação em “Outros efeitos secundários da terapêutica combinada para o VIH” na secção 4 deste Folheto Informativo.** Se tiver alguma dúvida sobre esta informação ou sobre os conselhos dados:

→ **Fale com o seu médico.**

Pode sofrer uma erupção na pele.

Todavia, pode ainda continuar a tomar Telzir. Pode ser tratada com antihistamínicos. Raramente, a erupção na pele pode ser grave e séria (*Síndrome de Stevens-Johnson*). Se isto acontecer, Telzir deve ser interrompido imediatamente e nunca mais deve voltar a tomá-lo.

Outros medicamentos e Telzir

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos - incluindo medicamentos feitos à base de plantas medicinais e outros obtidos sem receita médica.

O seu médico decidirá se estes medicamentos são adequados para tomar com Telzir e ritonavir. Isto é **muito importante**, uma vez que Telzir ou ritonavir podem aumentar ou diminuir os efeitos dos outros medicamentos. Isto pode, por vezes, levar a situações clínicas graves.

Existem alguns medicamentos que não podem ser tomados com Telzir. Verifique a lista de medicamentos em “Não tome Telzir” no início da secção 2 deste folheto.

Estes medicamentos não são recomendados com Telzir/ritonavir:

- doses de cetoconazol e itraconazol superiores a 200 mg por dia (utilizados no tratamento de **infeções fúngicas**)
- doses de rifabutina superiores a 150 mg em dias alternados (um **antibiótico**)
- lidocaína administrada por via injetável
- halofantrina (utilizada no tratamento da **malária**)
- sildenafil, vardenafil ou tadalafil (utilizados no tratamento da **disfunção erétil**)
- doses de atorvastatina superiores a 20 mg por dia (utilizadas para baixar o **colesterol**)
- propionato de fluticasona e medicamentos semelhantes utilizados para o tratamento da **asma**, exceto se considerados essenciais. Neste caso uma monitorização apertada é necessária.
- combinação lopinavir/ritonavir (usada para tratar a **infeção pelo VIH**)
- raltegravir (usado para tratar a **infeção pelo VIH**)
- simeprevir, daclatasvir (usados para tratar a **infeção pelo vírus da hepatite C**)
- maraviroc (usado para tratar a **infeção pelo VIH**)

Se estiver a tomar estes medicamentos com Telzir/ritonavir irá ter uma monitorização apertada:

- atorvastatina superior a 20 mg por dia (utilizada para baixar o **colesterol**)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (utilizados no tratamento da **epilepsia**)
- ciclosporina, rapamicina, tacrolimus (utilizados para suprimir o **sistema imunitário**)
- dolutegravir (utilizado para tratar a **infeção pelo VIH**)
- desipramina, nortriptilina, paroxetina e medicamentos semelhantes (utilizados no tratamento da **depressão**)
- varfarina e outros medicamentos que **param a coagulação sanguínea**
- midazolam injetável (utilizado no tratamento da **ansiedade**)
- claritromicina, eritromicina (um **antibiótico**)
- metadona (um **substituto da heroína**)

- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vimblastina e everolímus (utilizados no tratamento de vários tipos de cancro)

A sua dose de Telzir poderá necessitar de ser ajustada se estiver a tomar

- etravirina (usado para tratar **infecção pelo VIH**)

Contraceção hormonal

Tomar Telzir e ritonavir enquanto toma a pílula contraceptiva pode prejudicar o seu fígado e pode impedir o contraceptivo oral de funcionar de modo adequado.

→ **Utilize um método alternativo de contraceção não hormonal, tal como o preservativo.**

Não foram realizados estudos sobre a utilização de Telzir/ritonavir com outras terapêuticas hormonais, tais como a terapêutica hormonal de substituição (THS).

Ao tomar Telzir com alimentos

Os **adultos** devem tomar Telzir suspensão oral **sem alimentos** e com o estômago vazio.

As **crianças e adolescentes** devem tomar Telzir suspensão oral **com alimentos**.

Gravidez

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar:

→ **Consulte o seu médico ou farmacêutico antes** de tomar este medicamento.

Amamentação

A amamentação **não é recomendada** em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno. Desconhece-se se os componentes de Telzir podem também passar para o leite materno. Se estiver a amamentar ou a pensar em amamentar, deve **falar com o seu médico o mais rapidamente possível**.

Informações importantes sobre alguns componentes de Telzir suspensão oral

Telzir suspensão oral contém **para-hidroxibenzoato de metilo** e **para-hidroxibenzoato de propilo**. Estes componentes podem provocar reações alérgicas (por vezes retardadas).

Condução de veículos e utilização de máquinas

Telzir pode provocar tonturas e outras reações adversas que o tornam menos alerta.

→ **Não conduza nem utilize máquinas** a menos que se sintam bem.

Mantenha-se em contacto regular com o seu médico

Telzir ajuda-o a controlar a sua situação, mas não é uma cura para a infeção pelo VIH. É necessário continuar a tomá-lo todos os dias para impedir que a sua doença se agrave. Poderá ainda desenvolver outras infeções e doenças relacionadas com a infeção pelo VIH.

→ **Mantenha-se em contacto com o seu médico, e não pare de tomar Telzir** sem consultar o seu médico.

3. Como tomar Telzir

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. É muito importante que tome a dose diária **total** de Telzir e ritonavir tal como prescrita pelo seu médico. **Não tome mais** do que a dose recomendada. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Agite o frasco durante 20 segundos antes da primeira utilização. Nas utilizações subsequentes, agite o frasco durante 5 segundos.

Uma seringa graduada de 10 ml é fornecida na embalagem para que possa medir a sua dose com precisão.

Adultos

Os **adultos** devem tomar Telzir suspensão oral **sem** alimentos e com o estômago vazio. A dose recomendada é de **14 ml de Telzir suspensão oral** (700 mg de fosamprenavir) **duas vezes por dia** com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia.

Crianças a partir dos 6 anos de idade e pesando no mínimo de 25 kg

As **crianças** devem tomar Telzir suspensão oral **com** alimentos.

O seu médico irá determinar a dose correta para si com base no seu **peso corporal**.

A dose recomendada de Telzir suspensão oral é **0,36 ml/kg** (18 mg por kg de fosamprenavir) **duas vezes por dia** com 3 mg/Kg de ritonavir solução oral duas vezes por dia.

Não podem ser feitas recomendações posológicas para crianças com peso inferior a 25 kg.

As crianças podem tomar a dose de adulto de ritonavir cápsulas (100 mg duas vezes por dia) se pesarem pelo menos 33 kg e conseguirem engolir as cápsulas inteiras.

Como alternativa a tomar Telzir suspensão oral:

As crianças podem tomar a dose de um adulto de **um comprimido de 700 mg de Telzir duas vezes por dia** (com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia) se pesarem 39 kg ou mais e conseguirem engolir os comprimidos inteiros.

Crianças com menos de 6 anos de idade

Telzir não é recomendado em crianças com menos de 6 anos de idade.

Adultos com doença de fígado

Se tiver doença de fígado ligeira, a dose é de **14 ml de Telzir suspensão oral** (700 mg de fosamprenavir) **duas vezes por dia** com 100 mg de ritonavir apenas uma vez por dia. Se tiver doença de fígado moderada a dose de **Telzir suspensão oral** é de **9 ml** (450 mg fosamprenavir) duas vezes por dia com 100 mg de ritonavir **apenas uma vez por dia**. Se tiver doença de fígado grave a dose é de 6 ml de Telzir suspensão oral (300 mg de fosamprenavir) duas vezes por dia com 100 mg de ritonavir **apenas uma vez por dia**.

Instruções passo a passo:

Não misture Telzir com qualquer outro medicamento no frasco ou na seringa.

1. **Remova o invólucro de plástico** da seringa/adaptador.
2. **Agite o frasco** vigorosamente antes de utilizar.
3. **Remova a tampa do frasco** e guarde-a em local seguro.
4. **Remova o adaptador** da seringa.
5. **Empurre o adaptador de plástico para dentro do colo do frasco**, segurando o frasco firmemente.
6. **Insira a seringa** no adaptador com firmeza.
7. **Inverta o frasco** de cabeça para baixo.
8. **Puxe o êmbolo da seringa** até obter a primeira porção da sua dose total.
9. **Coloque o frasco na posição vertical correta** e retire a seringa do adaptador.
10. **Coloque a seringa na boca**, colocando a extremidade da seringa no interior da sua bochecha. **Pressione o êmbolo lentamente**, enquanto engole. **Não** pressione de repente pois o esguichar do líquido rapidamente para a parte posterior da garganta pode levá-lo a engasgar-se.
11. **Repita** os passos **6 a 10** do mesmo modo, **até ter tomado a dose total**.
12. **Não deixe a seringa no frasco**. Tire a seringa e o adaptador e lave-os convenientemente com água limpa. Deixe-os secar completamente antes de os utilizar novamente.
13. **Feche firmemente o frasco** com a tampa.

Se tomar mais Telzir do que deveria

Caso tome uma dose de Telzir superior à prescrita:

→ **Contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente para aconselhamento.**

Caso se tenha esquecido de tomar Telzir

Caso se esqueça de tomar uma dose de Telzir, deve tomá-la assim que se lembrar e continuar o seu tratamento como anteriormente. **Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.**

Não pare de tomar Telzir sem aconselhamento médico

Tome Telzir pelo período de tempo que o seu médico o recomendar. Não pare a não ser que o seu médico o aconselhe a fazê-lo.

4. Efeitos secundários possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Ao tratar a infeção pelo VIH, pode ser difícil dizer se alguns dos efeitos indesejáveis que ocorrem são causados por Telzir, por outros medicamentos tomados simultaneamente ou pela infeção VIH em si. Por este motivo, é muito importante que **informe o seu médico sobre quaisquer alterações na sua saúde.**

Efeitos secundários muito frequentes

Podem afetar **mais de 1 em 10 pessoas:**

- Diarreia
- Elevação do *colesterol* (um tipo de gordura sanguínea).

Efeitos secundários frequentes

Podem afetar **até 1 em 10 pessoas:**

- Elevação dos *triglicéridos* (um tipo de gordura sanguínea).
- Sensação de indisposição ou *indisposição (náuseas ou vômitos)*, dor de estômago, fezes moles
- *Erupções cutâneas* (pele vermelha, inchada e comichão) - se a erupção cutânea é grave, pode ter de parar de tomar este medicamento
- Dores de cabeça, tonturas
- Sensação de cansaço
- Elevação das enzimas produzidas pelo fígado chamadas *transaminases*, elevação de uma enzima produzida pelo pâncreas chamada *lipase*
- Formiguiro ou dormência em redor dos lábios e da boca.

Efeitos secundários pouco frequentes

Podem afetar **até 1 em 100 pessoas:**

- Inchaço da cara, lábios e língua (*angioedema*).

Efeitos secundários raros

Podem afetar **até 1 em 1000 pessoas:**

- Reação cutânea grave ou com risco de vida (*Síndrome de Stevens-Johnson*).

Pode sentir problemas musculares

Foram notificados casos de dor muscular, sensação de dor ao toque ou fraqueza, particularmente com terapêutica antirretrovírica incluindo inibidores da protease e análogos de nucleósido. Em

ocasiões raras, estas alterações musculares foram graves (*rabdomiólise*). Se notar quaisquer problemas musculares:

→ **Informe o seu médico.**

Hemofílicos podem ter mais hemorragias

Em doentes com hemofilia tipo A e B, foram notificados aumentos da hemorragia enquanto sob tratamento com inibidores da protease. Caso isto lhe aconteça:

→ **Fale com o seu médico imediatamente.**

Se tiver quaisquer efeitos secundários

→ **incluindo possíveis efeitos secundários** não indicados neste folheto, **fale com o seu médico ou farmacêutico.**

Outros efeitos secundários da terapêutica combinada para o VIH

Infeções antigas podem agravar-se

Pessoas com infeção avançada pelo VIH (SIDA) têm um sistema imunitário debilitado e são mais propensas a desenvolver infeções graves (infeções oportunistas). Quando estas pessoas iniciam o tratamento, pode acontecer que infeções antigas e mascaradas se agravem, causando sinais e sintomas de inflamação. Estes sintomas são provavelmente devido ao sistema imunitário estar a ficar mais forte, de modo que o organismo começa a lutar contra estas infeções.

Para além das infeções oportunistas, depois de ter começado a tomar medicamentos para o tratamento da infeção pelo VIH, podem ocorrer doenças autoimunes (uma situação que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecido saudável do corpo). As doenças autoimunes podem surgir vários meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas tais como fraqueza muscular, fraqueza que começa nas mãos e nos pés e avança em direção ao tronco, palpitações, tremor ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para obter o tratamento necessário.

Se tiver quaisquer sintomas de infeção ou sinais de inflamação enquanto estiver a tomar Telzir:

→ **Informe o seu médico imediatamente. Não tome outros medicamentos para a infeção sem o conselho do seu médico.**

Pode ter problemas com os seus ossos

Alguns doentes em terapêutica combinada para o VIH desenvolvem uma doença óssea chamada *osteonecrose*. Com esta doença, parte do tecido ósseo morre, devido à redução do aporte de sangue ao osso.

As pessoas podem ter maior probabilidade de desenvolver esta doença:

- se estiverem a tomar terapêutica combinada há muito tempo
- se estiverem também a tomar medicamentos anti-inflamatórios chamados corticosteroides
- se consomem álcool
- se o seu sistema imunitário estiver muito debilitado
- se tiverem excesso de peso.

Os sinais a que deve estar atento incluem:

- rigidez nas articulações
- **mal-estar e dores** (especialmente na anca, joelho e ombro)
- dificuldade de movimentos.

Se notar qualquer um destes sintomas:

→ **Informe o seu médico.**

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Telzir

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não congelar. Telzir não necessita de quaisquer outras precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco.

Deite fora o frasco 28 dias após a primeira abertura, mas não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Telzir

- **A substância ativa é fosamprenavir.** Cada ml de suspensão contém 50 mg de fosamprenavir sob a forma de fosamprenavir cálcico (equivalente a aproximadamente 43 mg de amprenavir).
- Os outros componentes são: hipromelose, sucralose, polissorbato 80, cloreto de cálcio di-hidratado, aroma artificial de uva e pastilha elástica, aroma natural de menta, água purificada, propilenoglicol, para-hidroxibenzoato de metilo (E218), para-hidroxibenzoato de propilo (E216).

Qual o aspeto de Telzir e conteúdo da embalagem

Telzir é acondicionado em frascos de plástico contendo 225 ml de suspensão oral. Uma seringa graduada de 10 ml e um adaptador são também fornecidos na embalagem. A suspensão é branca a esbranquiçada.

Telzir está também disponível sob a forma de comprimidos revestidos por película de 700 mg.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Fabricante	Titular da Autorização de Introdução no Mercado
ViiV Healthcare Trading Services UK Limited 12 Riverwalk, Citywest Business Campus Dublin 24, Irlanda	ViiV Healthcare BV Van Asch van Wijckstraat 55H 3811 LP Amersfoort Holanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien
ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Česká republika
GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland
ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España
Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: +34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

France
ViiV Healthcare SAS
Tél: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

Luxembourg/Luxemburg
ViiV Healthcare srl/bva
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Nederland
ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199
contact-nl@viivhealthcare.com

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska
GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal
VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal,
LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România
ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>