

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Telzir 700 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține fosamprenavir 700 mg sub formă de fosamprenavir de calciu (echivalent cu aproximativ 600 mg amprenavir).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate roz, cu formă de capsulă, biconvexe, marcate cu GXLL7 pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Telzir în asociere cu ritonavir în doze mici este indicat, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 6 ani și peste 6 ani, infectați cu virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1).

La pacienții adulți care au experiență moderată în tratamentul cu antiretrovirale, Telzir în asociere cu ritonavir în doze mici nu s-a dovedit la fel de eficace ca lopinavir/ritonavir. Nu s-au efectuat studii comparative la copii și adolescenți.

La pacienții tratați intensiv anterior, utilizarea Telzir în asociere cu ritonavir în doze mici nu a fost studiată suficient.

La pacienții tratați anterior cu inhibitori de protează (IP), alegerea terapiei cu Telzir trebuie să se bazeze pe testarea rezistenței virale individuale și pe tratamentele urmate de pacienți (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Telzir trebuie administrat doar cu ritonavir în doze mici, ca amplificator farmacocinetic al amprenavirului și în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. De aceea, înainte de inițierea terapiei cu Telzir trebuie citit Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru ritonavir.

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratarea infecției HIV.

Fosamprenavir este un precursor de amprenavir și nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin amprenavir.

Tuturor pacienților trebuie să li se specifice importanța respectării regimului complet de doza recomandat.

Se recomandă precauție în cazul depășirii dozelor recomandate de Telzir asociat cu ritonavir, prezentate mai jos (vezi pct. 4.4).

Telzir comprimate se administrează pe cale orală.

Telzir comprimate poate fi administrat cu sau fără alimente.

De asemenea, Telzir este disponibil sub forma unei suspensii orale, pentru utilizare la pacienții care nu pot înghiți comprimate și pentru copiii și adolescenții cu greutate mai mică de 39 kg (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Telzir suspensie orală).

Adulți

Doza recomandată este de 700 mg fosamprenavir de două ori pe zi, împreună cu 100 mg ritonavir de două ori pe zi

Copii și adolescenți cu vârsta peste 6 ani

Doza pentru adulți de Telzir comprimate, de 700 mg de două ori pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi, poate fi folosită și pentru copiii cu greutate de cel puțin 39 kg și care pot înghiți comprimate.

Pentru copiii care cântăresc mai puțin de 39 kg, Telzir suspensie orală este opțiunea recomandată din punct de vedere al exactității dozajului, bazată pe greutatea corporală (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Telzir suspensie orală).

Copii cu vârsta sub 6 ani

Nu se recomandă utilizarea Telzir cu ritonavir la copii cu vârsta sub 6 ani, datorită datelor insuficiente disponibile privind farmacocinetica, siguranța și răspunsul antiviral (vezi pct. 5.2).

Vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

Nu a fost studiată farmacocinetica fosamprenavirului la această categorie de pacienți (vezi pct. 5.2). Din această cauză, nu se pot face recomandări acestei categorii de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh: 5-6) doza recomandată este 700 mg fosamprenavir de două ori pe zi cu 100 mg ritonavir **o dată** pe zi.

Pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh: 7-9) doza recomandată este 450 mg fosamprenavir de două ori pe zi cu 100 mg ritonavir **o dată** pe zi. Doza ajustată nu a fost evaluată într-un studiu clinic și a fost calculată prin extrapolare (vezi pct. 5.2). Deoarece nu este posibilă administrarea acestei doze utilizând fosamprenavir comprimate, acești pacienți trebuie să administreze fosamprenavir suspensie orală.

Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh: 10-15): fosamprenavir trebuie administrat cu precauție și într-o doză redusă de 300 mg fosamprenavir de două ori pe zi cu 100 mg ritonavir **o dată** pe zi. Deoarece nu este posibilă atingerea acestei doze utilizând formularea comprimate, acești pacienți trebuie să fie tratați cu fosamprenavir suspensie orală.

În general, chiar și cu aceste ajustări ale dozelor pentru adulți cu insuficiență hepatică, unii pacienți pot avea concentrații plasmatice de amprenavir și/sau ritonavir mai mari sau mai mici decât cele anticipate comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, datorită variabilității crescute de la un pacient la altul (vezi pct. 5.2), de aceea trebuie asigurată monitorizarea atentă a siguranței în utilizare și a răspunsului virologic.

Nu se pot face recomandări de dozaj pentru copii și adolescenți cu insuficiență hepatică, deoarece în cazul acestor grupe de vârstă nu s-au efectuat studii în acest sens.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la fosamprenavir, amprenavir sau ritonavir sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Telzir nu trebuie administrat concomitent cu medicamente cu indice terapeutic mic, care reprezintă substraturi ale citocromului P450 3A4 (CYP3A4), de exemplu alfluzosin, amiodaronă, astemizol, bepridil, cisapridă, dihidroergotamină, ergotamină, pimozidă, quetiapină, chinidină, terfenadină, midazolam administrat pe cale orală (pentru precauții în cazul administrării pe cale parenterală a midazolamului vezi pct. 4.5), triazolam administrat pe cale orală, sildenafil utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare (pentru utilizarea sildenafilului la pacienții cu disfuncție erectilă, vezi pct. 4.4 și 4.5).

Administrarea concomitentă a medicamentului antipsihotic lurasidonă cu fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) este contraindicată (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de paritaprevir și fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) este contraindicată din cauza creșterii așteptate a expunerii la paritaprevir și a absenței datelor clinice care să evalueze amploarea acestei creșteri (vezi pct. 4.5).

Utilizarea Telzir concomitent cu simvastatină sau lovastatină este contraindicată, ca urmare a concentrațiilor plasmatice crescute de lovastatină și simvastatină care pot crește riscul de miopatie, incluzând rhabdmioliză (vezi pct. 4.5).

Telzir cu ritonavir nu trebuie administrat concomitent cu medicamente cu indice terapeutic mic, a căror metabolizare depinde foarte mult de CYP2D6, de exemplu flecainida și propafenona (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de rifampicină și Telzir asociat cu doze mici de ritonavir este contraindicată (vezi pct. 4.5).

În timpul administrării Telzir nu trebuie utilizate produse pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) din cauza riscului de scădere a concentrațiilor plasmatice și de reducere a efectelor clinice ale amprenavirului (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie avertizați că nici Telzir, nici oricare altă terapie antiretrovirală uzuală nu vindecă infecția HIV și că pot să dezvolte în continuare infecții oportuniste și alte complicații ale infecției HIV.

Fosamprenavir conține o grupare sulfonamidă. Nu se cunoaște potențialul de sensibilitate încrucișată între medicamentele din clasa sulfonamide și fosamprenavir. În studiile pivot cu Telzir, la pacienții care au utilizat fosamprenavir cu ritonavir nu s-a evidențiat creșterea riscului de apariție a erupțiilor cutanate la pacienții cu antecedente de alergie la sulfonamide comparativ cu cei fără alergie la sulfonamide. Cu toate acestea, Telzir trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de alergie la sulfonamide.

Administrarea concomitentă de Telzir 700 mg de două ori pe zi cu ritonavir în doze mai mari de 100 mg de două ori pe zi nu a fost evaluată clinic. Utilizarea dozelor mai mari de ritonavir poate modifica profilul de siguranță al asocierii și, de aceea, nu este recomandată.

Boală hepatică

Telzir în asociere cu ritonavir trebuie utilizat cu precauție și în doze reduse la adulți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu terapie antiretrovirală combinată prezintă un risc crescut de reacții adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul tratamentului antiviral concomitent pentru hepatita B sau C, vă rugăm să citiți și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

Pacienții cu disfuncții hepatice preexistente, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul terapiei antiretrovirale combinate și trebuie monitorizați în conformitate cu recomandările standard de practică medicală. Dacă la acești pacienți există dovezi de agravare a bolii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului.

Medicamente – interacțiuni

Nu se recomandă utilizarea Telzir concomitent cu halofantrină sau lidocaină (pe cale sistemică) (vezi pct. 4.5).

Inhibitori PDE5 utilizați pentru tratamentul disfuncției erectile: Nu se recomandă utilizarea Telzir concomitent cu inhibitori de PDE5 (de exemplu, sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vezi pct. 4.5). Administrarea concomitentă de Telzir cu doze reduse de ritonavir împreună cu aceste medicamente poate determina creșterea substanțială a concentrațiilor lor plasmatică și provoca evenimente adverse asociate inhibitorilor PDE5, precum hipotensiune arterială, tulburări de vedere și priapism (vezi pct. 4.5). Este de reținut că administrarea concomitentă de Telzir cu doze reduse de ritonavir, împreună cu sildenafil utilizat pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare arteriale este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Se recomandă reducerea dozelor de rifabutină cu cel puțin 75% în cazul administrării alături de Telzir cu ritonavir. Poate fi necesară o reducere suplimentară a dozelor (vezi pct. 4.5).

Deoarece poate exista un risc crescut de creștere a valorilor transaminazelor hepatice și de modificare a nivelurilor hormonale în cazul administrării concomitente de fosamprenavir, ritonavir și contraceptive orale, la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă utilizarea de metode de contracepție alternative ne hormonale (vezi pct. 4.5).

Nu sunt disponibile date privind administrarea concomitentă de fosamprenavir și ritonavir cu estrogeni și/sau progestative când se folosesc ca terapii hormonale de substituție. Nu s-a stabilit eficacitatea și siguranța administrării acestor terapii concomitent cu fosamprenavir și ritonavir.

Anticonvulsivantele (carbamazepină, fenobarbital) trebuie utilizate cu precauție. Telzir poate avea o eficacitate scăzută datorită scăderii concentrațiilor plasmatică de amprenavir la pacienții care utilizează concomitent aceste medicamente (vezi pct. 4.5).

Se recomandă monitorizarea concentrațiilor terapeutice ale medicamentelor imunosupresoare (ciclosporină, tacrolimus, rapamicină) în cazul administrării concomitente cu Telzir (vezi pct. 4.5).

Se recomandă monitorizarea concentrațiilor terapeutice ale antidepressivelor triciclice (de exemplu desipramină și nortriptilină) în cazul administrării concomitente cu Telzir (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente de warfarină sau alte anticoagulate orale și Telzir, se recomandă o monitorizare mai frecventă a INR-ului (International Normalised Ratio) (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Telzir cu ritonavir și fluticazonă sau alți glucocorticoizi care sunt metabolizați de către CYP3A4 decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul apariției unor efecte corticosteroidice sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresia corticosuprarenalei (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de fosamprenavir/ritonavir cu alte antineoplazice metabolizate pe calea CYP3A (de exemplu dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastină și everolimus) poate crește concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente, crescând riscul evenimentelor adverse asociate de obicei cu aceste substanțe active. Consultați informațiile relevante referitoare la produse pentru aceste medicamente (vezi pct. 4.5).

Antivirale cu acțiune directă (AAD) împotriva virusului hepatitic C (VHC): În cazul administrării de medicamente antivirale cu acțiune directă (AAD) împotriva virusului hepatitic C, care sunt metabolizate pe calea CYP3A4 sau sunt inductori/inhibitori ai CYP3A4, concomitent cu fosamprenavir/ritonavir, este de așteptat să apară modificarea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor din cauza inhibării sau inducției activității enzimatice a CYP3A4 (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Erupții cutanate tranzitorii/reacții cutanate

Majoritatea pacienților cu erupții cutanate ușoare sau moderate pot continua tratamentul cu Telzir. Tratamentul adecvat cu antihistaminice (de exemplu cetirizină dihidroclorid) poate reduce pruritul și grăbi vindecarea erupției. La mai puțin de 1% dintre pacienții incluși în programul de dezvoltare clinică s-au raportat reacții cutanate severe și care pun viața în pericol, incluzând sindrom Stevens-Johnson. Administrarea Telzir trebuie oprită definitiv în cazul erupțiilor severe sau al celor cu intensitate moderată însoțite de simptome sistemice sau de afectare a mucoasei (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu hemofilie

La pacienții cu hemofilie tip A și B tratați cu inhibitori de protează (Ips), s-a raportat creșterea frecvenței hemoragiilor, inclusiv hematoame cutanate spontane și hemartroze. La unii pacienți a fost necesară administrarea de factor VIII. La peste jumătate din cazurile raportate, în cazul întreruperii prealabile a tratamentului cu inhibitori de protează, acesta a fost continuat sau a fost reluat. S-a stabilit o legătură cauzală, deși mecanismul de acțiune nu este încă elucidat. De aceea, pacienții hemofilici trebuie informați despre posibilitatea creșterii frecvenței hemoragiilor.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale, a concentrației lipidelor plasmatice și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatice și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apare o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportuniști reziduali sau asimptomatici care să determine afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții s-au observat în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple semnificative sunt retinita cu citomegalovirus, infecțiile generalizate și/sau localizate cu micobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis carinii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratament, dacă acest lucru este necesar. Boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) au fost de asemenea raportate în cadrul sindromului de reactivare imună; oricum timpul de debut raportat este foarte variabil și poate apărea la câteva luni de la inițierea tratamentului.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În cazul administrării concomitente de fosamprenavir și ritonavir, profilul de interacțiuni medicamentoase metabolice al ritonavirului poate fi predominant, deoarece ritonavirul este un inhibitor mai potent al CYP3A4. De aceea, înainte de inițierea terapiei cu Telzir și ritonavir trebuie citite informațiile complete de prescriere pentru ritonavir. De asemenea, ritonavirul inhibă și CYP2D6, dar într-o proporție mai mică decât pe CYP3A4. Ritonavirul induce CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 și glucuronozil transferaza.

În plus, atât amprenavirul, metabolitul activ al fosamprenavirului, cât și ritonavirul sunt metabolizați în principal la nivelul ficatului prin intermediul CYP3A4. De aceea, medicamentele care utilizează aceeași cale metabolică sau influențează activitatea CYP3A4 pot modifica farmacocinetica amprenavirului și ritonavirului. În mod similar, administrarea fosamprenavirului și ritonavirului pot modifica farmacocinetica altor medicamente care utilizează această cale metabolică.

Au fost efectuate studii de interacțiune numai la adulți.

Dacă nu se fac alte precizări, studiile prezentate mai jos au fost realizate cu doza recomandată de fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg de două ori pe zi) și interacțiunile au fost analizate în condiții de echilibru, medicamentele fiind administrate între 10 și 21 de zile.

Medicamente clasificate după aria terapeutică	Interacțiuni Valoarea medie geometrică a modificării (%) (Mecanism posibil)	Recomandări privind administrarea concomitentă
MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE <i>Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei:</i>		
Efavirenz 600 mg o dată pe zi	Nu s-a observat nicio interacțiune semnificativă clinic	Nu este necesară o ajustare a dozelor.
Nevirapină 200 mg de două ori pe zi	Nu s-a observat nicio interacțiune semnificativă clinic	Nu este necesară o ajustare a dozelor.
Etravirină (Studiu efectuat la 8 pacienți)	Amprenavir ASC ↑ 69% Amprenavir C _{min} ↑ 77% Amprenavir C _{max} ↑ 62% Etravirină ASC ↔ ^a Etravirină C _{min} ↔ ^a Etravirină C _{max} ↔ ^a ^a Comparatie bazată pe rezultatele precedente.	Pentru Telzir poate fi necesară reducerea dozei (folosind suspensie orală).
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai revers transcriptazei:</i>		
Abacavir Lamivudină Zidovudină Studii efectuate utilizând amprenavir. Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu fosamprenavir/ritonavir.	Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative clinic.	Nu este necesară o ajustare a dozelor.
Didanozină comprimate masticabile Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative clinic.	Nu se consideră necesară spațierea sau ajustarea dozelor (vezi capitolul Antiacide).
Didanozină capsule gastrorezistente	Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative	Nu este necesară o ajustare a dozelor.

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	clinic.	
Tenofovir disoproxil 245 mg o dată pe zi	Nu s-a observat nicio interacțiune semnificativă clinic.	Nu este necesară o ajustare a dozelor.

Inhibitori de protează:

Conform ghidurilor actuale de tratament, terapia duală cu inhibitori de protează nu este în general recomandată.

Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg de două ori pe zi	Lopinavir: C_{max} ↑ 30% Lopinavir: ASC ↑ 37% Lopinavir: C_{min} ↑ 52% Amprenavir: C_{max} ↓ 58% Amprenavir: ASC ↓ 63% Amprenavir: C_{min} ↓ 65% Lopinavir: C_{max} ↔* Lopinavir: ASC ↔* Lopinavir: C_{min} ↔* * comparat cu lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg de două ori pe zi	Administrarea concomitentă nu este recomandată
Lopinavir / ritonavir 533 mg/133 mg de două ori pe zi (Telzir 1400 mg de două ori pe zi)	Amprenavir: C_{max} ↓ 13%* Amprenavir: ASC ↓ 26%* Amprenavir: C_{min} ↓ 42 %* * comparat cu fosamprenavir / ritonavir 700 mg/100 mg de două ori pe zi (Inducție/Inhibare mixtă a CYP3A4, inducție a gp P)	
Indinavir Saquinavir Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.		Nu se pot face recomandări privind dozele.
Atazanavir 300 mg o dată pe zi	Atazanavir: C_{max} ↓ 24%* Atazanavir: ASC ↓ 22%* Atazanavir: C_{min} ↔* *comparat cu atazanavir/ ritonavir 300 mg/ 100 mg o dată pe zi Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: ASC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	Nu este necesară o ajustare a dozelor.

<i>Inhibitori de integrază</i>		
Raltegravir 400 mg de două ori pe zi	<u>În condiții de repaus alimentar</u> Amprenavir: $C_{max} \downarrow 14\% (-36\%; +15\%)$ $ASC \downarrow 16\% (-36\%; +8\%)$ $C_{min} \downarrow 19\% (-42\%; +13\%)$ Raltegravir: $C_{max} \downarrow 51\% (-75\%; -3\%)$ $ASC \downarrow 55\% (-76\%; -16\%)$ $C_{min} \downarrow 36\% (-57\%; -3\%)$ <u>După ingestia de alimente</u> Amprenavir: $C_{max} \downarrow 25\% (-41\%; -4\%)$ $ASC \downarrow 25\% (-42\%; -3\%)$ $C_{min} \downarrow 33\% (-50\%; -10\%)$ Raltegravir: $C_{max} \downarrow 56\% (-70\%; -34\%)$ $ASC \downarrow 54\% (-66\%; -37\%)$ $C_{min} \downarrow 54\% (-74\%; -18\%)$	Administrarea concomitentă nu este recomandată. Reducerea semnificativă a expunerii și a C_{min} observate atât în cazul amprenavirului cât și al raltegravirului (în special după ingestia de alimente), pot conduce la eșec virusologic la pacienți.
Dolutegravir 50 mg o dată pe zi	<u>Dolutegravir</u> $C_{max} \downarrow 24\%$ $ASC \downarrow 35\%$ $C_{\tau} \downarrow 49\%$ Amprenavir: $C_{max} \leftrightarrow$ Amprenavir: $ASC \leftrightarrow$ Amprenavir: $C_{min} \leftrightarrow$	Pe baza datelor clinice obținute pentru relația expunere - răspuns, nu se recomandă ajustarea dozelor de fosamprenavir sau dolutegravir. Este necesară prudență și se recomandă monitorizare atentă când această combinație este administrată la pacienți cu rezistență la inhibitori de integrază.
<i>Antagoniști ai receptorilor CCR5</i>		
Maraviroc 300 mg de două ori pe zi	Maraviroc: $ASC_{12} \uparrow 2,49$ Maraviroc: $C_{max} \uparrow 1,52$ Maraviroc: $C_{12} \uparrow 4,74$ Amprenavir: $ASC_{12} \downarrow 0,65$ Amprenavir: $C_{max} \downarrow 0,66$ Amprenavir: $C_{12} \downarrow 0,64$ Ritonavir $ASC_{12} \downarrow 0,66$ Ritonavir $C_{max} \downarrow 0,61$ Ritonavir $C_{12} \leftrightarrow 0,86$	Administrarea concomitentă nu este recomandată. Reducerea semnificativă a C_{min} de amprenavir observate, poate conduce la eșec virusologic la pacienți.
<i>Medicamente anti-virus hepatitic C</i>		

Simeprevir Daclatasvir	Nu au fost studiate. Rezultate din studii cu alți inhibitori de protează HIV și simeprevir sau daclatasvir sugerează că administrarea concomitentă cu fosamprenavir/ritonavir poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de simeprevir sau daclatasvir din cauza inhibării activității enzimatice a CYP3A4.	Nu este recomandată.
Paritaprevir (formulare combinată cu ritonavir și ombitasvir și administrat concomitent cu dasabuvir)	Nu au fost studiate. Rezultate din studii cu alți inhibitori de protează HIV și paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir sugerează că administrarea concomitentă a fosamprenavir/ritonavir cu paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de paritaprevir din cauza inhibării activității enzimatice a CYP3A4 și a dozei mai mari de ritonavir.	Contraindicat (vezi pct. 4.3).

ANTIARITMICE

Amiodaronă Bepriidil Chinidină Flecainidă Propafenonă	Amiodaronă: ↑ așteptată Bepriidil: ↑ așteptată Chinidină: ↑ așteptată (Inhibare a CYP3A4 determinată de către fosamprenavir/ritonavir) Flecainidă: ↑ așteptată Propafenonă: ↑ așteptată (Inhibare a CYP2D6 determinată de ritonavir)	Contraindicată (vezi pct. 4.3). Prezintă potențial de reacții adverse grave și/sau care pun în pericol viața, de exemplu aritmii cardiace.
--	--	--

DERIVAȚI DIN ERGOT

Dihidroergotamină Ergotamină Ergonovină Metilergonovină	Dihidroergotamină: ↑ așteptată Ergonovină: ↑ așteptată Ergotamină: ↑ așteptată Metilergonovină: ↑ așteptată (Inhibare a CYP3A4)	Contraindicată (vezi pct. 4.3). Prezintă potențial de reacții adverse grave și/sau care pun în pericol viața, de exemplu toxicitatea ergotică acută caracterizată prin vasospasm periferic însoțit de ischemie la nivelul extremităților și a altor țesuturi.
--	---	---

	determinată de fosamprenavir/ritonavir)	
PROKINETICE		
Cisapridă	Cisapridă: ↑ anticipată (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Contraindicată (vezi pct. 4.3). Prezintă potențial de reacții adverse grave și/sau care pun în pericol viața, de exemplu aritmii cardiace.
ANTIISTAMINICE (ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR HISTAMINERGICI H₁)		
Astemizol Terfenadină	Astemizol: ↑ așteptată Terfenadină: ↑ așteptată (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Contraindicată (vezi pct. 4.3). Prezintă potențial de reacții adverse grave și/sau care pun în pericol viața, de exemplu aritmii cardiace.
NEUROLEPTICE		
Pimozidă	Pimozidă: ↑ așteptată (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Contraindicată (vezi pct. 4.3). Prezintă potențial de reacții adverse grave și/sau care pun în pericol viața, de exemplu aritmii cardiace.
ANTIPSIHOTICE		
Quetiapină	Ca urmare a inhibării CYP3A4 determinată de Telzir, este așteptată creșterea concentrației de quetiapină.	Administrarea concomitentă de Telzir și quetiapină este contraindicată deoarece poate crește toxicitatea asociată quetiapinei. Creșterea concentrației plasmatice de quetiapină poate duce la comă.
Lurasidonă Nu există studii privind interacțiunile cu medicamentele (FPV/RTV)	Lurasidonă: ↑ așteptată (Inhibare a CYP3A4)	Administrarea concomitentă de fosamprenavir/ritonavir cu lurasidonă este contraindicată deoarece prezintă potențial de reacții adverse grave și/sau care pun în pericol viața legate de lurasidonă (vezi pct. 4.3)

ANTIINFECȚIOASE*Antibacteriene:*

Claritromicină Studii efectuate utilizând amprenavir. Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu fosamprenavir/ritonavir	Claritromicină: ↑ moderată așteptată (Inhibare a CYP3A4)	Se va utiliza cu precauție.
Eritromicină Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Eritromicină: ↑ așteptată (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Se va utiliza cu precauție.

Antimicobacteriene:

Rifabutină 150 mg la două zile.	Rifabutină: C_{max} ↓ 14%* Rifabutină: ASC(0-48) ↔* 25-O-dezacetilrifabutină: C_{max} ↑ de 6 ori* 25-O-dezacetilrifabutină: ASC (0-48) ↑ de 11 ori* *comparată cu rifabutină 300 mg o dată pe zi Expunere amprenavir neschimbată, comparând cu rezultatele precedente (Inducție/Inhibare mixtă a CYP3A4)	Creșterea concentrației de 25-O-dezacetilrifabutină (metabolit activ) ar putea duce la o creștere a evenimentelor adverse determinate de rifabutină, în special a uveitei. Se recomandă o reducere cu 75% a dozei standard de rifabutină (adică 150 mg la două zile). Poate fi necesară reducerea suplimentară a dozelor (vezi pct. 4.4).
Rifampicină 600 mg o dată pe zi (Amprenavir fără ritonavir) Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu fosamprenavir/ritonavir.	Amprenavir: ASC ↓ 82% Este anticipată o ↓ semnificativă a concentrației de amprenavir (Inducție a CYP3A4 determinată de rifampicină)	Contraindicată (vezi pct. 4.3). Scăderea ASC a amprenavir poate duce la ineficiență virologică și la dezvoltarea rezistenței. În cursul încercărilor de a depăși expunerea redusă prin creșterea dozelor altor inhibitori de protează cu ritonavir, au fost observate reacții hepatice cu frecvență mare.

Antifungice:

Ketoconazol 200 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	Ketoconazol: C_{max} ↑ 25% Ketoconazol: ASC ↑ de 2,69 ori. Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: ASC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	Nu se recomandă doze mari (> 200 mg pe zi) de ketoconazol sau itraconazol.
Itraconazol Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Itraconazol: ↑ așteptată (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	

ANTIACIDE, ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR HISTAMINERGICI H_2 ȘI INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI

Doză unică de 30 ml suspensie antiacidă (echivalentă cu 3,6 grame hidroxid de aluminiu și 1,8 grame hidroxid de magneziu). (Telzir 1400 mg doză unică)	Amprenavir: C_{max} ↓ 35% Amprenavir: ASC ↓ 18% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔	Nu sunt necesare ajustări ale dozelor în cazul administrării de antiacide, de inhibitori de pompă de protoni sau de antagoniști ai receptorilor histaminergici H_2 .
Ranitidină 300 mg doză unică (Telzir 1400 mg doză unică)	Amprenavir: C_{max} ↓ 51% Amprenavir: ASC ↓ 30% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔	
Esomeprazol 20 mg o dată pe zi	Amprenavir C_{max} ↔ Amprenavir ASC ↔ Amprenavir C_{min} (C_{12h}) ↔ (Creștere a pH-ului gastric)	

ANTICONVULSIVANTE

Fenitoină 300 mg o dată pe zi	Fenitoină: C_{max} ↓ 20% Fenitoină: ASC ↓ 22% Fenitoină: C_{min} ↓ 29% Inducție slabă a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: ASC ↑ 20% Amprenavir: C_{min} ↑ 19%	Este recomandată monitorizarea concentrației plasmatice a fenitoină și mărirea dozei, dacă este necesar.
---	---	--

Fenobarbital Carbamazepină Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Amprenavir: ↓ așteptată (Inducție slabă a CYP3A4)	Se va utiliza cu precauție (vezi pct. 4.4).
Lidocaină (pe cale sistemică) Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Lidocaine: ↑ așteptată (Inhibiție a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Nu este recomandată utilizarea concomitentă. Poate determina reacții adverse grave (vezi pct. 4.4).
Halofantrină Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Halofantrină: ↑ așteptată (Inhibiție a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Nu este recomandată utilizarea concomitentă. Poate determina reacții adverse grave (vezi pct. 4.4).
INHIBITORI AI PDE5		
Sildenafil Vardenafil Tadalafil Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Inhibitori ai PDE5: ↑ așteptată (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Nu este recomandată utilizarea concomitentă. Ar putea duce la creșterea frecvenței evenimentelor adverse asociate cu inhibitorii PDE5, inclusiv hipotensiune arterială, tulburări vizuale și priapism (a se vedea informațiile privind prescrierea inhibitorilor PDE5). Pacienții care utilizează inhibitori PDE5 în asociere cu Telzir/ritonavir trebuie atenționați cu privire la aceste posibile reacții adverse (vezi pct. 4.4). Este de reținut că administrarea concomitentă de Telzir cu doze reduse de ritonavir împreună cu sildenafil utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare este contraindicată (vezi pct. 4.3).
STEROZI INHALATORI/ NAZALI		
Propionat de fluticazonă 50 µg intranasal de 4 ori pe zi timp de 7 zile	Propionat de fluticazonă: ↑ Concentrațiile cortizolului endogen: ↓ 86 %.	Nu se recomandă administrarea concomitentă decât dacă beneficiul potențial al tratamentului

(Ritonavir 100 mg capsule de de 2 ori pe zi timp de 7 zile)	Efectele expunerii sistemice mari la fluticazonă asupra concentrațiilor plasmatice de ritonavir sunt necunoscute. Sunt de așteptat efecte de intensitate și mai mare în cazul inhalării de propionat de fluticazonă. (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	depășește riscul de efecte corticosteroide sistemice (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare o reducere a dozei de glucocorticoizi cu monitorizarea atentă a efectelor locale și sistemice sau o trecere la un glucocorticoid care nu reprezintă un substrat pentru CYP3A4 (de exemplu beclometazona). În cazul întreruperii tratamentului cu glucocorticoizi, este posibil ca reducerea progresivă a dozelor să necesite o perioadă mai îndelungată de timp (vezi pct. 4.4).
ANTAGONIST AI RECEPTORILOR ALFA₁-ADRENERGICI		
Alfuzosin	Potențial pentru concentrații plasmatice crescute de alfuzosin, care pot determina hipotensiune arterială. Mecanismul de interacțiune este inhibarea CYP3A4 de către fosamprenavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de TELZIR/ritonavir în asociere cu alfuzosin este contraindicată (vezi pct. 4.3)

PRODUSE DIN PLANTE		
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenavir ↓ anticipată (Inducție a CYP3A4 datorată plantei sunătoare)	Produsele din plante în compoziția cărora intră sunătoarea nu se vor administra concomitent cu Telzir (vezi pct.4.3). Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, se vor verifica concentrațiile de amprenavir și de ritonavir și ARN-ul HIV și se va înceta administrarea de sunătoare. Concentrațiile de amprenavir și de ritonavir pot crește în momentul întreruperii administrării de sunătoare. Efectul inductor poate persista cel puțin 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu sunătoare.
INHIBITORII DE HMG-COA REDUCTAZĂ		
Lovastatină	Lovastatină: ↑ anticipată	Contraindicată (vezi pct.

Simvastatină Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Simvastatină: ↑ anticipată (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	4.3). Concentrațiile crescute de inhibitori ai HMG-CoA reductazei pot provoca miopatie, inclusiv rabdomioliză. Se recomandă utilizarea de pravastatină sau fluvastatină, deoarece metabolizarea lor nu depinde de CYP3A4 și nu sunt anticipate interacțiuni cu inhibitorii de protează.
Atorvastatină 10 mg o dată pe zi timp de 4 zile	Atorvastatină: C_{max} ↑ 184% Atorvastatină: ASC ↑ 153% Atorvastatină: C_{min} ↑ 73% Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: ASC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔ (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Trebuie administrate doze de atorvastatină care să nu depășească 20 mg pe zi, cu monitorizarea atentă a toxicității atorvastatinei.

IMUNOSUPRESOARE

Ciclosporină Rapamicină Tacrolimus Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Ciclosporină: ↑ anticipată Rapamicină: ↑ anticipată Tacrolimus: ↑ anticipată (Inhibiție a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Se recomandă monitorizarea frecventă a concentrațiilor terapeutice de imunosupresoare până la atingerea concentrațiilor plasmatice stabile (vezi pct. 4.4).
---	---	---

BENZODIAZEPINE

Midazolam Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Midazolam: ↑ anticipată (de 3-4 ori pentru midazolam administrat parenteral) Pe baza datelor obținute pentru alți inhibitori de protează, concentrațiile plasmatice ale midazolamului se așteaptă să fie semnificativ mai mari, când midazolamul este administrat pe cale orală. (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Telzir/ritonavir nu trebuie administrat concomitent cu midazolam administrat pe cale orală (vezi pct. 4.3), fiind necesară precauție în cazul asocierii cu midazolam administrat parenteral. Dacă Telzir/ritonavir este administrat concomitent cu midazolam administrat pe cale parenterală, această administrare trebuie făcută într-o unitate de terapie intensivă (UTI) sau o unitate similară care asigură o atentă monitorizare clinică și o abordare medicală adecvată în caz de deprimare
--	---	--

		respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozelor de midazolam, în special dacă se administrează mai mult de o singură doză de midazolam.
ANTIDEPRESIVE TRICICLICE		
Desipramină Nortriptilină Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Antidepresive triciclice: ↑ anticipată (Inhibare slabă a CYP2D6 datorată ritonavir)	Este recomandată monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse ale antidepresivelor triciclice (vezi pct. 4.4).
OPIOIDE		
Metadonă ≤ 200 mg o dată pe zi	(R-) metadonă: C _{max} ↓ 21% (R-) metadonă: ASC ↓ 18% (Inducție a CYP determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Scăderea (R-) metadonei (enantiomerul activ) nu se așteaptă să fie semnificativă clinic. Ca măsură de precauție, pacienții trebuie monitorizați pentru semne ale sindromului de abinență.

ANTICOAGULANTE ORALE		
Warfarină Alte anticoagulante orale Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Posibilă ↓ sau ↑ a efectului antitrombotic. (Inducție și/sau inhibare a CYP2C9 datorată ritonavir)	Se recomandă o monitorizare mai frecventă a INR-ului (International Normalised Ratio) (vezi pct. 4.4).
CONTRACEPTIVE ORALE		
Etinil estradiol 0,035 mg/noretisteronă 0,5 mg o dată pe zi	Etinil estradiol: C _{max} ↓ 28% Etinil estradiol: ASC ↓ 37% Noretisteronă: C _{max} ↓ 38% Noretisteronă: ASC ↓ 34% Noretisteronă: C _{min} ↓ 26 (Inducție a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir) Amprenavir: C _{max} ↔* Amprenavir: ASC ↔* Amprenavir: C _{min} ↔*	Se recomandă utilizarea de metode contraceptive alternative ne hormonale la femeile aflate la vârstă fertilă (vezi pct. 4.4).

	* comparativ cu datele precedente Ritonavir: $C_{\max}$ ↑ 63%* Ritonavir: ASC ↑ 45%* * comparativ cu datele precedente Creșteri semnificative clinic ale transaminazelor hepatice au fost înregistrate pentru anumiți subiecți.	
INHIBITORII SELECTIVI AI RECAPTĂRII SEROTONINEI (ISRS)		
Paroxetină 20 mg o dată pe zi	Paroxetină: $C_{\max}$ ↓ 51% Paroxetină: ASC ↓ 55% Amprenavir: $C_{\max}$ ↔* Amprenavir: ASC ↔* Amprenavir: $C_{\min}$ ↔* * comparativ cu datele precedente Mecanism necunoscut.	Abordarea recomandată este stabilirea treptată a dozei de paroxetină pe baza evaluării clinice a răspunsului antidepresiv. La pacienții ce utilizează doze stabile de paroxetină și care încep tratamentul cu Tezir și ritonavir trebuie monitorizat răspunsul antidepresiv.
MEDICAMENTE ANTINEOPLASTICE METABOLIZATE DE CYP3A		
Exemple de medicamente antineoplastice: dasatinib nilotinib ibrutinib vinblastină everolimus Nu există studii privind interacțiunile cu medicamentele (FPV/RTV)	dasatinib: ↑ așteptată nilotinib: ↑ așteptată ibrutinib: ↑ așteptată vinblastină: ↑ așteptată everolimus: ↑ așteptată (inhibare a CYP3A4)	Atunci când medicamentele antineoplastice metabolizate pe calea CYP3A sunt administrate concomitent cu fosamprenavir/ritonavir, concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente antineoplazice pot fi crescute sau ar putea crește riscul evenimentelor adverse asociate de obicei cu aceste medicamente antineoplastice. În cazul administrării concomitente cu medicamente antineoplastice metabolizate pe calea CYP3A, vă rugăm să consultați informațiile relevante despre aceste medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Ca regulă generală, când se decide să se utilizeze medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV la gravide și, prin urmare, pentru reducerea riscului de transmitere verticală a virusului HIV la nou-născut, trebuie să se țină cont de datele obținute din studiile la animale (vezi pct. 5.3) și de experiența clinică la gravide.

Există experiență clinică limitată (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini) provenită din utilizarea fosamprenavir la femeile gravide. S-a demonstrat existența transferului placentar al amprenavir la om.

În studiile la animale, la o expunere plasmatică sistemică (ASC) la amprenavir mai scăzută decât expunerea terapeutică la pacienții tratați cu Telzir, s-a observat o oarecare toxicitate asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3). Ținând cont de expunerea redusă din studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, nu a fost stabilită complet toxicitatea potențială asupra dezvoltării în cazul Telzir.

Telzir trebuie folosit în timpul sarcinii doar dacă beneficiile potențiale justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

În laptele de șobolan s-au identificat compuși având legătură cu amprenavirul, dar nu se cunoaște dacă amprenavirul este excretat în laptele uman. Puii de șobolan expuși pre și postnatal la amprenavir și fosamprenavir au prezentat semne de toxicitate asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3).

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul fosamprenavir asupra fertilității la om. La șobolan, nu s-a constatat niciun efect major asupra fertilității sau capacității de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectul administrării Telzir în asociere cu ritonavir asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Trebuie avut în vedere profilul de reacții adverse al Telzir când se analizează capacitatea pacientului de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de reacții adverse a fost similar în toate studiile efectuate la pacienți adulți incluzând pacienți netratați anterior cu antiretrovirale (APV30002, ESS100732) și tratați anterior cu inhibitori de protează (administrare de două ori pe zi, APV30003). Aceasta se bazează pe datele de siguranță provenite de la un total de 864 de pacienți expuși la fosamprenavir/ritonavir în cadrul acestor trei studii.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate (> 5% din subiecții adulți tratați) la terapia combinată fosamprenavir/ritonavir au fost tulburările gastro-intestinale (greață, diaree, dureri abdominale și vărsături) și cefaleea. Majoritatea reacțiilor adverse asociate terapiei combinate fosamprenavir/ritonavir au fost ușoare până la moderate ca severitate, cu debut precoce și rareori au limitat tratamentul. Reacții adverse mai grave, cum ar fi erupții cutanate grave și creșteri ale valorilor transaminazelor hepatice au fost de asemenea raportate (*conform paragrafului Descrierea reacțiilor adverse selectate*).

Rezumatul reacțiilor adverse, sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme, și organe și în funcție de frecvența absolută. Categoriile de frecvență utilizate sunt: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), sau cu frecvență necunoscută.

Categoriile de frecvență pentru reacțiile de mai jos se bazează pe datele obținute din studiile clinice și din perioada de după punerea pe piață.

Majoritatea reacțiilor adverse de mai jos provin din trei studii clinice la adulți, care au inclus un număr mare de pacienți, în cadrul cărora evenimentele adverse au avut cel puțin intensitate moderată (de grad 2 sau mai mare), fiind incluse cele care au apărut la cel puțin 1% dintre pacienți și care au fost raportate de investigatori ca fiind atribuibile medicamentelor utilizate în aceste studii.

Aparat, sistem	Reacție adversă	Frecvență
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cefalee, amețeli, parestezie facială	Frecvente
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Diaree	Foarte frecvente
	Scaune moi, greață, vărsături, dureri abdominale	Frecvente
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Sindrom Stevens Johnson	Rare
	Angioedem	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate (vezi textul de mai jos “Erupții cutanate/reacții cutanate”)	Frecvente
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Fatigabilitate	Frecvente
<i>Investigații diagnostice</i>	Creșteri ale colesterolului în sânge	Foarte frecvente
	Creșteri ale trigliceridelor în sânge	Frecvente
	Creșteri ale alanin aminotransferazei	Frecvente
	Creșteri ale aspartat aminotransferazei	Frecvente
	Creșteri ale lipazei	Frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Erupții cutanate tranzitorii/reacții cutanate: în timpul tratamentului pot apărea erupții cutanate eritematoase sau maculopapulare, însoțite sau nu de prurit. Erupțiile cutanate tranzitorii se remit de regulă, spontan, fără a fi necesară întreruperea tratamentului cu fosamprenavir și ritonavir.

Cazurile severe de erupții cutanate tranzitorii care pun viața în pericol, inclusiv sindrom Stevens-Johnson, sunt rare. Tratamentul cu fosamprenavir și ritonavir trebuie oprit definitiv în cazul unei erupții cutanate severe sau în cazul unei erupții cutanate de intensitate mică sau moderată asociată cu semne sistemice sau cu afectare a mucoasei (vezi pct. 4.4).

Modificări ale analizelor de laborator: anomaliile de laborator (de grad 3 sau 4) având legătură potențială cu tratamentul cu fosamprenavir și ritonavir și raportate la peste 1% dintre pacienții adulți au inclus: creșterea ALT (*frecvent*), AST (*frecvent*), a lipazei plasmatice (*frecvent*) și a trigliceridelor (*frecvent*).

Parametri metabolici: în timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutății corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatice și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Rabdomioliză: în timpul utilizării de inhibitori de protează, și mai ales în asociere cu analogi nucleozidici, s-au raportat creșteri ale CPK, mialgii, miozită și, rareori, rabdomioliză.

Sindromul de reactivare imună: la pacienții infectați cu HIV cu deficit imun sever în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. Boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) au fost de asemenea raportate în cadrul sindromului de reactivare imună; oricum timpul de debut raportat este foarte variabil și aceste evenimente pot apare la câteva luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză: au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la TARC. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți / alte grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți: Profilul reacțiilor adverse la copii și adolescenți se bazează pe date privind siguranța, provenite din două studii (APV29005 date la Săptămâna 24 și APV20003 date la Săptămâna 168 [date finale]) în cadrul cărora la 158 pacienți infectați cu HIV-1, cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, tratați anterior cu inhibitori de revers transcriptază, li s-a administrat fosamprenavir cu ritonavir (vezi pct. 5.1 pentru informații cu privire la schema de dozaj aplicată pentru fiecare grup de vârstă). 79 % dintre pacienți au fost expuși pe o durată mai mare de 48 săptămâni.

Profilul de siguranță observat la acești 158 copii și adolescenți a fost, în general, similar cu cel observat la adulți. Vărsăturile au fost înregistrate mai frecvent în rândul pacienților copii și adolescenți. Reacțiile adverse având legătură cu medicamentele administrate au fost mai frecvent observate în APV20003 (57%), în care pacienții au fost tratați cu fosamprenavir / ritonavir o dată pe zi, comparativ cu studiul APV29005 (33%), în care pacienții au fost tratați cu fosamprenavir / ritonavir de două ori pe zi.

Nu au fost identificate noi date de siguranță în urma analizei datelor de la săptămâna 48 din cadrul studiilor APV29005 sau APV20002, în cadrul cărora la 54 subiecți cu vârste cuprinse între 4 săptămâni până la <2 ani, tratați anterior cu inhibitori de revers transcriptază, li s-a administrat de două ori pe zi fosamprenavir / ritonavir și la 5 subiecți li s-a administrat doar doze simple de fosamprenavir cu sau fără ritonavir.

Pacienți cu hemofilie: La pacienții cu hemofilie tratați cu inhibitori de protează au existat raportări ale creșterii frecvenței hemoragiilor spontane (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există antidot cunoscut pentru Telzir. Nu se cunoaște dacă amprenavirul poate fi îndepărtat prin dializă peritoneală sau hemodializă. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru apariția simptomelor de toxicitate (vezi pct. 4.8) și trebuie instituit tratament suportiv standard în funcție de caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică : antivirale de uz sistemic, inhibitor de protează, codul ATC: J05AE07.

Mecanism de acțiune

Activitatea antivirală a fosamprenavirului observată *in vitro* se datorează prezenței unor urme de amprenavir. Amprenavir este un inhibitor competitiv al proteazei HIV-1. Amprenavirul se fixează la situsul activ al proteazei HIV-1 și astfel previne dezvoltarea precursorilor poliproteinelor gag și gag-pol, ducând la formarea de particule virale neinfecțioase imature.

Administrarea de 700 mg fosamprenavir de două ori pe zi cu 100 mg ritonavir de două ori pe zi determină concentrații plasmatice de amprenavir (date din studiul APV30003 la pacienți tratați anterior cu antiretrovirale) care duc la rapoarte mediane ajustate în funcție de legarea de proteinele plasmatice de C_{min}/CI_{50} și C_{min}/CI_{95} de 21,7 (în intervalul 1,19-240), respectiv 3,21 (în intervalul 0,26-30,0).

Activitatea antivirală *in vitro*

Activitatea antivirală a amprenavirului *in vitro* a fost evaluată împotriva HIV-1 IIIB pe linii celulare limfoblastice (MT-4, CEM-CCRF, H9) cu infecție atât acută cât și cronică și pe limfocitele din sângele periferic. Concentrația inhibitorie 50% (CI_{50}) a amprenavirului a fost cuprinsă între 0,012 și 0,08 μM în celulele cu infecție acută și a fost de 0,41 μM în cele cu infecție cronică (1 μM = 0,50 $\mu g/ml$). Nu a fost stabilită legătura dintre activitatea *in vitro* a amprenavirului împotriva HIV-1 și inhibarea replicării HIV-1 la om.

Rezistența

In vivo

- a) Pacienți cărora nu li s-a administrat anterior IP sau TAR

În dezvoltarea programelor de administrare a amprenavir/fosamprenavir, cu și fără administrare concomitentă de ritonavir, au fost evaluate diferite regimuri terapeutice. În cadrul acestor regimuri, analiza probelor când terapia a eșuat din punct de vedere virusologic a definit patru căi principale de rezistență: V32I+ 147V, 150V, 154L/M și 184V. Mutații suplimentare observate care pot contribui la rezistență au fost: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V și I93L.

Când pacienții adulți cărora nu li s-a administrat anterior TAR au fost tratați cu dozele aprobate curent de fosamprenavir/ritonavir, precum și în cazul administrării altor regimuri cu IP potențatoare, cu ritonavir, mutațiile descrise au fost rareori observate. Șaisprezece din 434 pacienți netratați anterior cu TAR, cărora li s-au administrat fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi în ESS100732 au prezentat eșec terapeutic din punct de vedere virusologic până în săptămâna 48, pentru 14 genotipuri izolate. Trei din 14 tulpini izolate au prezentat mutații rezistente la proteaze. O mutație rezistentă a fost observată la fiecare 3 tulpini izolate: K20K/R, I54I/L, respectiv I93I/L.

Printre cei 81 pacienți cărora nu li s-a administrat anterior IP tratați cu fosamprenavir /ritonavir, 15 pacienți au prezentat eșec terapeutic din punct de vedere virusologic până în săptămâna 48 în APV29005 și până la săptămâna 108 în APV20003. În tulpini izolate de la 2 pacienți au fost observate mutații rezistente la proteaze apărute în urma tratamentului sau asociate APV. Modele de rezistență au fost similare cu cele observate la adulți.

b) Pacienți tratați anterior cu IP

Amprenavir

Următoarele mutații au apărut la pacienții adulți la care terapia a eșuat din punct de vedere virusologic, în studiile la pacienți tratați anterior cu IP, PRO30017 (600 mg amprenavir / 100 mg ritonavir de două ori pe zi în sub-studiul A și B cu 80, respectiv 37 pacienți): 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 și I93L/M.

Fosamprenavir

Următoarele mutații au apărut la pacienții adulți la care terapia a eșuat din punct de vedere virusologic timp de 96 săptămâni, în studiile la pacienți tratați anterior cu IP, APV30003 și extensia sa, APV30005 (700 mg fosamprenavir / 100 mg ritonavir de două ori pe zi: n=107): L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V și L90M.

În studiile la pacienți copii și adolescenți APV20003 și APV29005, 77 pacienți tratați anterior cu IP au fost tratați cu fosamprenavir / ritonavir și 43 pacienți au prezentat eșec terapeutic din punct de vedere virusologic până în săptămâna 48 în APV29005 și până la săptămâna 108 în APV20003. În tulpini izolate de la 1 pacient în APV29005 și de la 6 pacienți în APV20003 au fost observate mutații rezistente la proteaze apărute în urma tratamentului sau asociate APV. Profilele mutaționale au fost similare celor descrise la adulții tratați anterior cu IP și cu fosamprenavir / ritonavir.

Activitatea antivirală în conformitate cu rezistența genotipică și fenotipică

Testarea rezistenței genotipice

Sistemele de interpretare ale genotipului pot fi folosite pentru estimarea activității amprenavir / ritonavir sau fosamprenavir / ritonavir la subiecții cu tulpini selectate rezistente la IP. Algoritmul ANRS AC-11 curent (Iulie 2006) pentru fosamprenavir / ritonavir definește rezistența ca prezența mutațiilor V32I+I47A/V sau I50V sau cel puțin a patru dintre mutațiile: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V și L90M și fiind asociată cu rezistența fenotipică crescută la fosamprenavir cu ritonavir, precum și cu probabilitatea redusă a răspunsului virusologic (rezistența). Concluziile referitoare la relevanța anumitor mutații sau modelelor de mutații fac subiectul modificării cu date suplimentare și se recomandă să fie consultate mereu sistemele de interpretare curente pentru analiza rezultatelor testului de rezistență.

Testarea rezistenței fenotipice

Sistemele de interpretare fenotipică validate clinic pot fi utilizate în asociere cu datele genotipice pentru estimarea activității amprenavir / ritonavir sau fosamprenavir / ritonavir la pacienții cu tulpini

izolate rezistente la IP. Companiile de diagnostic pentru testarea rezistenței au dezvoltat fenotipuri clinice separate pentru FPV/RTV care pot fi utilizate pentru interpretarea rezultatelor testelor de rezistență.

Experiența clinică

Experiența clinică cu fosamprenavir amplificat cu ritonavir se bazează în principal pe două studii deschise, unul efectuat la pacienți netratați anterior cu antiretrovirale, (studiul ESS100732) și un studiu la pacienți tratați anterior cu antiretrovirale (studiul APV30003). Amândouă studiile au comparat fosamprenavir/ritonavir cu lopinavir/ritonavir.

Pacienți adulți netratați anterior cu antiretrovirale

Într-un studiu deschis, randomizat (ESS100732 - KLEAN) la pacienți netratați anterior cu antiretrovirale, administrarea concomitentă de fosamprenavir (700 mg) cu doze reduse de ritonavir (100 mg) de două ori pe zi incluzând un comprimat combinat în doză fixă de abacavir / lamivudină (600 mg / 300 mg) o dată pe zi a demonstrat eficacitate comparabilă cu administrarea timp de 48 săptămâni de lopinavir / ritonavir (400 mg / 100 mg) de două ori pe zi în asociere cu abacavir / lamivudină (600 mg / 300 mg o dată pe zi).

S-a demonstrat non-inferioritate între fosamprenavir administrat concomitent cu ritonavir și lopinavir / ritonavir pe baza proporțiilor de pacienți care ating nivelele ARN-ul plasmatic de HIV-1 < 400 copii/ml la 48 săptămâni (obiectiv primar). În timpul de pierdere al răspunsului virusologic (TPRV) analizat pentru populația ITT (E), proporția de pacienți care ating <400 copii/ml a fost de 73 % (315 / 434) în grupul cu fosamprenavir cu ritonavir comparativ cu 71 % (317 / 444) din pacienții cărora li se administrează lopinavir / ritonavir, cu un interval de încredere de 95 % al diferenței de [-4,84%; 7,05%].

Rezultatele privind eficacitatea sunt descrise pe subgrupuri în tabelul de mai jos.

Tabelul 1 Rezultatele privind eficacitatea la 48 de săptămâni în studiul ESS100732 (Pacienți netratați anterior cu antiretrovirale)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg de 2 ori pe zi (nr = 434)	RTV 400 mg/100 mg de 2 ori pe zi (nr =444)
Populație ITT-E Analiza TPRV	Procentul de pacienți cu ARN HIV-1 < 400 copii/ml	
Toți subiecții	72,5 %	71,4%
Valoarea inițială a ARN HIV-1 < 100000 copii/ml	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
Valoarea inițială a ARN HIV-1 > 100000 copii/ml	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Procentul de pacienți cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml	
Toți subiecții	66%	65%

Valoarea inițială a ARN HIV-1 < 100000 copii/ml	67% (n=197)	64% (n=209)
Valoarea inițială a ARN HIV-1 ≥ 100000 copii/ml	65% (n=237)	66% (n=235)
	Modificarea medie a numărului de celule CD4 față de valoarea inițială (celule/μl)	
Analiza observațională ITT-E	176 (n=323)	191 (n=336)

După încheierea perioadei de tratament de 48 de săptămâni, subiecții din locațiile europene și canadiene ale studiului au fost eligibili pentru a participa la o extindere a studiului până la săptămâna 144 menținând schema de tratament conform randomizării originale. Numai 22% din populația inițială a studiului KLEAN a fost înrolată în studiul extins.

Rezultatele privind eficacitatea sunt descrise în tabelul de mai jos.

Tabelul 2 Rezultatele privind eficacitatea la 96 și 144 de săptămâni în studiul extins ESS100732 (Pacienți netratați anterior cu antiretrovirale)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg de 2 ori pe zi (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg de 2 ori pe zi (n=91)
Populație ITT (Ext) Analiza TPRV	Procentul de pacienți cu ARN HIV-1 < 400 copii/ml	
Săptămâna 96	93%	87%
Săptămâna 144	83%	70%
	Procentul de pacienți cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml	
Săptămâna 96	85%	75%
Săptămâna 144	73%	60%
Analiză observațională ITT (Ext)	Modificarea medie a numărului de celulele CD4 față de valoarea inițială (celule/μl)	
Săptămâna 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Săptămâna 144	300 (n=87)	335 (n=66)

Pacienți adulți tratați anterior cu antiretrovirale

Într-un studiu deschis, randomizat (APV30003) la pacienți tratați anterior cu inhibitori de protează, cu eșec virologic (≤ 2 IP), nu s-a dovedit că asocierea fosamprenavir și ritonavir (700/100 mg de două ori pe zi sau 1400/200 mg o dată pe zi) ar fi non-inferioară față de lopinavir/ritonavir în ceea ce privește supresia virală, măsurată prin media ariei de sub curba concentrației plasmatice minus valoarea inițială (MASCMI) pentru ARN-ul plasmatic de HIV-1 timp de 48 săptămâni (obiectiv primar). Rezultatele au fost în favoarea lotului cu lopinavir/ritonavir, așa cum reiese din prezentarea detaliată de mai jos.

Toți pacienții din acest studiu au înregistrat eșec terapeutic cu un tratament anterior cu inhibitori de protează (definit ca nivel plasmatic al ARN-ului de HIV-1 care nu a scăzut niciodată sub 1000 copii/ml după cel puțin 12 săptămâni consecutive de terapie, sau supresia inițială a ARN-ului de HIV-1, cu recădere ulterioară ≥ 1000 copii/ml). Cu toate acestea, doar 65% dintre pacienți urmau un tratament cu IP la momentul intrării în studiu.

Populația recrutată s-a constituit în principal din pacienți cu experiență moderată în tratamentul cu antiretrovirale. Duratele mediane de expunere anterioară la INRT au fost de 257 săptămâni pentru pacienții care au utilizat fosamprenavir cu ritonavir de două ori pe zi (79% au utilizat anterior ≥ 3 INRT) și de 210 săptămâni pentru pacienții care au utilizat lopinavir/ritonavir (64% au utilizat anterior ≥ 3 INRT). Duratele mediane de expunere anterioară la inhibitori de protează au fost de 149 de săptămâni pentru pacienții care au utilizat fosamprenavir cu ritonavir de două ori pe zi (49% au utilizat anterior ≥ 2 IP) și 130 săptămâni pentru pacienții care au utilizat lopinavir/ritonavir (40% au utilizat anterior ≥ 2 IP).

În tabelele de mai jos se prezintă MASCMI ($\log_{10}$ c/ml) în populația ITT (E) (Analiză observațională) după 48 săptămâni (criteriul final principal de evaluare), precum și alte rezultate privind eficacitatea pe subgrupuri.

Tabelul 3 Rezultatele privind eficacitatea la 48 de săptămâni la populația APV30003 ITT (E) (Pacienți tratați anterior cu antiretrovirale)

	FPV/RTV de 2 ori pe zi (N=107)	LPV/RTV de 2 ori pe zi (N=103)
Analiză observațională MASCMI	Media (n)	Media (n)
Toți pacienții	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000 – 10000 copii/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10000 – 100000 copii/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100000 copii/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV de 2 ori pe zi comparativ cu LPV/RTV de 2 ori pe zi	MASCMI Diferența medie (ÎI 97,5%)	
Toți pacienții	0,244 (-0,047, 0,536)	
1000 – 10000 copii/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
>10,000 – 100000 copii/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
>100000 copii/ml	1,232 (0,512, 1,952)	

Analiză observațională MASCMVI	Medie (n)	Medie (n)
Toți pacienții	-1,53 (105)	-1,76 (103)
Număr de celule 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)
SSG la TFO¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Toți pacienții, Analiză² RÎ=E	n (%)	n (%)
% Subiecți cu ARN plasmatic HIV-1 <50 copii/ml	49 (46%)	52 (50%)
% Subiecți cu ARN plasmatic HIV-1 <400 copii/ml	62 (58%)	63 (61%)
Subiecți >1 log₁₀ modificări față de valoarea inițială a ARN plasmatic HIV-1	62 (58%)	71 (69%)
Modificare față de valoarea inițială a numărului de celulele CD4 (celule/μl)	Valoarea medie (n)	Valoarea medie (n)
Toți pacienții	81 (79)	91 (85)

Legendă: ¹SSG la TFO: Scorul de sensibilitate genotipică la tratamentul de fond optimizat. SSG a fost obținut folosind ghidurile ANRS 2007. ²RÎ = E: Analiza recăderii sau întreruperii tratamentului egal eșecul tratamentului, care este echivalent cu TPRV. FPV / RTV de 2 ori pe zi - Fosamprenavir cu ritonavir de două ori pe zi, LPV / RTV de 2 ori pe zi - Lopinavir / ritonavir de două ori pe zi.

Tabelul 4 MASCMVI la 48 de săptămâni determinată prin scorul de sensibilitate genotipică în TFO și rezistența la momentul inițial la FPV / RTV

	MASCMVI în săptămâna 48		
	(n)		
Scorul de sensibilitate genotipică în TFO	Toți subiecții	Sensibilitatea la FPV/RTV < 4 mutații față de scor	Rezistența la FPV/RTV ≥ 4 mutații față de scor
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)

Toți pacienții	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)
-----------------------	-------------	------------	------------

Așa cum arată tabelul de mai sus, numai 16 pacienți au avut un virus cu rezistență la FPV/RTV, conform scorului ANRS. Datele provenite de la acest număr mic de pacienți, analizate ulterior pe subgrupuri SSG trebuie interpretate cu atenție.

Nu sunt disponibile suficiente date pentru a recomanda utilizarea fosamprenavir cu ritonavir la pacienții tratați anterior intensiv.

Adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani

S-a evaluat administrarea de fosamprenavir comprimate și suspensie orală, cu ritonavir, în asociere cu INRT, la copii și adolescenți, netratați, respectiv, tratați anterior cu inhibitori de protează. Beneficiul administrării la această grupă de vârstă a fost dedus, în principal, din studiul APV29005, un studiu deschis, de 48 săptămâni, care evaluează profilul farmacocinetic, siguranța și activitatea antivirală a fosamprenavirului cu ritonavir, administrat de două ori pe zi, la pacienți tratați anterior și la pacienți netratați anterior cu inhibitori de protează HIV-1, cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani. Rezultatele obținute pe parcursul a 48 săptămâni de tratament sunt prezentate mai jos.

Studiul APV29005 a cuprins 30 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani (din care, majoritatea fuseseră tratați cu 18/3 mg/kg fosamprenavir / ritonavir, cu administrare de două ori pe zi, sau primiseră schema de tratament cu comprimate specifică adulților) și 40 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani (din care, majoritatea fuseseră tratați cu schema de tratament cu comprimate specifică adulților).

Tabelul 5 Caracteristici la momentul inițial și Rezultatele privind eficacitatea la 48 de săptămâni la populația APV29005 ITT(E)

	Pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani N=30	Pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani N=40
Caracteristici la momentul inițial		
Status TAR/IP, n (%)		
Pacienți cărora nu li s-a administrat anterior TAR	2 (7)	14 (35)
Pacienți cărora li s-a administrat anterior TAR, dar nu și IP	8 (27)	12 (30)
Pacienți cărora li s-a administrat anterior IP	20 (67)	14 (35)
Durata medie a administrării anterioare a TAR, săptămâni		
INRT	386	409
IP	253	209
Media ARN plasmatic HIV-1 log ₁₀ copii/mL	4,6 (n=29)	4,7
>100 000 copii/mL, n (%)	9 (31)	13 (33)
Media celulelor CD4 celule/μl	470	250
Număr de celule CD4 < 350 celule/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Rezultatele privind eficacitatea		
Pacienți cu ARN plasmatic HIV-1 <400 copii/mL, analiză tip snapshot	16 (53%)	25 (63%)
Modificarea medie a numărului de celulele CD4 față de valoarea inițială (celule/μl), analiză observațională	210 (n=21)	140 (n=35)

Aceste date au fost ulterior susținute de către studiul APV20003; totuși, acest studiu a utilizat un regim diferit de tratament, față de cel utilizat în studiul APV29005.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare orală, fosamprenavirul este hidrolizat rapid și aproape complet, cu formare de amprenavir și fosfat anorganic, înainte de a ajunge în circulația sistemică. Conversia fosamprenavirului la amprenavir pare să aibă loc în principal la nivelul epiteliului intestinal.

Proprietățile farmacocinetice ale amprenavirului după administrarea concomitentă de Telzir și ritonavir au fost evaluate la subiecți adulți sănătoși și la pacienți infectați cu HIV și nu s-au observat diferențe semnificative între cele două loturi.

Ambele forme farmaceutice de Telzir, comprimate și suspensie orală, administrate à jeun, au determinat valori echivalente ale ASC_{∞} plasmatic de amprenavir, iar Telzir suspensie orală a determinat o C_{max} plasmatică de amprenavir cu 14% mai mare comparativ cu comprimatele.

Absorbție

După administrarea unei doze unice de fosamprenavir, concentrațiile plasmatic maxime de amprenavir sunt atinse la aproximativ 2 ore de la administrare. Valorile ASC pentru fosamprenavir sunt, în general, sub 1% din cele observate pentru amprenavir. Nu s-a determinat biodisponibilitatea absolută a fosamprenavirului la om.

După administrarea orală de doze multiple echivalente de fosamprenavir și amprenavir, s-au obținut valori ale ASC pentru amprenavir comparabile; cu toate acestea, valorile C_{max} au fost cu aproximativ 30% mai mici și valorile C_{min} au fost cu aproximativ 28% mai mari pentru fosamprenavir.

Administrarea concomitentă de ritonavir cu fosamprenavir crește ASC a concentrației plasmatic de amprenavir de aproximativ 2 ori și $C_{\tau,ss}$ plasmatică de 4 până la 6 ori, comparativ cu valorile obținute atunci când se administrează numai fosamprenavir.

După administrarea orală de doze multiple de fosamprenavir 700 mg cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi, amprenavirul a fost absorbit rapid cu o medie geometrică (95% ÎÎ) a concentrației plasmatic maxime la starea de echilibru de amprenavir (C_{max}) de 6,08 micrograme/ml (5,38-6,86 micrograme/ml) la aproximativ 1,5 ore (0,75-5,0 ore) după administrare (t_{max}). Concentrația plasmatică minimă medie la starea de echilibru de amprenavir (C_{min}) a fost de 2,12 micrograme/ml (1,77-2,54 micrograme/ml), iar ASC_{0-12h} a fost de 39,6 (34,5-45,3) oră*micrograme/ml.

Administrarea comprimatelor de fosamprenavir după masă (conținutul standard în grăsimi a unui prânz bogat în grăsimi: 967 kcal, 67 grame lipide, 33 grame proteine, 58 grame hidrocarburați) nu a modificat farmacocinetica amprenavirului plasmatic (C_{max} , t_{max} sau $ASC_{0-\infty}$) comparativ cu administrarea acestei forme farmaceutice à jeun. Comprimatele de Telzir pot fi administrate cu sau fără alimente.

Administrarea amprenavirului concomitent cu suc de grapefruit nu s-a asociat cu modificări semnificative clinic ale farmacocineticii amprenavirului plasmatic.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al amprenavirului după administrarea de Telzir este de aproximativ 430 l (6 l/kg la o greutate de 70 kg), sugerând un volum mare de distribuție, cu pătrunderea liberă a amprenavirului în țesuturile din afara circulației sistemice. Această valoare scade cu aproximativ 40% în cazul administrării concomitente de Telzir și ritonavir, cel mai probabil datorită unei creșteri a biodisponibilității amprenavirului.

În studiile *in vitro*, legarea amprenavirului de proteinele plasmatică este de aproximativ 90%. Acesta se leagă de alfa-1 glicoproteina acidă (AAG) și de albumină, dar are o afinitate mai mare pentru AAG. S-a evidențiat scăderea concentrațiilor de AAG în timpul terapiei antiretrovirale. Această modificare scade concentrația totală de substanță activă din plasmă, însă cantitatea de amprenavir liber, care reprezintă fracțiunea activă, este probabil să rămână nemodificată.

Pătrunderea amprenavirului în LCR este neglijabilă la om. Amprenavirul pare să pătrundă în spermă, dar concentrațiile din spermă sunt mai mici decât cele plasmatică.

Metabolizare

Fosamprenavir este hidrolizat rapid și aproape complet cu formare de amprenavir și fosfat anorganic pe măsură ce se absoarbe prin epiteliul intestinal, după administrarea orală. Amprenavirul este metabolizat în principal la nivel hepatic, mai puțin de 1% fiind excretat nemodificat în urină. Principala cale de metabolizare este prin intermediul enzimei 3A4 a citocromului P450. Metabolizarea amprenavirului este inhibată de ritonavir, prin inhibarea CYP3A4, ducând la creșterea concentrațiilor plasmatică de amprenavir. În plus, amprenavirul este și un inhibitor al enzimei CYP3A4, deși într-o mai mică măsură decât ritonavirul. De aceea, medicamentele care sunt inductori, inhibitori sau substraturi ale CYP3A4 trebuie utilizate cu precauție în cazul administrării concomitente cu Telzir și ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Eliminare

După administrarea Telzir, timpul de înjumătățire plasmatic al amprenavirului este de 7,7 ore. În cazul administrării concomitente de Telzir și ritonavir, timpul de înjumătățire plasmatic al amprenavirului crește la 15-23 ore. Principala cale de eliminare a amprenavirului este metabolizarea hepatică, mai puțin de 1% fiind excretat nemodificat în urină și nu există cantități de amprenavir detectabile în materiile fecale. Metaboliții din urină și din materiile fecale reprezintă aproximativ 14 %, respectiv, 75% din doza de amprenavir administrată.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic privind farmacocinetica fosamprenavirului la copii și adolescenți, la opt pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani li s-a administrat doza uzuală pentru adulți, de comprimate de 700 mg fosamprenavir, administrat de două ori pe zi (cu 100 mg ritonavir, de două ori pe zi). Comparativ cu istoricul rezultatelor obținute la populația adultă ce a primit un regim cu administrare de două ori pe zi de fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg, pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani au prezentat o scădere de 20 % a ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp de APV, ASC (0-24), o scădere cu 23 % a valorii C_{max} și cu 20% a C_{min} . Copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani (n=9), cărora li s-a administrat fosamprenavir / ritonavir, 18 / 3 mg/kg, de două ori pe zi, au prezentat o creștere cu 26 % a ASC(0-24) și, similar, a valorilor C_{max} și C_{min} , comparativ cu istoricul rezultatelor obținute la populația adultă tratată cu fosamprenavir / ritonavir, 700 / 100 mg, administrate de două ori pe zi.

APV20002 este un studiu deschis, de fază II, cu durata de 48 săptămâni, desemnat să evalueze farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și activitatea antivirală a fosamprenavirului cu, sau fără ritonavir, la copii cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și sub 2 ani. Comparativ cu istoricul rezultatelor obținute la populația adultă ce a primit un regim cu administrare de două ori pe zi de fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg, un grup de cinci copii cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 24 de luni, cărora li s-au administrat fosamprenavir / ritonavir, în doze de 45/7 mg/kg, de două ori pe zi, au dovedit că în ciuda unei creșteri de aproximativ 5 ori a dozelor de fosamprenavir și ritonavir, calculate în mg/kg, aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp a amprenavirului ASC (0-τ) a fost cu aproximativ 48 % mai mică, C_{max} a fost cu 26 % mai mică și $C_{τ}$ a fost cu 29 % mai mică, la copii. Nu

se poate face nici o recomandare de doză pentru copiii foarte mici (cu vârsta sub 2 ani) și Telzir cu ritonavir nu sunt recomandate acestei categorii de pacienți (vezi pct. 4.2)

Vârșnici

Farmacocinetica fosamprenavirului în asociere cu ritonavir nu a fost studiată la pacienți cu vârsta peste 65 ani.

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală nu au fost studiați în mod special. Mai puțin de 1% din doza terapeutică de amprenavir se elimină nemodificată în urină. Clearance-ul renal al ritonavirului este de asemenea neglijabil; prin urmare impactul afectării renale asupra eliminării de amprenavir și ritonavir ar trebui să fie minim.

Insuficiență hepatică

La om, fosamprenavirul este transformat în amprenavir. Principala cale de eliminare a amprenavirului și ritonavirului este metabolizarea hepatică.

Farmacocinetica amprenavirului în plasmă a fost evaluată într-un studiu cu doză repetată de 14 zile la subiecți adulți infectați cu HIV-1 cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă cărora li s-a administrat fosamprenavir cu ritonavir, comparativ cu subiecții din grupul de control cu funcție hepatică normală.

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh de 5-6), regimul de dozaj de fosamprenavir 700 mg de două ori pe zi cu o frecvență redusă a dozei de ritonavir de 100 mg o dată pe zi a determinat o C_{max} a amprenavirului ușor crescută (17%), o ASC(0-12) a amprenavirului ușor crescută (22%), similar valorilor C_{12} ale amprenavirului total plasmatic și valorilor C_{12} ale amprenavirului nelegat plasmatic, cu aproximativ 117% mai mari, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală cărora li s-a administrat regimul standard fosamprenavir / ritonavir 700 mg / 100 mg de două ori pe zi.

La subiecții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh de 7-9), se așteaptă ca o doză redusă de fosamprenavir 450 mg de două ori pe zi cu o frecvență redusă a dozei de ritonavir 100 mg o dată pe zi să producă C_{max} și ASC(0-12) ale amprenavirului plasmatic similare, dar valori ale C_{12} ale amprenavirului total plasmatic cu aproximativ 35% mai scăzute și valorile C_{12} ale amprenavirului nelegat plasmatic cu aproximativ 88% mai mari decât cele atinse la subiecții cu funcție hepatică normală cărora li s-a administrat regimul standard fosamprenavir / ritonavir 700 mg / 100 mg de două ori pe zi. Expunerile estimate se bazează pe extrapolare pornind de la datele observate în urma administrării de fosamprenavir 300 mg de două ori pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

La subiecții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh 10-13), o doză redusă de fosamprenavir 300 mg de două ori pe zi cu o frecvență redusă a dozei de ritonavir 100 mg o dată pe zi, a produs o C_{max} a amprenavirului cu 19% mai mică, o ASC(0-12) cu 23% mai mică și valori C_{12} cu 38% mai mici, dar valori C_{12} ale amprenavirului nelegat plasmatic similare, comparativ cu cele atinse la subiecții cu funcție hepatică normală cărora li s-a administrat regimul standard fosamprenavir / ritonavir 700 mg / 100 mg de două ori pe zi. În ciuda reducerii frecvenței de administrare a dozei de ritonavir, subiecții cu insuficiență hepatică severă au avut o C_{max} a ritonavirului cu 64% mai mare, o ASC(0-24) pentru ritonavir cu 40% mai mare și valori C_{12} ale ritonavirului cu 38% mai mari decât cele atinse la subiecții cu funcție hepatică normală cărora li s-a administrat regimul standard fosamprenavir / ritonavir 700 mg / 100 mg de două ori pe zi.

Asocierea fosamprenavir cu ritonavir a fost, în general, bine tolerată la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă și aceste regimuri au avut evenimente adverse și profile clinice de laborator similare studiilor anterioare asupra pacienților infectați cu HIV-1 cu funcție hepatică normală.

Sarcina

Farmacocinetica amprenavir (APV) a fost studiată la femeile gravide tratate cu FPV/RTV 700/100 mg de două ori pe zi în timpul trimestrului doi (n=6) sau trimestrului trei (n=9) și postpartum. Expunerea la APV a fost cu 25-35% mai scăzută în timpul sarcinii. Valorile mediei geometrice (Î 95%) și C_{tau} pentru APV au fost de 1,31 (0,97; 1,77), 1,34 (0,95; 1,89) și 2,03 (1,46; 2,83) $\mu\text{g/ml}$ pentru trimestrul doi, trimestrul trei și, respectiv, postpartum și în intervalul de valori pentru pacientele negravidă aflate în tratament cu aceleași scheme terapeutice conținând FPV/RTV.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea a fost similară cu cea a amprenavirului și s-a înregistrat la nivele de expunere plasmatică la amprenavir sub nivelul expunerii la om după tratamentul cu fosamprenavir în asociere cu ritonavir la dozele recomandate.

În studiile de toxicitate după doze repetate, la șobolani și câini adulți, fosamprenavirul a determinat tulburări gastrointestinale (hipersalivație, vărsături și scaune moi sau apoase) și modificări hepatice (creșterea greutatea ficatului, creșterea activității enzimelor hepatice plasmatice și modificări microscopice, inclusiv necroză hepatocitară). Toxicitatea nu s-a agravat în cazul în care s-au tratat animale tinere, comparativ cu animalele adulte, dar datele au indicat un răspuns exagerat legat de doză.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu fosamprenavir la șobolani, fertilitatea masculină nu a fost afectată. La femele, la administrarea de doze mari, s-a observat o reducere a greutatea uterului gravid (între 0 și 16%), probabil cauzată de scăderea numărului de corpi galbeni ovarieni și a locurilor de nidație. La femele gestante de iepure și șobolan nu au existat efecte importante asupra dezvoltării embrio-fetale. Cu toate acestea, a crescut numărul de avorturi. La iepure, expunerea sistemică la doze mari a fost doar de 0,3 ori expunerea umană la doza clinică maximă și, astfel, nu s-a putut complet stabili toxicitatea fosamprenavirului asupra dezvoltării. La șobolani cu expunere pre- și postnatală la fosamprenavir, puii au prezentat dezvoltare fizică și funcțională insuficientă și creștere întârziată. A scăzut rata de supraviețuire a puilor. În plus, s-a evidențiat scăderea numărului situsurilor de nidație per sarcină și o creștere a duratei gestației când puii au fost împerecheați după atingerea maturității.

Fosamprenavirul nu a fost mutagen sau genotoxic într-o serie de teste standard de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo*. În studiile de carcinogenitate pe termen lung cu fosamprenavir la șoarece și șobolan, s-a evidențiat creșterea numărului de adenoame hepatocelulare și carcinoame hepatocelulare la șoarece la nivele de expunere echivalente cu de la 0,1 până la de 0,3 ori mai mari decât cele obținute la om după administrarea a 700 mg fosamprenavir în asociere cu 100 mg ritonavir de două ori pe zi și creșterea numărului de adenoame hepatocelulare și adenoame celulare foliculare tiroidiene la șobolan la nivele de expunere echivalente cu de la 0,3 până la de 0,6 ori mai mari decât cele obținute la om după administrarea a 700 mg fosamprenavir în asociere cu 100 mg ritonavir de două ori pe zi. Efectele hepatocelulare asupra rozătoarelor nu sunt relevante la om; cu toate acestea, nu s-a dovedit din studiile clinice sau în urma utilizării după punerea pe piață că aceste efecte sunt semnificative clinic. Studiile cu doze repetate de fosamprenavir la șobolani au produs efecte concordante cu inducția enzimatică hepatică, care predispune șobolanii la neoplasm tiroidian. Potențialul tumorigen tiroidian este considerat a fi specific speciilor. Relevanța clinică a acestor concluzii este necunoscută. Numai la șobolan s-a evidențiat o creștere a hiperplaziei celulelor interstițiale la masculi la nivele de expunere echivalente cu de 0,5 ori mai mari decât nivelul de expunere la om și o creștere a adenocarcinoamelor endometrului uterin la femele la nivele de expunere echivalente cu de 1,1 ori mai mari decât nivelul de expunere la om. Incidența efectelor endometriale a depășit ușor controalele concurente, dar în

intervalul cunoscut pentru șobolanii femele. Relevanța pentru om a adenocarcinoamelor endometrului uterin nu este sigură; cu toate acestea, nu s-a evidențiat din studiile clinice sau în urma utilizării după punerea pe piață că aceste efecte sunt semnificative clinic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Povidonă K30

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Filmul comprimatului:

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Triacetat de glicerol

Oxid roșu de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din PEID, cu capac din polipropilenă care nu poate fi deschis de către copii, conținând 60 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Olanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/282/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Date primei autorizări: 12 iulie 2004

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 mai 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Telzir 50 mg/ml suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de suspensie orală conține fosamprenavir 50 mg sub formă de fosamprenavir de calciu (echivalent cu aproximativ 43 mg amprenavir).

Excipienți:

Para-hidroxibenzoat de metil (E218) 1,5 mg/ml

Para-hidroxibenzoat de propil (E216) 0,2 mg/ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală

Suspensia este de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Telzir în asociere cu ritonavir în doze mici este indicat, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 6 ani și peste 6 ani, infectați cu virusul imunodeficienței umane tip 1 (HIV-1).

La pacienții adulți care au experiență moderată în tratamentul cu antiretrovirale, Telzir în asociere cu ritonavir în doze mici nu s-a dovedit la fel de eficace ca lopinavir/ritonavir. Nu s-au efectuat studii comparative la copii și adolescenți.

La pacienții tratați intensiv anterior, utilizarea Telzir în asociere cu ritonavir în doze mici nu a fost studiată suficient.

La pacienții tratați anterior cu inhibitori de protează (IP), alegerea terapiei cu Telzir trebuie să se bazeze pe testarea rezistenței virale individuale și pe tratamentele urmate de pacienți (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Telzir trebuie administrat doar cu ritonavir în doze mici, ca amplificator farmacocinetic al amprenavirului și în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. De aceea, înainte de inițierea terapiei cu Telzir trebuie citit Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru ritonavir.

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratarea infecției HIV.

Fosamprenavir este un precursor de amprenavir și nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin amprenavir.

Tuturor pacienților trebuie să li se specifice importanța respectării regimului complet de dozaj recomandat.

Se recomandă precauție în cazul depășirii dozelor recomandate de Telzir asociat cu ritonavir, prezentate mai jos (vezi pct. 4.4.).

Telzir suspensie se administrează pe cale orală.

Se agită energic flaconul timp de 20 de secunde înainte de administrarea primei doze și timp de 5 secunde înainte de administrarea fiecărei doze ulterioare.

De asemenea, Telzir este disponibil sub formă de comprimate filmate de 700 mg.

Adulți

Pentru adulți suspensia orală **trebuie** administrată **fără** alimente și pe nemâncate.

Vă rugăm să consultați tabelul de mai jos pentru dozele recomandate pacienților adulți.

Copii și adolescenți (cu vârsta peste 6 ani)

La copii și adolescenți, suspensia orală **trebuie** administrată **cu** alimente, în scopul îmbunătățirii gustului și complianței (vezi pct. 5.2).

Telzir suspensie orală este opțiunea recomandată pentru administrarea la copii, din punct de vedere al exactității dozajului, bazată pe greutatea corporală.

Vă rugăm să consultați tabelul de mai jos pentru dozele recomandate copiilor și adolescenților cu vârste peste 6 ani.

Nu se pot face recomandări de dozaj la copii cântărind sub 25 kilograme.

Copii cu vârsta sub 6 ani

Nu se recomandă utilizarea Telzir cu ritonavir la copii cu vârsta sub 6 ani, datorită datelor insuficiente disponibile privind farmacocinetica, siguranța și răspunsul antiviral (vezi pct. 5.2).

Recomandări de dozaj pentru Telzir asociat cu ritonavir

Vârsta	Greutate corporală	Doză Telzir (DE DOUĂ ORI PE ZI)	Doză ritonavir (DE DOUĂ ORI PE ZI)
Adulți (≥ 18 ani)		Comprimate filmate sau suspensie orală 700 mg (1 comprimat sau 14 ml suspensie) Suspensia orală trebuie administrată pe nemâncate	Capsule sau soluție 100 mg
6-17 ani	≥ 39 kg	Comprimate filmate sau suspensie orală 700 mg (1 comprimat sau 14 ml suspensie) Suspensia orală trebuie administrată cu alimente	Capsule sau soluție 100 mg
	33-38 kg	Suspensie orală 18 mg/kg (0,36 ml/kg); maximum 700 mg sau 14 ml Suspensia orală trebuie administrată cu alimente	Capsule sau soluție 100 mg
	25-32 kg	Suspensie orală 18 mg/kg (0,36 ml/kg) Suspensia orală trebuie administrată cu alimente	Soluție 3 mg/kg
	<25 kg	Nu există recomandări de dozaj	
<6 ani		Nu se recomandă administrarea	

Vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)

Nu a fost studiată farmacocinetica fosamprenavirului la această categorie de pacienți (vezi pct. 5.2). Din această cauză, nu se pot face recomandări acestei categorii de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh: 5-6) doza recomandată este 700 mg fosamprenavir de două ori pe zi cu 100 mg ritonavir **o dată** pe zi.

Pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh: 7-9) doza recomandată este 450 mg fosamprenavir (adică 9 ml Telzir suspensie orală) de două ori pe zi cu 100 mg ritonavir **o dată** pe zi.

Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh: 10-15): fosamprenavir trebuie administrat cu precauție și într-o doză redusă de 300 mg fosamprenavir de două ori pe zi cu 100 mg ritonavir **o dată** pe zi. Doza ajustată a nu fost evaluată într-un studiu clinic și a fost calculată prin extrapolare (vezi pct. 5.2).

În general, chiar și cu aceste ajustări ale dozelor pentru adulți cu insuficiență hepatică, unii pacienți cu insuficiență hepatică pot avea concentrații plasmatice de amprenavir și/sau ritonavir mai mari sau mai mici decât cele anticipate comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, datorită variabilității crescute de la un pacient la altul (vezi pct. 5.2), de aceea trebuie asigurată monitorizarea atentă a siguranței în utilizare și a răspunsului virologic.

La această categorie de pacienți, suspensia orală **trebuie** administrată **fără** alimente și pe nemâncate.

Nu se pot face recomandări de dozaj pentru copii și adolescenți cu insuficiență hepatică, deoarece în cazul acestor grupe de vârstă nu s-au efectuat studii în acest sens.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la fosamprenavir, amprenavir sau ritonavir sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Telzir nu trebuie administrat concomitent cu medicamente cu indice terapeutic mic, care reprezintă substraturi ale citocromului P450 3A4 (CYP3A4), de exemplu alfluzosin, amiodaronă, astemizol, bepridil, cisapridă, dihidroergotamină, ergotamină, pimoziă, quetiapină, chinidină, terfenadină, midazolam administrat pe cale orală (pentru precauții în cazul administrării pe cale parenterală a midazolamului vezi pct. 4.5), triazolam administrat pe cale orală, sildenafil utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare (pentru utilizarea sildenafilului la pacienții cu disfuncție erectilă, vezi pct. 4.4 și 4.5).

Administrarea concomitentă a medicamentului antipsihotic lurasidonă cu fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) este contraindicată (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu paritaprevir și fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) este contraindicată din cauza creșterii așteptate a expunerii la paritaprevir și a absenței datelor clinice care să evalueze amploarea acestei creșteri (vezi pct. 4.5).

Utilizarea Telzir concomitent cu simvastatină sau lovastatină este contraindicată, ca urmare a concentrațiilor plasmatice crescute de lovastatină și simvastatină care pot crește riscul de miopatie, incluzând rhabdomioliză (vezi pct. 4.5).

Telzir cu ritonavir nu trebuie administrat concomitent cu medicamente cu indice terapeutic mic, a căror metabolizare depinde foarte mult de CYP2D6, de exemplu flecainida și propafenona (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de rifampicină și Telzir asociat cu doze mici de ritonavir este contraindicată (vezi pct. 4.5).

În timpul administrării Telzir nu trebuie utilizate produse pe bază de plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) din cauza riscului de scădere a concentrațiilor plasmatice și de reducere a efectelor clinice ale amprenavirului (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie avertizați că nici Telzir, nici oricare altă terapie antiretrovirală uzuală nu vindecă infecția HIV și că pot să dezvolte în continuare infecții oportuniste și alte complicații ale infecției HIV.

Fosamprenavir conține o grupare sulfonamidă. Nu se cunoaște potențialul de sensibilitate încrucișată între medicamentele din clasa sulfonamide și fosamprenavir. În studiile pivot cu Telzir, la pacienții care au utilizat fosamprenavir cu ritonavir nu s-a evidențiat creșterea riscului de apariție a erupțiilor cutanate la pacienții cu antecedente de alergie la sulfonamide comparativ cu cei fără alergie la sulfonamide. Cu toate acestea, Telzir trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de alergie la sulfonamide.

Telzir suspensie orală conține propil și metil parahidroxibenzoat. Aceste produse pot determina apariția de reacții alergice la anumite persoane. Aceste reacții pot fi întârziate.

Administrarea concomitentă de Telzir 700 mg de două ori pe zi cu ritonavir în doze mai mari de 100 mg de două ori pe zi nu a fost evaluată clinic. Utilizarea dozelor mai mari de ritonavir poate modifica profilul de siguranță al asocierii și, de aceea, nu este recomandată.

Boală hepatică

Telzir în asociere cu ritonavir trebuie utilizat cu precauție și în doze reduse la adulți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu terapie antiretrovirală combinată prezintă un risc crescut de reacții adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul tratamentului antiviral concomitent pentru hepatita B sau C, vă rugăm să citiți și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

Pacienții cu disfuncții hepatice preexistente, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul terapiei antiretrovirale combinate și trebuie monitorizați în conformitate cu recomandările standard de practică medicală. Dacă la acești pacienți există dovezi de agravare a bolii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului.

Medicamente – interacțiuni

Nu se recomandă utilizarea Telzir concomitent cu halofantrină sau lidocaină (pe cale sistemică).

Inhibitori PDE5 utilizați pentru tratamentul disfuncției erectile: Nu se recomandă utilizarea Telzir concomitent cu inhibitori de PDE5 (de exemplu sildenafil, tadalafil, vardenafil) (vezi pct. 4.5). Administrarea concomitentă de Telzir cu doze reduse de ritonavir împreună cu aceste medicamente poate determina creșterea substanțială a concentrațiilor lor plasmatică și provoca evenimente adverse asociate inhibitorilor PDE5, precum hipotensiune arterială, tulburări de vedere și priapism (vezi pct. 4.5). Este de reținut că administrarea concomitentă de Telzir cu doze reduse de ritonavir, împreună cu sildenafil utilizat pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare arteriale este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Se recomandă reducerea dozelor de rifabutină cu cel puțin 75% în cazul administrării alături de Telzir cu ritonavir. Poate fi necesară o reducere suplimentară a dozelor (vezi pct. 4.5).

Deoarece poate exista un risc crescut de creștere a valorilor transaminazelor hepatice și de modificare a nivelelor hormonale în cazul administrării concomitente de fosamprenavir, ritonavir și contraceptive orale, la femeile aflate la vârstă fertilă se recomandă utilizarea de metode de contracepție alternative nehormonale (vezi pct. 4.5).

Nu sunt disponibile date privind administrarea concomitentă de fosamprenavir și ritonavir cu estrogeni și/sau progestative când se folosesc ca terapii hormonale de substituție. Nu s-a stabilit eficacitatea și siguranța administrării acestor terapii concomitent cu fosamprenavir și ritonavir.

Anticonvulsivantele (carbamazepină, fenobarbital) trebuie utilizate cu precauție. Telzir poate avea o eficacitate scăzută datorită scăderii concentrațiilor plasmatice de amprenavir la pacienții care utilizează concomitent aceste medicamente (vezi pct. 4.5).

Se recomandă monitorizarea concentrațiilor terapeutice ale medicamentelor imunosupresoare (ciclosporină, tacrolimus, rapamicină) în cazul administrării concomitente cu Telzir (vezi pct. 4.5).

Se recomandă monitorizarea concentrațiilor terapeutice ale antidepressivelor triciclice (de exemplu desipramină și nortriptilină) în cazul administrării concomitente cu Telzir (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării concomitente de warfarină sau alte anticoagulate orale și Telzir, se recomandă o monitorizare mai frecventă a INR-ului (International Normalised Ratio) (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Telzir cu ritonavir și fluticazonă sau alți glucocorticoizi care sunt metabolizați de către CYP3A4 decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul apariției unor efecte corticosteroidice sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresia corticosuprarenalei (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de fosamprenavir/ritonavir cu alte antineoplazice metabolizate pe calea CYP3A (de exemplu dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastină și everolimus) poate crește concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente, crescând riscul evenimentelor adverse asociate de obicei cu aceste substanțe active. Consultați informațiile relevante referitoare la produse pentru aceste medicamente (vezi pct. 4.5).

Antivirale cu acțiune directă (AAD) împotriva virusului hepatitic C (VHC): În cazul administrării de medicamente cu acțiune directă (AAD) împotriva virusului hepatitic C, care sunt metabolizate pe calea CYP3A4 sau sunt inductori/inhibitori ai CYP3A4, concomitent cu fosamprenavir/ritonavir, este de așteptat să apară modificarea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor din cauza inhibării sau inducției activității enzimactice a CYP3A4 (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Erupții cutanate tranzitorii/reacții cutanate

Majoritatea pacienților cu erupții cutanate ușoare sau moderate pot continua tratamentul cu Telzir. Tratamentul adecvat cu antihistaminice (de exemplu cetirizină dihidroclorid) poate reduce pruritul și grăbi vindecarea erupției. La mai puțin de 1% dintre pacienții incluși în programul de dezvoltare clinică s-au raportat reacții cutanate severe și care pun viața în pericol, incluzând sindrom Stevens-Johnson. Administrarea Telzir trebuie oprită definitiv în cazul erupțiilor severe sau al celor cu intensitate moderată însoțite de simptome sistemice sau de afectare a mucoasei (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu hemofilie

La pacienții cu hemofilie tip A și B tratați cu inhibitori de protează (Ips), s-a raportat creșterea frecvenței hemoragiilor, inclusiv hematoame cutanate spontane și hemartroze. La unii pacienți a fost necesară administrarea de factor VIII. La peste jumătate din cazurile raportate, în cazul întreruperii prealabile a tratamentului cu inhibitori de protează, acesta a fost continuat sau reluat. S-a stabilit o legătură cauzală, deși mecanismul de acțiune nu este încă elucidat. De aceea, pacienții hemofilici trebuie informați despre posibilitatea creșterii frecvenței hemoragiilor.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale, a concentrației lipidelor plasmatice și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu

stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutatei corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apare o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportuniști reziduali sau asimptomatici care să determine afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții s-au observat în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple semnificative sunt retinita cu citomegalovirus, infecțiile generalizate și/sau localizate cu micobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis carinii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratament, dacă acest lucru este necesar. Boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) au fost de asemenea raportate în cadrul sindromului de reactivare imună; oricum timpul de debut raportat este foarte variabil și poate apărea la câteva luni de la inițierea tratamentului.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În cazul administrării concomitente de fosamprenavir și ritonavir, profilul de interacțiuni medicamentoase metabolice al ritonavirului poate fi predominant, deoarece ritonavirul este un inhibitor mai potent al CYP3A4. De aceea, înainte de inițierea terapiei cu Telzir și ritonavir trebuie citite informațiile complete de prescriere pentru ritonavir. De asemenea, ritonavirul inhibă și CYP2D6, dar într-o proporție mai mică decât pe CYP3A4. Ritonavirul induce CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 și glucuronozil transferaza.

În plus, atât amprenavirul, metabolitul activ al fosamprenavirului, cât și ritonavirul sunt metabolizați în principal la nivelul ficatului prin intermediul CYP3A4. De aceea, medicamentele care utilizează aceeași cale metabolică sau influențează activitatea CYP3A4 pot modifica farmacocinetica amprenavirului și ritonavirului. În mod similar, administrarea fosamprenavirului și ritonavirului pot modifica farmacocinetica altor medicamente care utilizează această cale metabolică.

Au fost efectuate studii de interacțiune numai la adulți.

Dacă nu se fac alte precizări, studiile prezentate mai jos au fost realizate cu doza recomandată de fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg de două ori pe zi) și interacțiunile au fost analizate în condiții de echilibru, medicamentele fiind administrate între 10 și 21 de zile.

Medicamente clasificate după aria terapeutică	Interacțiuni Valoarea medie geometrică a modificării (%) (Mecanism posibil)	Recomandări privind administrarea concomitentă
MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE		

<i>Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei:</i>		
Efavirenz 600 mg o dată pe zi	Nu s-a observat nicio interacțiune semnificativă clinic	Nu este necesară o ajustare a dozelor.
Nevirapină 200 mg de două ori pe zi	Nu s-a observat nicio interacțiune semnificativă clinic	Nu este necesară o ajustare a dozelor.
Etravirină (Studiu efectuat la 8 pacienți)	Amprenavir ASC $\uparrow$ 69% Amprenavir $C_{\min}$ $\uparrow$ 77% Amprenavir $C_{\max}$ $\uparrow$ 62% Etravirină ASC $\leftrightarrow^a$ Etravirină $C_{\min}$ $\leftrightarrow^a$ Etravirină $C_{\max}$ $\leftrightarrow^a$ ^a Comparatie bazată pe rezultatele precedente.	Pentru Telzir poate fi necesară reducerea dozei (folosind suspensie orală)
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai revers transcriptazei:</i>		
Abacavir Lamivudină Zidovudină Studii efectuate utilizând amprenavir. Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu fosamprenavir/ritonavir.	Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative clinic.	Nu este necesară o ajustare a dozelor.
Didanozină comprimate masticabile Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative clinic.	Nu se consideră necesară spațierea sau ajustarea dozelor (vezi capitolul Antiacide).
Didanozină capsule gastrorezistente Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative clinic.	Nu este necesară o ajustare a dozelor.
Tenofovir disoproxil 245 mg o dată pe zi	Nu s-a observat nicio interacțiune semnificativă	Nu este necesară o ajustare a dozelor.

	clinic.	
--	---------	--

<i>Inhibitori de protează:</i> Conform ghidurilor actuale de tratament, terapia duală cu inhibitori de protează nu este în general recomandată.		
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg de două ori pe zi	Lopinavir: C_{max} ↑ 30% Lopinavir: ASC ↑ 37% Lopinavir: C_{min} ↑ 52% Amprenavir: C_{max} ↓ 58% Amprenavir: ASC ↓ 63% Amprenavir: C_{min} ↓ 65% Lopinavir: C_{max} ↔* Lopinavir: ASC ↔* Lopinavir: C_{min} ↔* * comparat cu lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg de două ori pe zi	Administrarea concomitentă nu este recomandată.
Lopinavir / ritonavir 533 mg/133 mg de două ori pe zi (Telzir 1400 mg de două ori pe zi)	Amprenavir: C_{max} ↓ 13%* Amprenavir: ASC ↓ 26%* Amprenavir: C_{min} ↓ 42 %* * comparat cu fosamprenavir / ritonavir 700 mg/100 mg de două ori pe zi (Inducție/Inhibare mixtă a CYP3A4, inducție a gp P)	
Indinavir Saquinavir Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.		Nu se pot face recomandări privind dozele.

Atazanavir 300 mg o dată pe zi	Atazanavir: $C_{max} \downarrow 24\%^*$ Atazanavir: $ASC \downarrow 22\%^*$ Atazanavir: $C_{min} \leftrightarrow^*$ *comparat cu atazanavir/ ritonavir 300 mg/ 100 mg o dată pe zi Amprenavir: $C_{max} \leftrightarrow$ Amprenavir: $ASC \leftrightarrow$ Amprenavir: $C_{min} \leftrightarrow$	Nu este necesară o ajustare a dozelor.
Inhibitori de integrază		
Raltegravir 400 mg de două ori pe zi	<u>În condiții de repaus alimentar</u> Amprenavir: $C_{max} \downarrow 14\% (-36\%; +15\%)$ $ASC \downarrow 16\% (-36\%; +8\%)$ $C_{min} \downarrow 19\% (-42\%; +13\%)$ Raltegravir: $C_{max} \downarrow 51\% (-75\%; -3\%)$ $ASC \downarrow 55\% (-76\%; -16\%)$ $C_{min} \downarrow 36\% (-57\%; -3\%)$ <u>După ingestia de alimente</u> Amprenavir: $C_{max} \downarrow 25\% (-41\%; -4\%)$ $ASC \downarrow 25\% (-42\%; -3\%)$ $C_{min} \downarrow 33\% (-50\%; -10\%)$ Raltegravir: $C_{max} \downarrow 56\% (-70\%; -34\%)$ $ASC \downarrow 54\% (-66\%; -37\%)$ $C_{min} \downarrow 54\% (-74\%; -18\%)$	Administrarea concomitentă nu este recomandată. Reducerea semnificativă a expunerii și a C_{min} observate atât în cazul amprenavirului cât și al raltegravirului (în special după ingestia de alimente), pot conduce la eșec virusologic la pacienți.
Dolutegravir 50 mg o dată pe zi	<u>Dolutegravir</u> $C_{max} \downarrow 24\%$ $ASC \downarrow 35\%$ $C_{\tau} \downarrow 49\%$ Amprenavir: $C_{max} \leftrightarrow$ Amprenavir: $ASC \leftrightarrow$ Amprenavir: $C_{min} \leftrightarrow$	Pe baza datelor clinice obținute pentru relația expunere - răspuns, nu se recomandă ajustarea dozelor de fosamprenavir sau dolutegravir. Este necesară prudență și se recomandă monitorizare atentă când această combinație este administrată la pacienți cu rezistență la inhibitori de integrază.
Antagoniști ai receptorilor CCR5		

Maraviroc 300 mg de două ori pe zi	Maraviroc: $ASC_{12} \uparrow 2,49$ Maraviroc: $C_{max} \uparrow 1,52$ Maraviroc: $C_{12} \uparrow 4,74$ Amprenavir: $ASC_{12} \downarrow 0,65$ Amprenavir: $C_{max} \downarrow 0,66$ Amprenavir: $C_{12} \downarrow 0,64$ Ritonavir $ASC_{12} \downarrow 0,66$ Ritonavir $C_{max} \downarrow 0,61$ Ritonavir $C_{12} \leftrightarrow 0,86$	Administrarea concomitentă nu este recomandată. Reducerea semnificativă a C_{min} de amprenavir observate, poate conduce la eșec virusologic la pacienți.
<i>Medicamente anti-virus hepatitic C</i>		
Simeprevir Daclatasvir	Nu au fost studiate. Rezultate din studii cu alți inhibitori de protează HIV și simeprevir sau daclatasvir sugerează că administrarea concomitentă cu fosamprenavir/ritonavir poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de simeprevir sau daclatasvir din cauza inhibării activității enzimatice a CYP3A4.	Nu este recomandată.
Paritaprevir (formulare combinată cu ritonavir și ombitasvir și administrat concomitent cu dasabuvir)	Nu au fost studiate. Rezultate din studii cu alți inhibitori de protează HIV și paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir sugerează că administrarea concomitentă a fosamprenavir/ritonavir cu paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de paritaprevir din cauza inhibării activității enzimatice a CYP3A4 și a dozei mai mari de ritonavir.	Contraindicat (vezi pct. 4.3).

ANTIARITMICE		
Amiodaronă Bepriidil Chinidină Flecainidă Propafenonă	Amiodaronă: $\uparrow$ așteptată Bepriidil: $\uparrow$ așteptată Chinidină: $\uparrow$ așteptată (Inhibare a CYP3A4 determinată de către fosamprenavir/ritonavir) Flecainidă: $\uparrow$ așteptată Propafenonă: $\uparrow$ așteptată	Contraindicată (vezi pct. 4.3). Prezintă potențial de reacții adverse grave și/sau care pun în pericol viața, de exemplu aritmii cardiace.

	(Inhibare a CYP2D6 determinată de ritonavir)	
DERIVAȚI DIN ERGOT		
Dihidroergotamină Ergotamină Ergonovină Metilergonovină	Dihidroergotamină: ↑ așteptată Ergonovină: ↑ așteptată Ergotamină: ↑ așteptată Metilergonovină: ↑ așteptată (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Contraindicată (vezi pct. 4.3). Prezintă potențial de reacții adverse grave și/sau care pun în pericol viața, de exemplu toxicitatea ergotică acută caracterizată prin vasospasm periferic însoțit de ischemie la nivelul extremităților și a altor țesuturi.
PROKINETICE		
Cisapridă	Cisapridă: ↑ anticipată (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Contraindicată (vezi pct. 4.3). Prezintă potențial de reacții adverse grave și/sau care pun în pericol viața, de exemplu aritmii cardiace.
ANTIISTAMINICE (ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR HISTAMINERGICI H1)		
Astemizol Terfenadină	Astemizol: ↑ așteptată Terfenadină: ↑ așteptată (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Contraindicată (vezi pct. 4.3). Prezintă potențial de reacții adverse grave și/sau care pun în pericol viața, de exemplu aritmii cardiace.
NEUROLEPTICE		
Pimozidă	Pimozidă: ↑ așteptată (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Contraindicată (vezi pct. 4.3). Prezintă potențial de reacții adverse grave și/sau care pun în pericol viața, de exemplu aritmii cardiace.
ANTIPSIHOTICE		
Quetiapină	Ca urmare a inhibării CYP3A4 determinată de Telzir, este așteptată creșterea concentrației de quetiapină.	Administrarea concomitentă de Telzir și quetiapină este contraindicată deoarece poate crește toxicitatea asociată quetiapinei. Creșterea concentrației plasmatice de quetiapină poate duce la comă.
Lurasidonă Nu există studii privind interacțiunile cu medicamentele (FPV/RTV)	Lurasidonă: ↑ așteptată (Inhibare a CYP3A4)	Administrarea concomitentă de fosamprenavir/ritonavir cu lurasidonă este contraindicată deoarece prezintă potențial de reacții adverse grave și/sau care pun în pericol viața legate de lurasidonă (vezi pct. 4.3)

ANTIINFECȚIOASE*Antibacteriene:*

Claritromicină Studii efectuate utilizând amprenavir. Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu fosamprenavir/ritonavir.	Claritromicină: ↑ moderată așteptată (Inhibare a CYP3A4)	Se va utiliza cu precauție.
Eritromicină Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Eritromicină: ↑ așteptată (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Se va utiliza cu precauție.

Antimicobacteriene:

Rifabutină 150 mg la două zile	Rifabutină: C_{max} ↓ 14%* Rifabutină: ASC(0-48) ↔* 25-O-dezacetilrifabutină: C_{max} ↑ de 6 ori* 25-O-dezacetilrifabutină: ASC(0-48) ↑ de 11 ori* *comparată cu rifabutină 300 mg o dată pe zi Expunere amprenavir neschimbată, comparând cu rezultatele precedente (Inducție/Inhibare mixtă a CYP3A4)	Creșterea concentrației de 25-O-dezacetilrifabutină (metabolit activ) ar putea duce la o creștere a evenimentelor adverse determinate de rifabutină, în special a uveitei. Se recomandă o reducere cu 75% a dozei standard de rifabutină (adică 150 mg la două zile). Poate fi necesară reducerea suplimentară a dozelor (vezi pct. 4.4).
Rifampicină 600mg o dată pe zi (Amprenavir fără ritonavir) Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu fosamprenavir/ritonavir.	Amprenavir: ASC ↓ 82% Este anticipată o ↓ semnificativă a concentrației de amprenavir (Inducție a CYP3A4 determinată de rifampicină)	Contraindicată (vezi pct. 4.3). Scăderea ASC a amprenavir poate duce la ineficiență virologică și la dezvoltarea rezistenței. În cursul încercărilor de a depăși expunerea redusă prin creșterea dozelor altor inhibitori de protează cu ritonavir, au fost observate reacții hepatice cu frecvență mare.

Antifungice:

Ketoconazol 200 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	Ketoconazol: C_{max} ↑ 25% Ketoconazol: ASC ↑ de 2,69 ori. Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: ASC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔	Nu se recomandă doze mari (> 200 mg pe zi) de ketoconazol sau itraconazol.
Itraconazol Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Itraconazol: ↑ așteptată (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	

ANTIACIDE, ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR HISTAMINERGICI H_2 ȘI INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI

Doză unică de 30 ml suspensie antiacidă (echivalentă cu 3,6 grame hidroxid de aluminiu și 1,8 grame hidroxid de magneziu) (Telzir 1400 mg doză unică)	Amprenavir: C_{max} ↓ 35% Amprenavir: ASC ↓ 18% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔	Nu sunt necesare ajustări ale dozelor în cazul administrării de antiacide, de inhibitori de pompă de protoni sau de antagoniști ai receptorilor histaminergici H_2 .
Ranitidină 300 mg doză unică (Telzir 1400 mg doză unică)	Amprenavir: C_{max} ↓ 51% Amprenavir: ASC ↓ 30% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔	
Esomeprazol 20 mg o dată pe zi	Amprenavir C_{max} ↔ Amprenavir ASC ↔ Amprenavir C_{min} (C_{12h}) ↔ (Creștere a pH-ului gastric)	

ANTICONVULSIVANTE

Fenitoină 300 mg o dată pe zi	Fenitoină: C_{max} ↓ 20% Fenitoină: ASC ↓ 22% Fenitoină: C_{min} ↓ 29% Inducție slabă a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: ASC ↑ 20% Amprenavir: C_{min} ↑ 19%	Este recomandată monitorizarea concentrației plasmatice a fenitoină și mărirea dozei, dacă este necesar.
---	---	--

Fenobarbital Carbamazepină Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Amprenavir: ↓ așteptată (Inducție slabă a CYP3A4)	Se va utiliza cu precauție. (vezi pct. 4.4).
Lidocaină (pe cale sistemică) Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Lidocaină: ↑ așteptată (Inhibiție a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Nu este recomandată utilizarea concomitentă. Poate determina reacții adverse grave (vezi pct. 4.4).
Halofantrină Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Halofantrină: ↑ așteptată (Inhibiție a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Nu este recomandată utilizarea concomitentă. Poate determina reacții adverse grave (vezi pct. 4.4).
INHIBITORI AI PDE5		
Sildenafil Vardenafil Tadalafil Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Inhibitori ai PDE5: ↑ așteptată (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Nu este recomandată utilizarea concomitentă. Ar putea duce la creșterea frecvenței evenimentelor adverse asociate cu inhibitorii PDE5, inclusiv hipotensiune arterială, tulburări vizuale și priapism (a se vedea informațiile privind prescrierea inhibitorilor PDE5). Pacienții care utilizează inhibitori PDE5 în asociere cu Telzir/ritonavir trebuie atenționați cu privire la aceste posibile reacții adverse (vezi pct. 4.4). Este de reținut că administrarea concomitentă de Telzir cu doze reduse de ritonavir împreună cu sildenafil utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare este contraindicată (vezi pct. 4.3).
STEROZI INHALATORI/NAZALI		
Propionat de fluticazonă 50 µg intranasal de 4 ori pe zi timp de 7 zile (Ritonavir 100 mg capsule de	Propionat de fluticazonă: ↑ Concentrațiile cortizolului endogen: ↓ 86 %.	Nu se recomandă administrarea concomitentă decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul de efecte

de 2 ori pe zi timp de 7 zile)	Efectele expunerii sistemice mari la fluticazonă asupra concentrațiilor plasmatice de ritonavir sunt necunoscute. Sunt de așteptat efecte de intensitate și mai mare în cazul inhalării de propionat de fluticazonă. (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	corticosteroide sistemice (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare o reducere a dozei de glucocorticoizi cu monitorizarea atentă a efectelor locale și sistemice sau o trecere la un glucocorticoid care nu reprezintă un substrat pentru CYP3A4 (de exemplu beclometazona). În cazul întreruperii tratamentului cu glucocorticoizi, este posibil ca reducerea progresivă a dozelor să necesite o perioadă mai îndelungată de timp (vezi pct. 4.4).
ANTAGONIST AI RECEPTORILOR ALFA₁-ADRENERGICI		
Alfuzosin	Potențial pentru concentrații plasmatice crescute de alfuzosin, care pot determina hipotensiune arterială. Mecanismul de interacțiune este inhibarea CYP3A4 de către fosamprenavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de TELZIR/ritonavir în asociere cu alfuzosin este contraindicată (vezi pct.4.3).

PRODUSE DIN PLANTE		
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenavir ↓ anticipată (Inducție a CYP3A4 datorată plantei sunătoare)	Produsele din plante în compoziția cărora intră sunătoarea nu se vor administra concomitent cu Telzir (vezi pct.4.3). Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, se vor verifica concentrațiile de amprenavir și de ritonavir și ARN-ul HIV și se va înceta administrarea de sunătoare. Concentrațiile de amprenavir și de ritonavir pot crește în momentul întreruperii administrării de sunătoare. Efectul inductor poate persista cel puțin 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu sunătoare.
INHIBITORII DE HMG-COA REDUCTAZĂ		
Lovastatină	Lovastatină: ↑ anticipată	Contraindicată (vezi pct.

Simvastatină Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Simvastatină: ↑ anticipată (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	4.3). Concentrațiile crescute de inhibitori ai HMG-CoA reductazei pot provoca miopatie, inclusiv rabdomioliză. Se recomandă utilizarea de pravastatină sau fluvastatină deoarece metabolizarea lor nu depinde de CYP3A4 și nu sunt anticipate interacțiuni cu inhibitorii de protează.
Atorvastatină 10 mg o dată pe zi timp de 4 zile	Atorvastatină: C_{max} ↑ 184% Atorvastatină: ASC ↑ 153% Atorvastatină: C_{min} ↑ 73% Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: ASC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔ (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Trebuie administrate doze de atorvastatină care să nu depășească 20 mg pe zi, cu monitorizarea atentă a toxicității atorvastatinei.

IMUNOSUPRESOARE

Ciclosporină Rapamicină Tacrolimus Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Ciclosporină: ↑ anticipată Rapamicină: ↑ anticipată Tacrolimus: ↑ anticipată (Inhibiție a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Se recomandă monitorizarea frecventă a concentrațiilor terapeutice de imunosupresoare până la atingerea concentrațiilor plasmatice stabile (vezi pct. 4.4).
---	---	---

BENZODIAZEPINE

Midazolam Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Midazolam: ↑ anticipată (de 3-4 ori pentru midazolam administrat parenteral) Pe baza datelor obținute pentru alți inhibitori de protează, concentrațiile plasmatice ale midazolamului se așteaptă să fie semnificativ mai mari, când midazolamul este administrat pe cale orală. (Inhibare a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Telzir/ritonavir nu trebuie administrat concomitent cu midazolam administrat pe cale orală (vezi pct. 4.3), fiind necesară precauție în cazul asocierii cu midazolam administrat parenteral. Dacă Telzir/ritonavir este administrat concomitent cu midazolam administrat pe cale parenterală, această administrare trebuie făcută într-o unitate de terapie intensivă (UTI) sau o unitate similară care asigură o atentă monitorizare clinică și o abordare medicală adecvată
--	---	--

		în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozelor de midazolam, în special dacă se administrează mai mult de o singură doză de midazolam.
ANTIDEPRESIVE TRICICLICE		
Desipramină Nortriptilină Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Antidepresive triciclice: ↑ anticipată (Inhibare slabă a CYP2D6 datorată ritonavir)	Este recomandată monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse ale antidepresivelor triciclice (vezi pct. 4.4).
OPIOIDE		
Metadonă ≤ 200 mg o dată pe zi	(R-) metadonă: C _{max} ↓ 21% (R-) metadonă: ASC ↓ 18% (Inducție a CYP determinată de fosamprenavir/ritonavir)	Scăderea (R-) metadonei (enantiomerul activ) nu se așteaptă să fie semnificativă clinic. Ca măsură de precauție, pacienții trebuie monitorizați pentru semne ale sindromului de abinență.
ANTICOAGULANTE ORALE		
Warfarină Alte anticoagulante orale Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase.	Posibilă ↓ sau ↑ a efectului antitrombotic. (Inducție și/sau inhibare a CYP2C9 datorată ritonavir)	Se recomandă o monitorizare mai frecventă a INR-ului (International Normalised Ratio) (vezi pct. 4.4).
CONTRACEPTIVE ORALE		
Etinil estradiol 0,035 mg/noretisteronă 0,5 mg o dată pe zi	Etinil estradiol: C _{max} ↓ 28% Etinil estradiol: ASC ↓ 37% Noretisteronă: C _{max} ↓ 38% Noretisteronă: ASC ↓ 34% Noretisteronă: C _{min} ↓ 26 (Inducție a CYP3A4 determinată de fosamprenavir/ritonavir) Amprenavir: C _{max} ↔* Amprenavir: ASC ↔* Amprenavir: C _{min} ↔* * comparativ cu datele precedente	Se recomandă utilizarea de metode contraceptive alternative ne hormonale la femeile aflate la vârstă fertilă (vezi pct. 4.4).

	Ritonavir: $C_{\max}$ ↑ 63%* Ritonavir: ASC ↑ 45%* * comparativ cu datele precedente Creșteri semnificative clinic ale transaminazelor hepatice au fost înregistrate pentru anumiți subiecți.	
INHIBITORII SELECTIVI AI RECAPTĂRII SEROTONINEI (ISRS)		
Paroxetină 20 mg o dată pe zi	Paroxetină: $C_{\max}$ ↓ 51% Paroxetină: ASC ↓ 55% Amprenavir: $C_{\max}$ ↔* Amprenavir: ASC ↔* Amprenavir: $C_{\min}$ ↔* * comparativ cu datele precedente Mecanism necunoscut.	Abordarea recomandată este stabilirea treptată a dozei de paroxetină pe baza evaluării clinice a răspunsului antidepressiv. La pacienții ce utilizează doze stabile de paroxetină și care încep tratamentul cu Tezir și ritonavir trebuie monitorizat răspunsul antidepressiv.
MEDICAMENTE ANTINEOPLASTICE METABOLIZATE DE CYP3A		
Exemple de medicamente antineoplastice: dasatinib nilotinib ibrutinib vinblastină everolimus Nu există studii privind interacțiunile cu medicamentele (FPV/RTV)	dasatinib: ↑ așteptată nilotinib: ↑ așteptată ibrutinib: ↑ așteptată vinblastină: ↑ așteptată everolimus: ↑ așteptată (inhibare a CYP3A4)	Atunci când medicamentele antineoplastice metabolizate pe calea CYP3A sunt administrate concomitent cu fosamprenavir/ritonavir, concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente antineoplastice pot fi crescute sau ar putea crește riscul evenimentelor adverse asociate de obicei cu aceste medicamente antineoplastice. În cazul administrării concomitente cu medicamente antineoplastice metabolizate pe calea CYP3A, vă rugăm să consultați informațiile relevante despre aceste medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Ca regulă generală, când se decide să se utilizeze medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV la gravide și, prin urmare, pentru reducerea riscului de transmitere verticală a

virusului HIV la nou-născut, trebuie să se țină cont de datele obținute din studiile la animale (vezi pct. 5.3) și de experiența clinică la gravide.

Există experiență clinică limitată (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini) provenită din utilizarea fosamprenavir la femeile gravide. S-a demonstrat existența transferului placentar al amprenavir la om.

În studiile la animale, la o expunere plasmatică sistemică (ASC) la amprenavir mai scăzut decât expunerea terapeutică la pacienții tratați cu Telzir, s-a observat o oarecare toxicitate asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3). Ținând cont de expunerea redusă din studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, nu a fost stabilită complet toxicitatea potențială asupra dezvoltării în cazul Telzir.

Telzir trebuie folosit în timpul sarcinii doar dacă beneficiile potențiale justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

În laptele de șobolan s-au identificat compuși având legătură cu amprenavirul, dar nu se cunoaște dacă amprenavirul este excretat în laptele uman. Puii de șobolan expuși pre și postnatal la amprenavir și fosamprenavir au prezentat semne de toxicitate asupra dezvoltării (vezi pct. 5.3).

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul fosamprenavir asupra fertilității la om. La șobolan, nu s-a constatat niciun efect major asupra fertilității sau capacității de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectul administrării Telzir în asociere cu ritonavir asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Trebuie avut în vedere profilul de reacții adverse al Telzir când se analizează capacitatea pacientului de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Trebuie menționat faptul că administrarea de Telzir suspensie orală nu a fost evaluată clinic la adulți, iar profilul reacțiilor adverse prezentat în continuare se bazează pe experiența cu Telzir comprimate filmate, la pacienții adulți.

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de reacții adverse a fost similar în toate studiile efectuate la pacienți adulți incluzând pacienți netratați anterior cu antiretrovirale (APV30002, ESS100732) și tratați anterior cu inhibitori de protează (administrare de două ori pe zi, APV30003). Aceasta se bazează pe datele de siguranță provenite de la un total de 864 de pacienți expuși la fosamprenavir/ritonavir în cadrul acestor trei studii.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate (>5% din subiecții adulți tratați) la terapia combinată fosamprenavir/ritonavir au fost tulburările gastro-intestinale (greață, diaree, dureri abdominale și vărsături) și cefaleea. Majoritatea reacțiilor adverse asociate terapiilor combinate fosamprenavir/ritonavir au fost ușoare până la moderate ca severitate, cu debut precoce și rareori au limitat tratamentul.

Reacții adverse mai grave cum ar fi erupții cutanate grave și creșteri ale valorilor transaminazelor hepatice au fost de asemenea raportate (*conform paragrafului Descrierea reacțiilor adverse selectate*).

Rezumatul reacțiilor adverse, sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Categoriile de frecvență utilizate sunt: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), sau cu frecvență necunoscută.

Categoriile de frecvență pentru reacțiile de mai jos se bazează pe datele obținute din studiile clinice și din perioada de după punerea pe piață.

Majoritatea reacțiilor adverse de mai jos provin din trei studii clinice la adulți, care au inclus un număr mare de pacienți, în cadrul cărora evenimentele adverse au avut cel puțin intensitate moderată (de grad 2 sau mai mare), fiind incluse cele care au apărut la cel puțin 1% dintre pacienți și care au fost raportate de investigatori ca fiind atribuibile medicamentelor utilizate în aceste studii.

Aparat, sistem	Reacție adversă	Frecvență
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cefalee, amețeli, parestezie facială	Frecvente
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Diaree	Foarte frecvente
	Scaune moi, greață, vărsături, dureri abdominale	Frecvente
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Sindrom Stevens Johnson	Rare
	Angioedem	Mai puțin frecvente
	Erupții cutanate(vezi textul de mai jos “Erupții cutanate/reacții cutanate”)	Frecvente
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Fatigabilitate	Frecvente
<i>Investigații diagnostice</i>	Creșteri ale colesterolului în sânge	Foarte frecvente
	Creșteri ale trigliceridelor în sânge	Frecvente
	Creșteri ale alaninaminotransferazei	Frecvente
	Creșteri ale aspartataminotransferazei	Frecvente
	Creșteri ale lipazei	Frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Erupții cutanate tranzitorii/reacții cutanate: în timpul tratamentului pot apărea erupții cutanate eritematoase sau maculopapulare, însoțite sau nu de prurit. Erupțiile cutanate tranzitorii se remit de regulă spontan, fără a fi necesară întreruperea tratamentului cu fosamprenavir și ritonavir.

Cazurile severe de erupții cutanate tranzitorii care pun viața în pericol, inclusiv sindrom Stevens-Johnson, sunt rare. Tratamentul cu fosamprenavir și ritonavir trebuie oprit definitiv în cazul unei erupții cutanate severe sau în cazul unei erupții cutanate de intensitate mică sau moderată asociată cu semne sistemice sau cu afectare a mucoasei (vezi pct. 4.4).

Modificări ale analizelor de laborator: anomaliile de laborator (de grad 3 sau 4) având legătură potențială cu tratamentul cu fosamprenavir și ritonavir și raportate la peste 1% dintre pacienții adulți au inclus: creșterea ALT (*frecvent*), AST (*frecvent*), a lipazei plasmatice (*frecvent*) și a trigliceridelor (*frecvent*).

Parametri metabolici: în timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutății corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatice și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Rabdomioliză: în timpul utilizării de inhibitori de protează, și mai ales în asociere cu analogi nucleozidici, s-au raportat creșteri ale CPK, mialgii, miozită și, rareori, rabdomioliză.

Sindromul de reactivare imună: la pacienții infectați cu HIV cu deficit imun sever în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. Boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) au fost de asemenea raportate în cadrul sindromului de reactivare imună; oricum timpul de debut raportat este foarte variabil și aceste evenimente pot apare la câteva luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză: au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la TARC. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți / alte grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți: profilul reacțiilor adverse la copii și adolescenți se bazează pe date privind siguranța, provenite din două studii (APV29005 date la Săptămâna 24 și APV20003 date la Săptămâna 168 [date finale]) în cadrul cărora la 158 pacienți infectați cu HIV-1, cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, tratați anterior cu inhibitori de revers transcriptază, li s-a administrat fosamprenavir cu ritonavir (vezi pct. 5.1 pentru informații cu privire la schema de dozaj aplicată pentru fiecare grup de vârstă). 79 % dintre pacienți au fost expuși pe o durată mai mare de 48 săptămâni.

Profilul de siguranță observat la acești 158 copii și adolescenți a fost, în general, similar cu cel observat la adulți. Vărsăturile au fost înregistrate mai frecvent în rândul pacienților copii și adolescenți. Reacțiile adverse având legătură cu medicamentele administrate au fost mai frecvent observate în APV20003 (57%), în care pacienții au fost tratați cu fosamprenavir / ritonavir o dată pe zi, comparativ cu studiul APV29005 (33%), în care pacienții au fost tratați cu fosamprenavir / ritonavir de două ori pe zi.

Nu au fost identificate noi date de siguranță în urma analizei datelor de la săptămâna 48 din cadrul studiilor APV29005 sau APV20002, în cadrul cărora la 54 subiecți cu vârste cuprinse între 4 săptămâni până la <2 ani, tratați anterior cu inhibitori de revers transcriptază, li s-a administrat de două ori pe zi fosamprenavir / ritonavir și la 5 subiecți li s-a administrat doar doze simple de fosamprenavir cu sau fără ritonavir.

Pacienți cu hemofilie: la pacienții cu hemofilie tratați cu inhibitori de protează au existat raportări ale creșterii frecvenței hemoragiilor spontane (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există antidot cunoscut pentru Telzir. Nu se cunoaște dacă amprenavirul poate fi îndepărtat prin dializă peritoneală sau hemodializă. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru apariția simptomelor de toxicitate (vezi pct. 4.8) și trebuie instituit tratamentul suportiv standard în funcție de caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică : antivirale de uz sistemic, inhibitor de protează, codul ATC : J05AE07

Mecanism de acțiune

Activitatea antivirală a fosamprenavirului observată *in vitro* se datorează prezenței unor urme de amprenavir. Amprenavir este un inhibitor competitiv al proteazei HIV-1. Amprenavirul se fixează la situsul activ al proteazei HIV-1 și astfel previne dezvoltarea precursorilor poliproteinelor gag și gag-pol, ducând la formarea de particule virale neinfecțioase imature.

Administrarea de 700 mg fosamprenavir de două ori pe zi cu 100 mg ritonavir de două ori pe zi determină concentrații plasmatice de amprenavir (date din studiul APV30003 la pacienți tratați anterior cu antiretrovirale) care duc la rapoarte mediane ajustate în funcție de legarea de proteinele plasmatice de C_{min}/CI_{50} și C_{min}/CI_{95} de 21,7 (în intervalul 1,19-240), respectiv 3,21 (în intervalul 0,26-30,0).

Activitatea antivirală in vitro

Activitatea antivirală a amprenavirului *in vitro* a fost evaluată împotriva HIV-1 IIIB pe linii celulare limfoblastice (MT-4, CEM-CCRF, H9) cu infecție atât acută cât și cronică și pe limfocitele din sângele periferic. Concentrația inhibitorie 50% (CI_{50}) a amprenavirului a fost cuprinsă între 0,012 și 0,08 μM în celulele cu infecție acută și a fost de 0,41 μM în cele cu infecție cronică (1 μM = 0,50 $\mu g/ml$). Nu a fost stabilită legătura dintre activitatea *in vitro* a amprenavirului împotriva HIV-1 și inhibarea replicării HIV-1 la om.

Rezistența

In vivo

a) Pacienți cărora nu li s-a administrat anterior IP sau TAR

În dezvoltarea programelor de administrare a amprenavir/fosamprenavir, cu și fără administrare concomitentă de ritonavir, au fost evaluate diferite regimuri terapeutice. În cadrul acestor regimuri, analiza probelor când terapia a eșuat din punct de vedere virusologic a definit patru căi principale de rezistență: V32I+ 147V, 150V, 154L/M și 184V. Mutații suplimentare observate care pot contribui la rezistență au fost: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V și I93L.

Când pacienții adulți cărora nu li s-a administrat anterior TAR au fost tratați cu dozele aprobate curent de fosamprenavir/ritonavir, precum și în cazul administrării altor regimuri cu IP potențatoare, cu ritonavir, mutațiile descrise au fost rareori observate. Șaisprezece din 434 pacienți netratați anterior cu TAR, cărora li s-au administrat fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi în ESS100732 au prezentat eșec terapeutic din punct de vedere virusologic până în săptămâna 48, pentru 14 genotipuri izolate. Trei din 14 tulpini izolate au prezentat mutații rezistente la proteaze. O mutație rezistentă a fost observată la fiecare 3 tulpini izolate: K20K/R, I54I/L, respectiv I93I/L.

Printre cei 81 pacienți cărora nu li s-a administrat anterior IP tratați cu fosamprenavir /ritonavir, 15 pacienți au prezentat eșec terapeutic din punct de vedere virusologic până în săptămâna 48 în APV29005 și până la săptămâna 108 în APV20003. În tulpini izolate de la 2 pacienți au fost observate mutații rezistente la proteaze apărute în urma tratamentului sau asociate APV. Modele de rezistență au fost similare cu cele observate la adulți.

b) Pacienți tratați anterior cu IP

Amprenavir

Următoarele mutații au apărut la pacienții adulți la care terapia a eșuat din punct de vedere virusologic, în studiile la pacienți tratați anterior cu IP, PRO30017 (600 mg amprenavir / 100 mg ritonavir de două ori pe zi în sub-studiul A și B cu 80, respectiv 37 pacienți): 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 și I93L/M.

Fosamprenavir

Următoarele mutații au apărut la pacienții adulți la care terapia a eșuat din punct de vedere virusologic timp de 96 săptămâni, în studiile la pacienți tratați anterior cu IP, APV30003 și extensia sa, APV30005 (700 mg fosamprenavir / 100 mg ritonavir de două ori pe zi: n=107): L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V și L90M.

În studiile la pacienți copii și adolescenți APV20003 și APV29005, 77 pacienți tratați anterior cu IP au fost tratați cu fosamprenavir / ritonavir și 43 pacienți au prezentat eșec terapeutic din punct de vedere virusologic până în săptămâna 48 în APV29005 și până la săptămâna 108 în APV20003. În tulpini izolate de la 1 pacient în APV29005 și de la 6 pacienți în APV20003 au fost observate mutații rezistente la proteaze apărute în urma tratamentului sau asociate APV. Profilele mutaționale au fost similare celor descrise la adulții tratați anterior cu IP și cu fosamprenavir / ritonavir.

Activitatea antivirală în conformitate cu rezistența genotipică și fenotipică

Testarea rezistenței genotipice

Sistemele de interpretare ale genotipului pot fi folosite pentru estimarea activității amprenavir / ritonavir sau fosamprenavir / ritonavir la subiecții cu tulpini selectate rezistente la IP. Algoritmul ANRS AC-11 curent (Iulie 2006) pentru fosamprenavir / ritonavir definește rezistența ca prezența mutațiilor V32I+I47A/V sau I50V sau cel puțin a patru dintre mutațiile: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V și L90M și fiind asociată cu rezistența fenotipică crescută la fosamprenavir cu ritonavir, precum și cu probabilitatea redusă a răspunsului virusologic (rezistența). Concluziile referitoare la relevanța anumitor mutații sau modelelor de mutații fac subiectul modificării cu date suplimentare și se recomandă să fie consultate mereu sistemele de interpretare curente pentru analiza rezultatelor testului de rezistență.

Testarea rezistenței fenotipice

Sistemele de interpretare fenotipică validate clinic pot fi utilizate în asociere cu datele genotipice pentru estimarea activității amprenavir / ritonavir sau fosamprenavir / ritonavir la pacienții cu tulpini

izolate rezistente la IP. Companiile de diagnostic pentru testarea rezistenței au dezvoltat fenotipuri clinice separate pentru FPV/RTV care pot fi utilizate pentru interpretarea rezultatelor testelor de rezistență.

Experiența clinică

Experiența clinică cu fosamprenavir amplificat cu ritonavir se bazează în principal pe două studii deschise, unul efectuat la pacienți netratați anterior cu antiretrovirale (studiul ESS100732), și un studiu la pacienți tratați anterior cu antiretrovirale (studiul APV30003). Amândouă studiile au comparat fosamprenavir/ritonavir cu lopinavir/ritonavir.

Pacienți adulți netratați anterior cu antiretrovirale

Într-un studiu deschis, randomizat (ESS100732 - KLEAN) la pacienți netratați anterior cu antiretrovirale, administrarea concomitentă de fosamprenavir (700 mg) cu doze reduse de ritonavir (100 mg) de două ori pe zi incluzând un comprimat combinat în doză fixă de abacavir / lamivudină (600 mg / 300 mg) o dată pe zi a demonstrat eficacitate comparabilă cu administrarea timp de 48 săptămâni de lopinavir / ritonavir (400 mg / 100 mg) de două ori pe zi în asociere cu abacavir / lamivudină (600 mg / 300 mg o dată pe zi).

S-a demonstrat non-inferioritate între fosamprenavir administrat concomitent cu ritonavir și lopinavir / ritonavir pe baza proporțiilor de pacienți care ating nivelele ARN-ul plasmatic de HIV-1 < 400 copii/ml la 48 săptămâni (obiectiv primar). În timpul de pierdere al răspunsului virusologic (TPRV) analizat pentru populația ITT (E), proporția de pacienți care ating <400 copii/ml a fost de 73 % (315 / 434) în grupul cu fosamprenavir cu ritonavir comparativ cu 71 % (317 / 444) din pacienții cărora li se administrează lopinavir / ritonavir, cu un interval de încredere de 95 % al diferenței de [-4,84%; 7,05%].

Rezultatele privind eficacitatea sunt descrise pe subgrupuri în tabelul de mai jos.

Tabelul 1 Rezultatele privind eficacitatea la 48 de săptămâni în studiul ESS100732 (Pacienți netratați anterior cu antiretrovirale)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg de 2 ori pe zi (nr = 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg de 2 ori pe zi (nr =444)
Populație ITT-E	Procentul de pacienți cu ARN HIV-1 < 400 copii/ml	
Analiza TPRV		
Toți subiecții	72,5 %	71,4%
Valoarea inițială a ARN HIV-1 < 100000 copii/ml	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
Valoarea inițială a ARN HIV-1 > 100000 copii/ml	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Procentul de pacienți cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml	
Toți subiecții	66%	65%
Valoarea inițială a ARN HIV-1 < 100000	67% (n=197)	64% (n=209)

copii/ml		
Valoarea inițială a ARN HIV-1 ≥ 100000 copii/ml	65% (n=237)	66% (n=235)
	Modificarea medie a numărului de celule CD4 față de valoarea inițială (celule/ μ l)	
Analiza observațională ITT-E	176 (n=323)	191 (n=336)

După încheierea perioadei de tratament de 48 de săptămâni, subiecții de la locațiile europene și canadiene ale studiului au fost eligibili pentru a participa la o extindere a studiului până la săptămâna 144 menținând schema de tratament conform randomizării originale. Numai 22% din populația inițială a studiului KLEAN a fost înrolată în studiul extins.

Rezultatele privind eficacitatea sunt descrise în tabelul de mai jos.

Tabelul 2 Rezultatele privind eficacitatea la 96 și 144 de săptămâni în studiul extins ESS100732 (Pacienți netratați anterior cu antiretrovirale)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg de 2 ori pe zi (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg de 2 ori pe zi (n=91)
Populație ITT (Ext) Analiza TPRV	Procentul de pacienți cu ARN HIV-1 < 400 copii/ml	
Săptămâna 96	93%	87%
Săptămâna 144	83%	70%
	Procentul de pacienți cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml	
Săptămâna 96	85%	75%
Săptămâna 144	73%	60%
Analiză observațională ITT (Ext)	Modificarea medie a numărului de celulele CD4 față de valoarea inițială (celule/ μ l)	
Săptămâna 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Săptămâna 144	300 (n=87)	335 (n=66)

Pacienți adulți tratați anterior cu antiretrovirale

Într-un studiu deschis, randomizat (APV30003) la pacienți tratați anterior cu inhibitori de protează, cu eșec virusologic (≤ 2 IP), nu s-a dovedit că asocierea fosamprenavir și ritonavir (700/100 mg de două ori pe zi sau 1400/200 mg o dată pe zi) ar fi non-inferioară față de lopinavir/ritonavir în ceea ce privește supresia virală, măsurată prin media ariei de sub curba concentrației plasmatice minus valoarea inițială (MASCMI) pentru ARN-ul plasmatic de HIV-1 timp de 48 săptămâni (obiectiv

primar). Rezultatele au fost în favoarea lotului cu lopinavir/ritonavir, așa cum reiese din prezentarea detaliată de mai jos.

Toți pacienții din acest studiu au înregistrat eșec terapeutic cu un tratament anterior cu inhibitori de protează (definit ca nivel plasmatic al ARN-ului de HIV-1 care nu a scăzut niciodată sub 1000 copii/ml după cel puțin 12 săptămâni consecutive de terapie, sau supresia inițială a ARN-ului de HIV-1, cu recădere ulterioară ≥ 1000 copii/ml). Cu toate acestea, doar 65% dintre pacienți urmau un tratament cu IP la momentul intrării în studiu.

Populația recrutată s-a constituit în principal din pacienți cu experiență moderată în tratamentul cu antiretroviralele. Duratele mediane de expunere anterioară la INRT au fost de 257 săptămâni pentru pacienții care au utilizat fosamprenavir cu ritonavir de două ori pe zi (79% au utilizat anterior ≥ 3 INRT) și de 210 săptămâni pentru pacienții care au utilizat lopinavir/ritonavir (64% au utilizat anterior ≥ 3 INRT). Duratele mediane de expunere anterioară la inhibitori de protează au fost de 149 de săptămâni pentru pacienții care au utilizat fosamprenavir cu ritonavir de două ori pe zi (49% au utilizat anterior ≥ 2 IP) și 130 săptămâni pentru pacienții care au utilizat lopinavir/ritonavir (40% au utilizat anterior ≥ 2 IP).

În tabelele de mai jos se prezintă MASCMVI ($\log_{10}$ c/ml) în populația ITT (E) (Analiză observațională) după 48 de săptămâni (criteriul final principal de evaluare), precum și alte rezultate privind eficacitatea pe subgrupuri.

Tabelul 3 Rezultatele privind eficacitatea la 48 de săptămâni la populația APV30003 ITT (E) (Pacienți tratați anterior cu antiretrovirale)

	FPV/RTV de 2 ori pe zi (N=107)	LPV/RTV de 2 ori pe zi (N=103)
Analiză observațională MASCMVI	Media (nr)	Media (nr)
Toți pacienții	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000 – 10000 copii/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10000 – 100000 copii/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100000 copii/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV de 2 ori pe zi comparativ cu LPV/RTV de 2 ori pe zi	MASCMVI Diferența medie (ÎI 97,5%)	
Toți pacienții	0,244 (-0,047, 0,536)	
1000 – 10000 copii/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
>10,000 – 100000 copii/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
>100000 copii/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
Analiză observațională MASCMVI	Medie (n)	Medie (n)
Toți pacienții	-1,53 (105)	-1,76 (103)
Număr de celule 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)
SSG la TFO¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Toți pacienții, Analiză² RÎ=E	n (%)	n(%)
% Subiecți cu ARN plasmatic HIV-1 <50 copii/ml	49 (46%)	52 (50%)
% Subiecți cu ARN plasmatic HIV-1 <400 copii/ml	62 (58%)	63 (61%)
Subiecți >1 log₁₀ modificări față de valoarea inițială a ARN plasmatic HIV-1	62 (58%)	71 (69%)
Modificare față de valoarea inițială a numărului de celulele CD4 (celule/μl)	Valoarea medie (n)	Valoarea medie (n)
Toți pacienții	81 (79)	91 (85)

Legendă: ¹SSG la TFO: Scorul de sensibilitate genotipică la tratamentul de fond optimizat. SSG a fost obținut folosind ghidurile ANRS 2007. ²RÎ = E: Analiza recăderii sau întreruperii a tratamentului egal eșecul tratamentului, care este echivalent cu TPRV. FPV / RTV de 2 ori pe zi - Fosamprenavir cu ritonavir de două ori pe zi, LPV / RTV de 2 ori pe zi- Lopinavir / ritonavir de două ori pe zi.

Tabelul 4 MASCMI la 48 de săptămâni determinată prin scorul de sensibilitate genotipică în TFO și rezistența la momentul inițial la FPV / RTV

	MASCMI în săptămâna 48 (n)		
Scorul de sensibilitate genotipică în TFO	Toți subiecții	Sensibilitatea la FPV/RTV < 4 mutații față de scor	Rezistența la FPV/RTV ≥ 4 mutații față de scor
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)
Toți pacienții	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Așa cum arată tabelul de mai sus, numai 16 pacienți au avut un virus cu rezistență la FPV/RTV, conform scorului ANRS. Datele provenite de la acest număr mic de pacienți, analizate ulterior pe subgrupuri SSG trebuie interpretate cu atenție.

Nu sunt disponibile suficiente date pentru a recomanda utilizarea fosamprenavir cu ritonavir la pacienții tratați anterior intensiv.

Adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani

S-a evaluat administrarea de fosamprenavir comprimate și suspensie orală, cu ritonavir, în asociere cu INRT, la copii și adolescenți, netratați, respectiv, tratați anterior cu inhibitori de protează. Beneficiul administrării la această grupă de vârstă a fost dedus, în principal, din studiul APV29005, un studiu deschis, de 48 săptămâni, care evaluează profilul farmacocinetic, siguranța și activitatea antivirală a fosamprenavirului cu ritonavir, administrat de două ori pe zi, la pacienți tratați anterior și la pacienți netratați anterior cu inhibitori de protează HIV-1, cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani. Rezultatele obținute pe parcursul a 48 săptămâni de tratament sunt prezentate mai jos.

Studiul APV29005 a cuprins 30 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani (din care, majoritatea fuseseră tratați cu 18/3 mg/kg fosamprenavir / ritonavir, cu administrare de două ori pe zi, sau primiseră schema de tratament cu comprimate specifică adulților) și 40 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani (din care, majoritatea fuseseră tratați cu schema de tratament cu comprimate specifică adulților).

Tabelul 5 Caracteristici la momentul inițial și Rezultatele privind eficacitatea la 48 de săptămâni la populația APV29005 ITT(E)

	Pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani N=30	Pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani N=40
Caracteristici la momentul inițial		
Status TAR/IP, n (%)		
Pacienți cărora nu li s-a administrat anterior TAR	2 (7)	14 (35)
Pacienți cărora li s-a administrat anterior TAR dar nu și IP	8 (27)	12 (30)
Pacienți cărora li s-a administrat anterior IP	20 (67)	14 (35)
Durata medie a administrării anterioare a TAR, săptămâni		
INRT	386	409
IP	253	209
Media ARN plasmatic HIV-1 log ₁₀ copii/mL	4,6 (n=29)	4,7
>100 000 copii/mL, n (%)	9 (31)	13 (33)
Media celulelor CD4 celule/μl	470	250
Număr de celule CD4 < 350 celule/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Rezultatele privind eficacitatea		
Pacienți cu ARN plasmatic HIV-1 <400 copii/mL, analiză tip snapshot	16 (53%)	25 (63%)
Modificarea medie a numărului de celulele CD4 față de valoarea inițială (celule/μl), analiză observațională	210 (n=21)	140 (n=35)

Aceste date au fost ulterior susținute de către studiul APV20003; totuși, acest studiu a utilizat un regim diferit de tratament, față de cel utilizat în studiul APV29005.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare orală, fosamprenavirul este hidrolizat rapid și aproape complet, cu formare de amprenavir și fosfat anorganic, înainte de a ajunge în circulația sistemică. Conversia fosamprenavirului la amprenavir pare să aibă loc în principal la nivelul epiteliului intestinal.

Proprietățile farmacocinetice ale amprenavirului după administrarea concomitentă de Telzir și ritonavir au fost evaluate la subiecții adulți sănătoși și la pacienți infectați cu HIV și nu s-au observat diferențe semnificative între cele două loturi.

Ambele forme farmaceutice de Telzir, comprimate și suspensie orală, administrate à jeun, au determinat valori echivalente ale ASC_{∞} plasmatice de amprenavir, iar Telzir suspensie orală a determinat o C_{max} plasmatică de amprenavir cu 14% mai mare comparativ cu comprimatele. Cu toate acestea, bioechivalența nu a putut fi demonstrată în cazul administrării suspensiei orale cu alimente. De aceea, la pacienții adulți, Telzir suspensie orală trebuie administrat **fără** alimente și pe nemâncate (vezi pct. 4.2).

Absorbție

După administrarea unei doze unice de fosamprenavir, concentrațiile plasmatice maxime de amprenavir sunt atinse la aproximativ 2 ore de la administrare. Valorile ASC pentru fosamprenavir sunt, în general, sub 1% din cele observate pentru amprenavir. Nu s-a determinat biodisponibilitatea absolută a fosamprenavirului la om.

După administrarea orală de doze multiple echivalente de fosamprenavir și amprenavir, s-au obținut valori ale ASC pentru amprenavir comparabile; cu toate acestea, valorile C_{max} au fost cu aproximativ 30% mai mici și valorile C_{min} au fost cu aproximativ 28% mai mari pentru fosamprenavir.

Administrarea concomitentă de ritonavir cu fosamprenavir crește ASC a concentrației plasmatice a amprenavir de aproximativ 2 ori și $C_{\tau,ss}$ plasmatică de 4 până la 6 ori, comparativ cu valorile obținute atunci când se administrează numai fosamprenavir.

După administrarea orală de doze multiple de fosamprenavir 700 mg cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi, amprenavirul a fost absorbit rapid cu o medie geometrică (95% ÎI) a concentrației plasmatice maxime la starea de echilibru de amprenavir (C_{max}) de 6,08 micrograme/ml (5,38-6,86 micrograme/ml) la aproximativ 1,5 ore (0,75-5,0 ore) după administrare (t_{max}). Concentrația plasmatică minimă medie la starea de echilibru de amprenavir (C_{min}) a fost de 2,12 micrograme/ml (1,77-2,54 micrograme/ml), iar $ASC_{0-\tau}$ a fost de 39,6 (34,5-45,3) oră*micrograme/ml.

Administrarea de fosamprenavir suspensie orală concomitent cu un prânz bogat în lipide (967 kcal, 67 grame lipide, 33 grame proteine, 58 grame hidrocarburați) a redus ASC (0- ∞) de amprenavir cu 28 % și C_{max} cu 46 % și a determinat întârzierea T_{max} cu 0,72 ore. La pacienții adulți, fosamprenavir suspensie orală trebuie administrat **fără** alimente și pe nemâncate. La copii și adolescenți, fosamprenavir suspensie orală trebuie administrat **cu alimente**. Prin urmare, la această categorie de populație, recomandările privind dozajul au luat în considerare observațiile privind efectul alimentelor asupra efectului medicamentului (vezi pct. 4.2).

Administrarea amprenavirului concomitent cu suc de grapefruit nu s-a asociat cu modificări semnificative clinic ale farmacocineticii amprenavirului plasmatic.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție al amprenavirului după administrarea de Telzir este de aproximativ 430 l (6 l/kg la o greutate de 70 kg), sugerând un volum mare de distribuție, cu pătrunderea liberă a amprenavirului în țesuturile din afara circulației sistemice. Această valoare scade cu aproximativ 40% în cazul administrării concomitente de Telzir și ritonavir, cel mai probabil datorită unei creșteri a biodisponibilității amprenavirului.

În studiile *in vitro*, legarea amprenavirului de proteinele plasmatică este de aproximativ 90%. Acesta se leagă de alfa-1 glicoproteina acidă (AAG) și de albumină, dar are o afinitate mai mare pentru AAG. S-a evidențiat scăderea concentrațiilor de AAG în timpul terapiei antiretrovirale. Această modificare scade concentrația totală de substanță activă din plasmă, însă cantitatea de amprenavir liber, care reprezintă fracțiunea activă, este probabil să rămână nemodificată.

Pătrunderea amprenavirului în LCR este neglijabilă la om. Amprenavirul pare să pătrundă în spermă, dar concentrațiile din spermă sunt mai mici decât cele plasmatică.

Metabolizare

Fosamprenavir este hidrolizat rapid și aproape complet cu formare de amprenavir și fosfat anorganic pe măsură ce se absoarbe prin epiteliul intestinal, după administrarea orală. Amprenavirul este metabolizat în principal la nivel hepatic, mai puțin de 1% fiind excretat nemodificat în urină. Principala cale de metabolizare este prin intermediul enzimei 3A4 a citocromului P450. Metabolizarea amprenavirului este inhibată de ritonavir, prin inhibarea CYP3A4, ducând la creșterea concentrațiilor plasmatică de amprenavir. În plus, amprenavirul este și un inhibitor al enzimei CYP3A4, deși într-o mai mică măsură decât ritonavirul. De aceea, medicamentele care sunt inductori, inhibitori sau substraturi ale CYP3A4 trebuie utilizate cu precauție în cazul administrării concomitente cu Telzir și ritonavir (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Eliminare

După administrarea de Telzir, timpul de înjumătățire plasmatic al amprenavirului este de 7,7 ore. În cazul administrării concomitente de Telzir și ritonavir, timpul de înjumătățire plasmatic al amprenavirului crește la 15-23 ore. Principala cale de eliminare a amprenavirului este metabolizarea hepatică, mai puțin de 1% fiind excretat nemodificat în urină și nu există cantități de amprenavir detectabile în materiile fecale. Metaboliții din urină și din materiile fecale reprezintă aproximativ 14 %, respectiv, 75% din doza de amprenavir administrată.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic privind farmacocinetica fosamprenavirului la copii și adolescenți, la opt pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani li s-a administrat doza uzuală pentru adulți, de comprimate de 700 mg fosamprenavir, administrat de două ori pe zi (cu 100 mg ritonavir, de două ori pe zi). Comparativ cu istoricul rezultatelor obținute la populația adultă ce a primit un regim cu administrare de două ori pe zi de fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg, pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani au prezentat o scădere de 20 % a ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp de APV, ASC (0-24), o scădere cu 23 % a valorii C_{max} și cu 20% a C_{min} . Copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani (n=9), cărora li s-a administrat fosamprenavir / ritonavir, 18 / 3 mg/kg, de două ori pe zi, au prezentat o creștere cu 26 % a ASC(0-24) și, similar, a valorilor C_{max} și C_{min} , comparativ cu istoricul rezultatelor obținute la populația adultă tratată cu fosamprenavir / ritonavir, 700 / 100 mg, administrate de două ori pe zi.

APV20002 este un studiu deschis, de fază II, cu durata de 48 săptămâni, desemnat să evalueze farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și activitatea antivirală a fosamprenavirului cu, sau fără ritonavir, la copii cu vârsta cuprinsă între 4 săptămâni și sub 2 ani. Comparativ cu istoricul rezultatelor obținute la populația adultă ce a primit un regim cu administrare de două ori pe zi de fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg, un grup de cinci copii cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 24 de luni, cărora li s-au administrat fosamprenavir / ritonavir, în doze de 45/7 mg/kg, de două ori pe zi, au dovedit că în ciuda unei creșteri de aproximativ 5 ori a dozelor de fosamprenavir și ritonavir, calculate în mg/kg, aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp a amprenavirului ASC (0-τ) a fost cu aproximativ 48 % mai mică, C_{max} a fost cu 26 % mai mică și $C_{τ}$ a fost cu 29 % mai mică, la copii. Nu

se poate face nici o recomandare de doză pentru copiii foarte mici (cu vârsta sub 2 ani) și Telzir cu ritonavir nu sunt recomandate acestei categorii de pacienți (vezi pct. 4.2).

Vârșnici

Farmacocinetica fosamprenavirului în asociere cu ritonavir nu a fost studiată la pacienți cu vârsta peste 65 ani.

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală nu au fost studiați în mod special. Mai puțin de 1% din doza terapeutică de amprenavir se elimină nemodificată în urină. Clearance-ul renal al ritonavirului este de asemenea neglijabil; prin urmare impactul afectării renale asupra eliminării de amprenavir și ritonavir ar trebui să fie minim.

Insuficiență hepatică

La om, fosamprenavirul este transformat în amprenavir. Principala cale de eliminare a amprenavirului și ritonavirului este metabolizarea hepatică.

Farmacocinetica amprenavirului în plasmă a fost evaluată într-un studiu cu doză repetată de 14 zile la subiecți adulți infectați cu HIV-1 cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă, cărora li s-a administrat fosamprenavir cu ritonavir, comparativ cu subiecții din grupul de control cu funcție hepatică normală.

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh de 5-6), regimul de dozaj de fosamprenavir 700 mg de două ori pe zi cu o frecvență redusă a dozei de ritonavir de 100 mg o dată pe zi a determinat o C_{max} a amprenavirului ușor crescută (17%), o ASC(0-12) a amprenavirului ușor crescută (22%), similar valorilor C_{12} ale amprenavirului total plasmatic și valorilor C_{12} ale amprenavirului nelegat plasmatic, cu aproximativ 117% mai mari, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală cărora li s-a administrat regimul standard fosamprenavir / ritonavir 700 mg / 100 mg de două ori pe zi.

La subiecții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh de 7-9), se așteaptă ca o doză redusă de fosamprenavir 450 mg de două ori pe zi cu o frecvență redusă a dozei de ritonavir 100 mg o dată pe zi este prevăzută să producă C_{max} și ASC(0-12) ale amprenavirului plasmatic similare, dar valori ale C_{12} ale amprenavirului total plasmatic cu aproximativ 35% mai scăzute și valorile C_{12} ale amprenavirului nelegat plasmatic cu aproximativ 88% mai mari decât cele atinse la subiecții cu funcție hepatică normală cărora li s-a administrat regimul standard fosamprenavir / ritonavir 700 mg / 100 mg de două ori pe zi. Expunerile estimate se bazează pe extrapolare pornind de la datele observate în urma administrării de fosamprenavir 300 mg de două ori pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

La subiecții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh 10-13), o doză redusă de fosamprenavir 300 mg de două ori pe zi cu o frecvență redusă a dozei de ritonavir 100 mg o dată pe zi, a produs o C_{max} a amprenavirului cu 19% mai mică, o ASC(0-12) cu 23% mai mică și valori C_{12} cu 38% mai mici, dar valori C_{12} ale amprenavirului nelegat plasmatic similare, comparativ cu cele atinse la subiecții cu funcție hepatică normală cărora li s-a administrat regimul standard fosamprenavir / ritonavir 700 mg / 100 mg de două ori pe zi. În ciuda reducerii frecvenței de administrare a dozei de ritonavir, subiecții cu insuficiență hepatică severă au avut o C_{max} a ritonavirului cu 64% mai mare, o ASC(0-24) pentru ritonavir cu 40% mai mare și valori C_{12} ale ritonavirului cu 38% mai mari decât cele atinse la subiecții cu funcție hepatică normală cărora li s-a administrat regimul standard fosamprenavir / ritonavir 700 mg / 100 mg de două ori pe zi.

Asocierea fosamprenavir cu ritonavir a fost în general bine tolerată la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă și aceste regimuri au avut evenimente adverse și profile clinice de

laborator similare studiilor anterioare asupra pacienților infectați cu HIV-1 cu funcție hepatică normală.

Sarcina

Farmacocinetica amprenavir (APV) a fost studiată la femeile gravide tratate cu FPV/RTV 700/100 mg de două ori pe zi în timpul trimestrului doi (n=6) sau trimestrului trei (n=9) și postpartum. Expunerea la APV a fost cu 25-35% mai scăzută în timpul sarcinii. Valorile mediei geometrice (Î 95%) și C_{tau} pentru APV au fost de 1,31 (0,97; 1,77), 1,34 (0,95; 1,89) și 2,03 (1,46; 2,83) $\mu\text{g/ml}$ pentru trimestrul doi, trimestrul trei și, respectiv, postpartum și în intervalul de valori pentru pacientele negravidă aflate în tratament cu aceleași scheme terapeutice conținând FPV/RTV.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea a fost similară cu cea a amprenavirului și s-a înregistrat la nivele de expunere plasmatică la amprenavir sub nivelul expunerii la om după tratamentul cu fosamprenavir în asociere cu ritonavir la dozele recomandate.

În studiile de toxicitate după doze repetate, la șobolani și câini adulți, fosamprenavirul a determinat tulburări gastrointestinale (hipersalivație, vărsături și scaune moi sau lichide) și modificări hepatice (creșterea greutății ficatului, creșterea activității enzimelor hepatice plasmatice și modificări microscopice, inclusiv necroză hepatocitară). Toxicitatea nu s-a agravat în cazul în care s-au tratat animale tinere, comparativ cu animale adulte, dar datele au indicat un răspuns exagerat legat de doză.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu fosamprenavir la șobolani, fertilitatea masculină nu a fost afectată. La femele, la administrarea de doze mari, s-a observat o reducere a greutății uterului gravid (între 0 și 16%), probabil cauzată de scăderea numărului de corpi galbeni ovarieni și a locurilor de nidație. La femele gestante de iepure și șobolan nu au existat efecte importante asupra dezvoltării embrio-fetale. Cu toate acestea, a crescut numărul de avorturi. La iepure, expunerea sistemică la doze mari a fost doar de 0,3 ori expunerea umană la doza clinică maximă și, astfel, nu s-a putut complet stabili toxicitatea fosamprenavirului asupra dezvoltării. La șobolani cu expunere pre- și postnatală la fosamprenavir, puii au prezentat dezvoltare fizică și funcțională insuficientă și reducerea creșterii întârziată. A scăzut rata de supraviețuire a puilor. În plus, s-a evidențiat scăderea numărului situsurilor de nidație per sarcină și o creștere a duratei gestației când puii au fost împerecheați după atingerea maturității.

Fosamprenavirul nu a fost mutagen sau genotoxic într-o serie de teste standard de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo*. În studiile de carcinogenitate pe termen lung cu fosamprenavir la șoarece și șobolan, s-a evidențiat creșterea numărului de adenoame hepatocelulare și carcinoame hepatocelulare la șoarece la nivele de expunere echivalente cu de la 0,1 până la de 0,3 ori mai mari decât cele obținute la om după administrarea a 700 mg fosamprenavir în asociere cu 100 mg ritonavir de două ori pe zi și creșterea numărului de adenoame hepatocelulare și adenoame celulare foliculare tiroidiene la șobolan la nivele de expunere echivalente cu de la 0,3 până la de 0,6 ori mai mari decât cele obținute la om după administrarea a 700 mg fosamprenavir în asociere cu 100 mg ritonavir de două ori pe zi. Efectele hepatocelulare asupra rozătoarelor nu sunt relevante la om; cu toate acestea, nu s-a dovedit din studiile clinice sau în urma utilizării după punerea pe piață că aceste efecte sunt semnificative clinic. Studiile cu doze repetate de fosamprenavir la șobolani au produs efecte concordante cu inducția enzimatică hepatică, care predispune șobolanii la neoplasm tiroidian. Potențialul tumorigen tiroidian este considerat a fi specific speciilor. Relevanța clinică a acestor concluzii este necunoscută. Numai la șobolan s-a evidențiat o creștere a hiperplaziei celulelor interstițiale la masculi la nivele de expunere echivalente cu de 0,5 ori mai mari decât nivelul de expunere la om și o creștere a adenocarcinoamelor endometrului uterin la femele la nivele de expunere echivalente cu de 1,1 ori mai mari decât nivelul de expunere la om. Incidența efectelor endometriale a depășit ușor controalele concurente, dar în intervalul cunoscut pentru șobolani femele. Relevanța pentru om a adenocarcinoamelor endometrului uterin nu este sigură; cu toate acestea, nu s-a evidențiat din studiile clinice sau în urma utilizării după punerea pe piață că aceste efecte sunt semnificative clinic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hipromeloză
Sucraloză
Propilenglicol
Para-hidroxibenzoat de metil (E218)
Para-hidroxibenzoat de propil (E216)
Polisorbat 80
Clorură de calciu dihidrat
Aromă artificială de gumă de struguri
Aromă naturală de mentă
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.
A se arunca după 28 zile de la prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEID, cu capac din polipropilenă care nu poate fi deschis de către copii, conținând 225 mililitri suspensie orală. Cutia conține de asemenea, un adaptor de seringă din polietilenă și o seringă dozatoare pentru administrare orală, de 10 ml, compusă dintr-un cilindru de polietilenă (cu gradații în ml) și un piston de polietilenă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/282/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Date primei autorizări: 12 iulie 2004

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 mai 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (ilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Comprimat filmat

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

Suspensie orală

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web European privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACĂ A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în Modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și în orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă depunerea RPAS-ului coincide cu actualizarea PMR-ului, acestea pot fi depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Telzir 700 mg comprimate filmate
Fosamprenavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat filmat conține fosamprenavir 700 mg sub formă de fosamprenavir de calciu (echivalent cu aproximativ 600 mg amprenavir)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/282/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

telzir 700 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI CU COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Telzir 700 mg comprimate filmate
Fosamprenavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare comprimat filmat conține fosamprenavir 700 mg sub formă de fosamprenavir de calciu (echivalent cu aproximativ 600 mg amprenavir)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/282/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Apar doar pe cutie

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU SUSPENSIE ORALĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Telzir 50 mg/ml suspensie orală
Fosamprenavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare ml de suspensie orală conține fosamprenavir 50 mg sub formă de fosamprenavir de calciu (echivalent cu aproximativ 43 mg amprenavir)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține și conservanți:
parahidroxibenzoat de metil (E218) și parahidroxibenzoat de propil (E216), vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Flacon cu 225 ml suspensie orală
O seringă dozatoare gradată de 10 ml și un adaptor sunt de asemenea furnizate în cutie

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

A se agita flaconul bine înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se arunca după 28 zile de la prima deschidere

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/282/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

telzir 50 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI CU SUSPENSIE ORALĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Telzir 50 mg/ml suspensie orală
Fosamprenavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVĂ(E)

Fiecare ml de suspensie orală conține fosamprenavir 50 mg sub formă de fosamprenavir de calciu (echivalent cu aproximativ 43 mg amprenavir)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține și conservanți:
parahidroxibenzoat de metil (E218) și parahidroxibenzoat de propil (E216), vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Flacon cu 225 ml suspensie orală
O seringă dozatoare gradată de 10 ml și un adaptor sunt de asemenea furnizate în cutie

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

A se agita flaconul bine înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se arunca după 28 zile de la prima deschidere

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/282/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Apar doar pe cutie

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Telzir 700 mg comprimate filmate

Fosamprenavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- **Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.**

Ce găsiți în acest prospect:

1. **Ce este Telzir și pentru ce se utilizează**
2. **Ce trebuie să știți înainte să luați Telzir**
3. **Cum să luați Telzir**
4. **Reacții adverse posibile**
5. **Cum se păstrează Telzir**
6. **Conținutul ambalajului și alte informații**

1. Ce este Telzir și pentru ce se utilizează

Telzir este folosit pentru a trata infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Telzir este un medicament cunoscut ca antiretroviral. Se administrează cu mici doze dintr-un alt medicament, ritonavir, care crește nivelul de Telzir din sânge. Telzir aparține unui grup de medicamente antiretrovirale, numite inhibitori ai proteazei. Proteaza este o enzimă produsă de HIV, care permite înmulțirea virusului în celulele albe ale sângelui (celule CD4). Stopând acțiunea proteazei, Telzir oprește înmulțirea HIV și infectarea de noi celule CD4.

Telzir, împreună cu doze mici de ritonavir, este folosit în asociere cu alte medicamente antiretrovirale ('terapie combinată') pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta peste 6 ani, infectați cu HIV.

HIV poate deveni rezistent la medicamentele anti-HIV. Pentru a evita acest lucru și a împiedica agravarea bolii, este foarte important să luați medicamentele exact așa cum v-au fost prescrise.

Telzir nu vă împiedică să transmiteți HIV. Infecția cu HIV este transmisă prin contact sexual cu cineva care are infecția sau prin contact cu sânge infectat (de exemplu, prin utilizarea de ace în comun).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Telzir

Telzir trebuie administrat în combinație cu doze mici de ritonavir și cu alte medicamente antiretrovirale. De aceea, este important să citiți cu atenție prospectul care este furnizat împreună cu aceste medicamente. Dacă aveți întrebări suplimentare despre ritonavir sau celelalte medicamente prescrise, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Nu luați Telzir:

- **dacă sunteți alergic** la fosamprenavir, amprenavir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6) sau la ritonavir.

- **dacă luați vreunul din următoarele medicamente:**
 - alfluzosin (utilizat pentru tratarea unei **probleme a prostatei**)
 - astemizol sau terfenadină (utilizate în mod obișnuit pentru tratamentul simptomelor **alergice** – aceste medicamente pot fi disponibile fără prescripție medicală)
 - pimozidă (utilizată pentru tratarea **schizofreniei**)
 - quetiapină (utilizată pentru a trata **schizofrenia, tulburarea bipolară și tulburarea depresivă majoră**)
 - lurasidonă (utilizată pentru a trata **schizofrenia și tulburarea bipolară**)
 - cisapridă (utilizată pentru ameliorarea anumitor **afecțiuni la stomac**)
 - derivați de ergot (utilizați pentru tratarea **durerilor de cap**)
 - rifampicină (utilizată pentru tratarea **tuberculozei**)
 - amiodaronă, chinidină, flecainidă și propafenonă (**medicamente pentru inimă**)
 - bepridil (utilizat pentru tratarea **hipertensiunii arteriale**)
 - midazolam administrat oral sau triazolam administrat oral (utilizate pentru tratarea **anxietății**)
 - preparate vegetale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*)
 - lovastatină, simvastatină (utilizate pentru a scădea **colesterolul**)
 - sildenafil dacă este utilizat pentru tratamentul **hipertensiunii arteriale pulmonare** (o boală care afectează vasele de sânge din plămânii dumneavoastră)
 - paritaprevir (utilizat pentru tratarea infecției cu virusul hepatitei C).

→ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă considerați că una dintre aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră.

Aveți grijă deosebită când utilizați Telzir

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Telzir:

- **Dacă aveți o alergie cunoscută la medicamente care conțin sulfonamide**, deoarece puteți fi alergic și la Telzir.
- **Dacă aveți o boală hepatică.** Medicul dumneavoastră vă poate scădea dozele de Telzir și ritonavir, în funcție de gravitatea afectării ficatului dumneavoastră. Pe parcursul tratamentului cu Telzir, veți fi supravegheat. Dacă boala hepatică se agravează, ar putea fi necesar să opriți tratamentul cu Telzir pentru un timp sau definitiv. Persoanele cu hepatită cronică B sau C tratate prin terapie combinată prezintă un risc crescut de reacții adverse hepatice severe.
- **Dacă aveți hemofilie.** Se pot produce creșteri ale sângerărilor în timpul tratamentului cu inhibitori de protează (cum este Telzir). Nu se cunoaște cauza. Este posibil să aveți nevoie de administrare suplimentară de factor VIII pentru controlul sângerării.
- **Dacă aveți diabet zaharat.** La unii pacienți care iau medicamente antiretrovirale, au existat raportări de creșteri ale glicemiei și de agravări ale diabetului zaharat. Unii oameni au devenit diabetici în timpul tratamentului cu acest medicament.
- Dacă luați orice alt medicament. Vedeți subpunctul „Utilizarea altor medicamente cu Telzir”.

→ **Spuneți medicului dumneavoastră dacă una dintre aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră.** Veți avea nevoie de un control suplimentar în timpul administrării medicației incluzând analize de sânge.

Medicul va monitoriza nivelele glicemiei dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Telzir.

Fiți atenți la simptomele importante

Unele persoane care iau medicamente anti-HIV dezvoltă alte afecțiuni, care pot fi grave. Acestea pot include:

- reactivarea unor infecții vechi
- modificări ale formei corpului dumneavoastră
- probleme cu oasele

Trebuie să cunoașteți semnele și simptomele importante pe care trebuie să le urmăriți, cât timp luați Telzir.

Vă rugăm să citiți informațiile prezentate la subpunctul „Alte reacții adverse ale terapiei combinate pentru HIV” al pct. 4 din acest prospect. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la aceste informații sau dacă aveți nevoie de un sfat:

→ **Discutați cu medicul dumneavoastră.**

Poate apărea o erupție pe piele. Totuși, puteți continua să luați Telzir. Erupția poate fi tratată cu antihistaminice. Rar, erupția de la nivelul pielii poate fi gravă (sindrom Stevens Johnson). Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie oprită imediat administrarea acestui medicament și nu mai trebuie să-l luați niciodată.

Telzir împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente – inclusiv dintre cele pe bază de plante sau pe care le-ați cumpărat fără prescripție medicală. Medicul dumneavoastră va decide dacă aceste medicamente pot fi luate împreună cu Telzir și ritonavir. Acest lucru este **foarte important**, deoarece Telzir și ritonavir pot crește sau scădea efectul altor medicamente. Acest lucru poate conduce uneori la afecțiuni medicale grave.

Există câteva medicamente care nu trebuie luate împreună cu Telzir. Trebuie să verificați lista cu medicamente de la subpunctul „Nu luați Telzir” de la începutul pct. 2 al acestui prospect.

Aceste medicamente nu sunt recomandate cu Telzir/ritonavir:

- doze mai mari de 200 mg pe zi de ketoconazol sau itraconazol (folosite pentru tratarea **infecțiilor fungice**)
- doze mai mari de 150 mg pe zi de rifabutină (un **antibiotic**)
- lidocaină administrată injectabil
- halofantrină (folosită pentru a trata **malaria**)
- sildenafil, vardenafil sau tadalafil (folosite pentru a trata **disfuncția erectilă**)
- doze de atorvastatină mai mari de 20 mg pe zi (folosite pentru a scădea **colesterolul**)
- propionat de fluticazonă și medicamente similare folosite pentru a trata **astmul bronșic**, cu excepția cazurilor când se consideră absolut necesar. În aceste cazuri se impune o supraveghere atentă
- asocierea lopinavir/ritonavir (folosită pentru a trata **infecția cu HIV**)
- raltegravir (folosit pentru a trata **infecția cu HIV**)
- simeprevir, daclatasvir (folosite pentru a trata **infecția cu virus hepatitic C**)
- maraviroc (utilizat pentru a trata **infecția HIV**).

Veți fi supravegheați atent dacă luați aceste medicamente împreună cu Telzir/ritonavir:

- atorvastatină până la 20 mg pe zi (folosită pentru a scădea **colesterolul**)
- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină (folosite pentru a trata **epilepsia**)
- ciclosporină, rapamicină, tacrolimus (medicamente care suprimă **sistemul imunitar**)
- dolutegravir (folosit pentru a trata **infecția cu HIV**)
- desipramină, nortriptilină, paroxetină și medicamente similare (folosite pentru a trata **depresia**)
- warfarină și alte medicamente care **opresc coagularea sângelui**
- midazolam injectabil (folosit pentru a trata **anxietatea**)
- claritromicină, eritromicină (un **antibiotic**)
- metadonă (un **înlocuitor pentru heroină**)
- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastine și everolimus (folosite pentru a trata **mai multe tipuri de cancer**)

Doza dumneavoastră de Telzir ar trebui să fie ajustată dacă luați

- etavirină (folosită pentru tratamentul **infecției HIV**).

Contracepția hormonală

Utilizarea combinației Telzir/ritonavir cu contraceptive orale poate fi nocivă pentru ficat și poate împiedica contraceptivul oral să acționeze adecvat.

→ **Folosiți o metodă alternativă, nehormonală de contracepție, cum ar fi prezervativul.**

Nu au fost făcute studii privind administrarea concomitentă de Telzir/ritonavir cu alte terapii hormonale, cum ar fi terapia de substituție hormonală (TSH).

Sarcina

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă:

→ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.**

Alăptarea

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern. Nu se cunoaște dacă ingredientele din Telzir pot trece în laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Telzir vă poate face să vă simțiți amețit sau poate avea alte reacții adverse ce vă fac mai puțin vigilent.

→ **Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje decât dacă vă simțiți bine.**

Țineți legătura periodic cu medicul dumneavoastră

Telzir vă ajută să vă controlați afecțiunea, dar nu reprezintă un tratament care vindecă infecția cu HIV. Este necesar să îl luați în fiecare zi, pentru a împiedica agravarea bolii. Puteți dezvolta în continuare alte infecții și alte boli asociate cu infecția HIV.

→ **Păstrați permanent legătura cu medicul dumneavoastră și nu opriți administrarea Telzir fără recomandarea medicului.**

Telzir conține sodiu.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Telzir

Întotdeauna luați acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră sau farmacistul. Este foarte important să luați doza zilnică **completă** de Telzir și ritonavir prescrisă de medicul dumneavoastră. **Nu depășiți** doza recomandată. Dacă nu sunteți sigur trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Înghițiți comprimatele întregi cu apă sau cu altă băutură. Acestea pot fi luate cu sau fără alimente. Telzir este disponibil și sub formă de lichid (suspensie orală) pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate (citiți prospectul pentru Telzir suspensie orală pentru a ști dacă să-l luați cu sau fără alimente).

Adulți

Doza recomandată este de **un comprimat Telzir 700 mg** cu 100 mg ritonavir **de două ori pe zi**.

Copii cu vârsta peste 6 ani și cu greutate de cel puțin 39 kg

Dozele pentru adulți de **700 mg Telzir** comprimate cu 100 mg ritonavir, administrate **de două ori pe zi**, pot fi luate de copii dacă aceștia pot înghiți comprimate întregi.

Copii cu vârsta peste 6 ani și greutatea sub 39 kg

Folosiți Telzir suspensie orală.

Adulți cu boli hepatice

Dacă aveți o afectare hepatică ușoară, doza recomandată este de **un comprimat Telzir (700 mg) de două ori pe zi** cu 100 mg ritonavir, **doar o dată pe zi**. Dacă aveți o boală hepatică moderată sau severă, doza de Telzir trebuie redusă. Această ajustare a dozei nu poate fi făcută dacă se administrează Telzir comprimate. Trebuie să luați Telzir suspensie orală.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Telzir

Dacă ați luat o doză mai mare de Telzir decât cea prescrisă:

→ **Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist pentru recomandări.**

Dacă uitați să luați Telzir

Dacă ați uitat să luați o doză de Telzir, luați-o de îndată ce vă amintiți și apoi continuați tratamentul ca înainte. **Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.**

Nu încetați să luați Telzir fără recomandare

Luați Telzir atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu trebuie să opriți administrarea Telzir decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale, a concentrației lipidelor plasmaticice și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmaticice, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele. În cazul tratării infecției cu HIV, nu se poate stabili întotdeauna dacă unele dintre reacțiile adverse care apar sunt determinate de Telzir, de alte medicamente care se administrează în același timp sau chiar de infecția cu HIV. Din acest motiv, este foarte important să îl **informați pe medicul dumneavoastră despre orice modificări ale stării de sănătate.**

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10 persoane:**

- Diaree
- Creșteri ale *colesterolului* (un tip de grăsime din sânge).

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **mai puțin de 1 din 10 persoane:**

- Creșteri ale *trigliceridelor* (un tip de grăsime din sânge)
- Senzație de rău sau stare de rău (*greață sau vărsături*), dureri de stomac, scaune moi
- Erupții pe piele (roșii, reliefate sau cu senzație de mâncărime) – dacă erupția pe piele este severă, ar putea fi necesar să opriți administrarea acestui medicament
- Dureri de cap, senzație de amețeală
- Senzație de oboseală
- Creșteri ale enzimelor produse de ficat, numite *transaminaze*, creșteri ale unei enzime produse de pancreas, numită *lipază*
- Furnicături și senzație de amorțeală în jurul buzelor și gurii.

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **mai puțin de 1 din 100 persoane:**

- Umflarea feței, buzelor și a limbii (*edem angioneurotic*).

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **mai puțin de 1 din 1000 persoane:**

- O reacție severă a pielii sau care pune viața în pericol (*sindrom Stevens Johnson*).

Puteți avea probleme musculare

Au existat raportări de dureri, sensibilitate sau slăbiciune musculară mai ales în cazul terapiei antiretrovirale cu inhibitori de protează și analogi nucleozidici. Rareori, aceste tulburări musculare au fost grave (*rabdomioliză*). Dacă observați orice problemă musculară:

→ **Spuneți medicului dumneavoastră.**

Pacienții hemofilici pot sângera mai mult

La pacienții cu **hemofilie tip A și B**, au existat raportări ale creșterii frecvenței hemoragiilor în timpul administrării de inhibitori de protează.

Dacă acest lucru vi se întâmplă și dumneavoastră,

→ **Vorbiți imediat cu medicul dumneavoastră.**

Dacă apar orice reacții adverse

→ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.**

Alte reacții adverse ale terapiei combinate pentru HIV

Infecții vechi se pot reactiva

Pacienții cu stadii avansate ale infecției HIV (SIDA) au sistemul imunitar slăbit și este mai probabil să dezvolte infecții grave (infecții oportuniste). Când aceste persoane încep tratamentul, pot observa că infecții vechi, ascunse, se reactivează, cauzând semne și simptome de inflamație. Aceste simptome sunt probabil cauzate de faptul că sistemul imunitar al organismului devine mai puternic, astfel încât corpul începe să combată aceste infecții.

După începerea tratamentului medicamentos pentru infecția HIV, în afara infecțiilor oportuniste, pot de asemenea apărea boli autoimune (afecțiuni care apar atunci când sistemul imunitar atacă țesutul sănătos al organismului). Tulburările autoimune pot apărea la mai multe luni după începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune începând de la nivelul mâinilor și picioarelor și deplasându-se spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să-l informați imediat pe medicul dumneavoastră pentru recomandarea tratamentului necesar.

Dacă apar orice simptome de infecție sau semne de inflamație, în timp ce luați Telzir:

→ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră. Nu luați alte medicamente pentru infecție fără sfatul medicului.**

Puteți avea probleme cu oasele

Unele persoane care au primit terapie combinată pentru HIV pot dezvolta o afecțiune osoasă numită *osteonecroză*. În această afecțiune, părți din țesutul osos mor din cauza reducerii alimentării cu sânge a oaselor.

Această afecțiune poate apărea cu precădere la persoanele care:

- au urmat o terapie combinată un timp îndelungat
- iau și medicamente antiinflamatoare numite corticosteroizi
- beau alcool
- au sistemul imunitar foarte slăbit
- sunt supraponderali.

Semne la care trebuie să fiți atent:

- **rigiditate articulară**
- **dureri** (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului)
- **difficultate la mișcare.**

Dacă observați apariția oricăruia dintre aceste simptome:

→ **Spuneți medicului dumneavoastră.**

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Telzir

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon.

Telzir nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați medicamentele pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Telzir

- **Substanța activă este fosamprenavir.** Fiecare comprimat conține fosamprenavir 700 mg sub formă de fosamprenavir de calciu (echivalent cu aproximativ 600 mg amprenavir).
- Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, povidonă K30, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, hipromeloză, dioxid de titan (E 171), triacetat de glicerol, oxid roșu de fer (E 172).

Cum arată Telzir și conținutul ambalajului

Telzir este furnizat în flacoane din plastic conținând 60 comprimate filmate. Comprimatele au formă de capsulă, sunt biconvexe, de culoare roz și sunt marcate cu 'GXLL7' pe o față.

Telzir este disponibil și sub formă de suspensie orală pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Fabricantul

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Island

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>

Prospect: Informații pentru utilizator

Telzir 50 mg/ml suspensie orală

Fosamprenavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- **Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.**

Ce găsiți în acest prospect:

1. **Ce este Telzir și pentru ce se utilizează**
2. **Ce trebuie să știți înainte să luați Telzir**
3. **Cum să luați Telzir**
4. **Reacții adverse posibile**
5. **Cum se păstrează Telzir**
6. **Conținutul ambalajului și alte informații**

1. Ce este Telzir și pentru ce se utilizează

Telzir este folosit pentru a trata infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Telzir este un medicament cunoscut ca antiretroviral. Se administrează cu mici doze dintr-un alt medicament, ritonavir, care crește nivelul de Telzir din sânge. Telzir aparține unui grup de medicamente antiretrovirale, numite inhibitori ai proteazei. Proteaza este o enzimă produsă de HIV care permite înmulțirea virusului în celulele albe ale sângelui (celule CD4). Stopând acțiunea proteazei, Telzir oprește înmulțirea HIV și infectarea de noi celule CD4.

Telzir, împreună cu doze mici de ritonavir, este folosit în asociere cu alte medicamente antiretrovirale ('terapie combinată') pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta peste 6 ani, infectați cu HIV.

HIV poate deveni rezistent la medicamentele anti-HIV. Pentru a evita acest lucru și a împiedica agravarea bolii, este foarte important să luați medicamentele exact așa cum v-au fost prescrise.

Telzir nu vă împiedică să transmiteți HIV. Infecția cu HIV este transmisă prin contact sexual cu cineva care are infecția sau prin contact cu sânge infectat (de exemplu, prin utilizarea de ace în comun).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Telzir

Telzir trebuie administrat în combinație cu doze mici de ritonavir și cu alte medicamente antiretrovirale. De aceea, este important să citiți cu atenție prospectul care este furnizat împreună cu aceste medicamente. Dacă aveți întrebări suplimentare despre ritonavir sau celelalte medicamente prescrise, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Nu luați Telzir:

- **dacă sunteți alergic** la fosamprenavir, amprenavir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6) sau la ritonavir.

- **dacă luați vreunul din următoarele medicamente:**

- alfluzosin (utilizat pentru tratarea unei **probleme a prostatei**)
- astemizol sau terfenadină (utilizate în mod obișnuit pentru tratamentul simptomelor **alergice** – aceste medicamente pot fi disponibile fără prescripție medicală)
- pimozidă (utilizată pentru tratarea **schizofreniei**)
- quetiapină (utilizată pentru a trata **schizofrenia, tulburarea bipolară și tulburarea depresivă majoră**)
- lurasidonă (utilizată pentru a trata **schizofrenia și tulburarea bipolară**)
- cisapridă (utilizată pentru ameliorarea anumitor **afecțiuni la stomac**)
- derivați de ergot (utilizați pentru tratarea **durerilor de cap**)
- rifampicină (utilizată pentru tratarea **tuberculozei**)
- amiodaronă, chinidină, flecainidă și propafenonă (**medicamente pentru inimă**)
- bepridil (utilizat pentru tratarea **hipertensiunii arteriale**)
- midazolam administrat oral sau triazolam administrat oral (utilizate pentru tratarea **anxietății**)
- preparate vegetale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*)
- lovastatină, simvastatină (utilizate pentru a scădea **colesterolul**)
- sildenafil dacă este utilizat pentru tratamentul **hipertensiunii arteriale pulmonare** (o boală care afectează vasele de sânge din plămânii dumneavoastră)
- paritaprevir (utilizat pentru tratarea infecției cu virusul hepatitei C).

→ **Spuneți medicului dumneavoastră dacă considerați că una dintre aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră.**

Aveți grijă deosebită când utilizați Telzir

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați Telzir:

- **Dacă aveți o alergie cunoscută la medicamente care conțin sulfonamide**, deoarece puteți fi alergic și la Telzir.
- **Dacă aveți o boală hepatică.** Medicul dumneavoastră vă poate scădea dozele de Telzir și ritonavir, în funcție de gravitatea afectării ficatului dumneavoastră. Pe parcursul tratamentului cu Telzir, veți fi supravegheat. Dacă boala hepatică se agravează, ar putea fi necesar să opriți tratamentul cu Telzir pentru un timp sau definitiv. Persoanele cu hepatită cronică B sau C tratate prin terapie combinată prezintă un risc crescut de reacții adverse hepatice severe.
- **Dacă aveți hemofilie.** Se pot produce creșteri ale sângerărilor în timpul tratamentului cu inhibitori de protează. Nu se cunoaște cauza. Este posibil să aveți nevoie de administrare suplimentară de factor VIII pentru controlul sângerării.
- **Dacă aveți diabet zaharat.** La unii pacienți care iau medicamente antiretrovirale, au existat raportări de creșteri ale glicemiei și de agravări ale diabetului zaharat. Unii oameni au devenit diabetici, în timpul tratamentului cu acest medicament.
- Dacă luați orice alt medicament. Vedeți subpunctul „Utilizarea altor medicamente cu Telzir”.

→ **Spuneți medicului dumneavoastră dacă una dintre aceste situații este valabilă pentru dumneavoastră.** Veți avea nevoie de un control suplimentar în timpul administrării medicației incluzând analize de sânge.

Medicul va monitoriza nivelele glicemiei dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Telzir.

Fiți atenți la simptomele importante

Unele persoane care iau medicamente anti-HIV dezvoltă alte afecțiuni, care pot fi grave. Acestea pot include:

- reactivarea unor infecții vechi
- modificări ale formei corpului dumneavoastră
- probleme cu oasele

Trebuie să cunoașteți semnele și simptomele importante pe care trebuie să le urmăriți, cât timp luați Telzir.

Vă rugăm să citiți informațiile prezentate la subpunctul „Alte reacții adverse ale terapiei combinate pentru HIV” ale pct. 4 din acest prospect. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la aceste informații sau dacă aveți nevoie de un sfat:

→ **Discutați cu medicul dumneavoastră.**

Poate apărea o erupție pe piele

Totuși, puteți continua să luați Telzir. Erupția poate fi tratată cu antihistaminice. Rar, erupția de la nivelul pielii poate fi gravă (sindrom Stevens Johnson). Dacă acest lucru se întâmplă, trebuie oprită imediat administrarea acestui medicament și nu mai trebuie să-l luați niciodată.

Telzir împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente - inclusiv dintre cele pe bază de plante sau pe care le-ați cumpărat fără prescripție medicală. Medicul dumneavoastră va decide dacă aceste medicamente pot fi luate împreună cu Telzir și ritonavir. Acest lucru este **foarte important**, deoarece Telzir și ritonavir pot crește sau scădea efectul altor medicamente. Acest lucru poate conduce uneori la afecțiuni medicale grave.

Există câteva medicamente care nu trebuie luate împreună cu Telzir. Trebuie să verificați lista cu medicamente de la subpunctul „Nu luați Telzir” de la începutul pct. 2 al acestui prospect.

Aceste medicamente nu sunt recomandate cu Telzir/ritonavir:

- doze mai mari de 200 mg pe zi de ketoconazol sau itraconazol (folosite pentru tratarea **infecțiilor fungice**)
- doze mai mari de 150 mg pe zi de rifabutină (un **antibiotic**)
- lidocaină administrată injectabil
- halofantrină (folosită pentru a trata **malaria**)
- sildenafil, vardenafil sau tadalafil (folosite pentru a trata **disfuncția erectilă**)
- doze de atorvastatină mai mari de 20 mg pe zi (folosite pentru a scădea **colesterolul**)
- propionat de fluticazonă și medicamente similare folosite pentru a trata **astmul bronșic**, cu excepția cazurilor când se consideră absolut necesar. În aceste cazuri se impune o supraveghere atentă
- asocierea lopinavir/ritonavir (folosită pentru a trata **infecția cu HIV**)
- raltegravir (folosit pentru a trata **infecția cu HIV**)
- simeprevir, daclatasvir (folosite pentru a trata **infecția cu virus hepatitic C**)
- maraviroc (folosit pentru a trata **infecția cu HIV**).

Veți fi supravegheați atent dacă luați aceste medicamente împreună cu Telzir/ritonavir:

- atorvastatină până la 20 mg pe zi (folosită pentru a scădea **colesterolul**)
- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină (folosite pentru a trata **epilepsia**)
- ciclosporină, rapamicină, tacrolimus (medicamente care suprimă sistemul imunitar)
- dolutegravir (folosit pentru a trata **infecția cu HIV**)
- desipramină, nortriptilină, paroxetină și medicamente similare (folosite pentru a trata **depresia**)
- warfarină și alte medicamente care **opresc coagularea sângelui**
- midazolam injectabil (folosit pentru a trata **anxietatea**)
- claritromicină, eritromicină (un **antibiotic**)
- metadonă (un **înlocuitor pentru heroină**)
- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastine și everolimus (folosit pentru a trata **mai multe tipuri de cancer**)

Doza dumneavoastră de Telzir ar trebui să fie ajustată dacă luați

- etavirină (folosită pentru tratamentul **infecției HIV**).

Contracepția hormonală

Utilizarea combinației Telzir/ritonavir cu contraceptive orale poate fi nocivă pentru ficat și poate împiedica contraceptivul oral să acționeze adecvat.

→ **Folosiți o metodă alternativă, nehormonală de contracepție, cum ar fi prezervativul.**

Nu au fost făcute studii privind administrarea concomitentă de Telzir/ritonavir cu alte terapii hormonale, cum ar fi terapia de substituție hormonală (TSH).

Folosirea Telzir cu alimente și băuturi

Adulții ar trebui să ia Telzir suspensie orală **fără** alimente și pe nemâncate.

Copiii și adolescenții ar trebui să ia Telzir suspensie orală **cu alimente**.

Sarcina

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă:

→ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.**

Alăptarea

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern. Nu se cunoaște dacă ingredientele din Telzir pot trece în laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Informații importante despre ingredientele din Telzir suspensie orală

Telzir suspensie orală conține **parahidroxibenzoat de metil** și **parahidroxibenzoat de propil**. Aceste ingrediente pot cauza reacții alergice (uneori întârziate).

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Telzir vă poate face să vă simțiți amețit sau poate avea alte reacții adverse ce vă fac mai puțin vigilent.

→ **Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje decât dacă vă simțiți bine.**

Țineți legătura periodic cu medicul dumneavoastră

Telzir vă ajută să vă controlați afecțiunea, dar nu reprezintă un tratament care vindecă infecția cu HIV. Este necesar să îl luați în fiecare zi, pentru a împiedica agravarea bolii. Puteți dezvolta în continuare alte infecții și alte boli asociate cu infecția HIV.

→ **Păstrați permanent legătura cu medicul dumneavoastră și nu opriți administrarea de Telzir fără recomandarea medicului.**

3. Cum să luați Telzir

Întotdeauna luați acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră sau farmacistul. Este foarte important să luați doza zilnică **completă** de Telzir și ritonavir prescrisă de medicul dumneavoastră. **Nu depășiți** doza recomandată. Dacă nu sunteți sigur trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Agitați flaconul timp de 20 secunde înainte de prima utilizare. Agitați flaconul timp de 5 secunde înainte de fiecare utilizare ulterioară.

În cutie este furnizată o seringă gradată de 10 ml pentru a vă măsura doza corect.

Adulți

La adulți, Telzir suspensie orală trebuie administrat **fără** alimente și pe stomacul gol.

Doza recomandată este de **14 ml Telzir suspensie orală** (700 mg fosamprenavir) cu 100 mg ritonavir (capsule sau soluție orală) **de două ori pe zi**.

Copii cu vârsta peste 6 ani și greutate de cel puțin 25 kg

La copii, Telzir suspensie orală trebuie administrat **cu alimente**.

Medicul va ajusta doza în funcție de **greutatea** dumneavoastră.

Doza recomandată este de **0,36 ml/kg** Telzir suspensie orală (18 mg/kg fosamprenavir), **administrată de două ori pe zi**, cu 3 mg/kg ritonavir soluție orală, administrată de două ori pe zi.

Nu se pot face recomandări de dozaj la copii cântărind sub 25 kilograme.

Dozele pentru adulți de ritonavir capsule (100 mg de două ori pe zi) pot fi luate de copii dacă aceștia au cel puțin 33 kg și pot înghiți capsulele întregi.

Ca alternativă la administrarea Telzir suspensie orală:

Dozele pentru adulți de **un comprimat Telzir 700 mg administrat de două ori pe zi** (asociat cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi) pot fi luate și de copii, dacă aceștia cântăresc cel puțin 39 kg și pot înghiți comprimate întregi.

Copii cu vârste mai mici de 6 ani

Telzir nu este recomandat copiilor cu vârste sub 6 ani.

Adulți cu boli hepatice

Dacă aveți o afectare hepatică ușoară, doza recomandată este de **14 ml Telzir suspensie orală** (700 mg fosamprenavir) **de două ori pe zi** cu 100 mg ritonavir, **doar o dată pe zi**. Dacă aveți o boală hepatică moderată, doza recomandată de Telzir este de **9 ml Telzir suspensie orală** (450 mg fosamprenavir) **de două ori pe zi**, cu 100 mg ritonavir, **doar o dată pe zi**. Dacă aveți o boală hepatică severă, doza recomandată de Telzir este de **6 ml Telzir suspensie orală** (300 mg fosamprenavir) **de două ori pe zi**, cu 100 mg ritonavir, **doar o dată pe zi**.

Urmați pas cu pas instrucțiunile:

Nu amestecați Telzir cu alte medicamente în flacon sau în seringă.

1. **Îndepărtați învelișul de plastic** de pe seringă/adaptor.
2. **Agitați puternic flaconul** înainte de utilizare.
3. **Scoateți capacul flaconului** și păstrați-l în siguranță.
4. **Îndepărtați adaptorul** din seringă.
5. **Introduceți adaptorul de plastic în gâtul flaconului**, în timp ce țineți bine flaconul.
6. **Introduceți cu fermitate seringă** în adaptor.
7. **Întoarceți invers flaconul**.
8. **Trageți pistonul seringii** până când este aspirată prima parte din doza dumneavoastră completă.
9. **Întoarceți flaconul în poziția normală** și scoateți seringă din adaptor.
10. **Administrați-vă doza în cavitatea bucală**, prin așezarea vârfului seringii pe partea interioară a obrazului. **Apăsați lent pe piston**, pentru a avea timp să înghițiți. **Nu apăsați prea tare**. Un jet puternic către partea posterioară a gâtului vă poate face să vă înecați.
11. **Reluați etapele 6-10 în același mod, până când ați luat toată doza**.
12. **Nu lăsați seringă în flacon**. Scoateți seringă și adaptorul și spălați-le bine cu apă curată. Lăsați-le să se usuce complet înainte de a le utiliza din nou.
13. **Închideți flaconul** strâns cu capacul.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Telzir

Dacă ați luat o doză mai mare de Telzir decât cea prescrisă:

→ **Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist pentru recomandări.**

Dacă uitați să luați Telzir

Dacă ați uitat să luați o doză de Telzir, luați-o de îndată ce vă amintiți și apoi continuați tratamentul ca înainte. **Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.**

Nu încetați să luați Telzir fără recomandare

Luați Telzir atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu trebuie să opriți administrarea Telzir decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale, a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele. În cazul tratării infecției cu HIV, nu se poate stabili întotdeauna dacă unele dintre reacțiile adverse care apar sunt determinate de Telzir, de alte medicamente care se administrează în același timp sau chiar de infecția cu HIV. Din acest motiv, este foarte important să îl **informați pe medicul dumneavoastră despre orice modificări ale stării de sănătate.**

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10 persoane:**

- Diaree
- Creșteri ale *colesterolului* (un tip de grăsime din sânge).

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **mai puțin de 1 din 10 persoane:**

- Creșteri ale *trigliceridelor* (un tip de grăsime din sânge)
- Senzație de rău sau stare de rău (*greață sau vărsături*), dureri de stomac, scaune moi
- Erupții pe piele (roșii, reliefate sau cu senzație de mâncărime) – dacă erupția pe piele este severă, ar putea fi necesar să opriți administrarea acestui medicament
- Dureri de cap, senzație de amețală
- Senzație de oboseală
- Creșteri ale enzimelor hepatice numite *transaminaze*, creșteri ale unei enzime pancreatice numită *lipază*
- Furnicături și senzație de amorțeală în jurul buzelor și gurii.

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **mai puțin de 1 din 100 persoane:**

- Umflarea feței, buzelor și a limbii (*edem angioneurotic*).

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **mai puțin de 1 din 1000 persoane:**

- O reacție severă a pielii sau care pune viața în pericol (*sindrom Stevens Johnson*).

Puteți avea probleme musculare

Au existat raportări de dureri, sensibilitate sau slăbiciune musculară mai ales în cazul terapiei antiretrovirale cu inhibitori de protează și analogi nucleozidici. Rareori, aceste tulburări musculare au fost grave (*rabdomioliză*). Dacă observați orice problemă musculară:

→ **Spuneți medicului dumneavoastră.**

Pacienții hemofilici pot sângera mai mult

La pacienții cu **hemofilie tip A și B**, au existat raportări ale creșterii frecvenței hemoragiilor în timpul administrării de inhibitori de protează.

Dacă acest lucru vi se întâmplă și dumneavoastră,

→ **Vorbiți imediat cu medicul dumneavoastră.**

Dacă apar orice reacții adverse

→ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.**

Alte reacții adverse ale terapiei combinate pentru HIV

Infecții vechi se pot reactiva

Pacienții cu stadii avansate ale infecției HIV (SIDA) au sistemul imunitar slăbit și este mai probabil să dezvolte infecții grave (infecții oportuniste). Când aceste persoane încep tratamentul, pot observa că infecții vechi, ascunse, se reactivează, cauzând semne și simptome de inflamație. Aceste simptome sunt probabil cauzate de faptul că sistemul imunitar al organismului devine mai puternic, astfel încât corpul începe să combată aceste infecții.

După începerea tratamentului medicamentos pentru infecția HIV, în afara infecțiilor oportuniste, pot de asemenea apărea boli autoimune (afecțiuni care apar atunci când sistemul imunitar atacă țesutul sănătos al organismului). Tulburările autoimune pot apărea la mai multe luni după începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune începând de la nivelul mâinilor și picioarelor și deplasându-se spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să-l informați imediat pe medicul dumneavoastră pentru recomandarea tratamentului necesar.

Dacă apar orice simptome de infecție sau semne de inflamație, în timp ce luați Telzir:

→ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră. Nu luați alte medicamente pentru infecție fără sfatul medicului.**

Puteți avea probleme cu oasele

Unele persoane care au primit terapie combinată pentru HIV pot dezvolta o afecțiune osoasă numită *osteonecroză*. În această afecțiune, părți din țesutul osos mor din cauza reducerii alimentării cu sânge a oaselor.

Această afecțiune poate apărea cu precădere la persoanele care:

- au urmat o terapie combinată un timp îndelungat
- iau și medicamente antiinflamatoare numite corticosteroizi
- beau alcool etilic
- au sistemul imunitar foarte slăbit
- sunt supraponderali.

Semne la care trebuie să fiți atent:

- **rigiditate articulară**
- **durere** (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului)
- **difficultate la mișcare.**

Dacă observați apariția oricăruia dintre aceste simptome:

→ **Spuneți medicului dumneavoastră.**

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Telzir

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se congela. Telzir nu necesită alte condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon.

Aruncați flaconul după 28 zile de la prima deschidere, dar nu aruncați medicamentele pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Telzir

- **Substanța activă este fosamprenavir.** Fiecare ml de suspensie conține fosamprenavir 50 mg sub formă de sare de fosamprenavir de calciu (echivalent cu aproximativ 43 mg amprenavir).
- Celelalte componente sunt: hipromeloză, sucraloză, polisorbat 80, clorură de calciu dihidrat, aromă artificială de gumă de struguri, aromă naturală de mentă, apă purificată, propilenglicol, para-hidroxibenzoat de metil (E218), para-hidroxibenzoat de propil (E216).

Cum arată Telzir și conținutul ambalajului

Telzir este furnizat în flacoane din plastic conținând 225 ml suspensie orală. De asemenea, în cutie sunt furnizate o seringă dozatoare gradată a 10 ml și un adaptor. Suspensia este de culoare albă până la aproape albă.

Telzir este disponibil și sub formă de comprimate filmate de 700 mg.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Fabricantul	Deținătorul autorizației de punere pe piață
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 Olanda

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

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
viiiv.med.info@viiivhealthcare.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@viiivhealthcare.com

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

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

Luxembourg/Luxemburg
ViiV Healthcare srl/bv
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

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
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România
ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>