

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telzir 700 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 700 mg di fosamprenavir come fosamprenavir sale di calcio (equivalenti a circa 600 mg di amprenavir).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Le compresse rivestite con film di colore rosa, sono a forma di capsula, biconvesse, con impressa GXLL7 su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Telzir in associazione con una bassa dose di ritonavir è indicato nel trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini dai 6 anni in poi, con infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana di Tipo I (HIV-1), in combinazione con altri farmaci antiretrovirali.

Negli adulti con limitata esperienza di trattamento con antiretrovirali, Telzir in combinazione con una bassa dose di ritonavir, non ha mostrato di essere efficace come lopinavir / ritonavir. Non sono stati condotti studi comparativi nei bambini o negli adolescenti.

In pazienti pesantemente pre-trattati non è stato sufficientemente studiato l'uso di Telzir in combinazione con una bassa dose di ritonavir.

In pazienti già trattati con inibitori della proteasi (PI), la scelta di Telzir deve essere basata sulla verifica individuale della resistenza virale e sulla storia terapeutica dei pazienti (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Telzir deve essere somministrato solo con una bassa dose di ritonavir, in quanto esso aumenta la farmacocinetica di amprenavir, ed in associazione con altri medicinali antiretrovirali. Pertanto, prima di iniziare la terapia con Telzir, deve essere consultato il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ritonavir.

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Fosamprenavir è il pro-farmaco di amprenavir e non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti amprenavir.

A tutti i pazienti deve essere ricordata l'importanza di aderire all'intero regime di dosaggio raccomandato.

Si raccomanda cautela qualora si ecceda nei dosaggi raccomandati di Telzir più ritonavir di seguito indicati (vedere paragrafo 4.4).

Telzir compressa si somministra per via orale.
Telzir compressa può essere assunto con o senza cibo.

Telzir è anche disponibile in forma di sospensione orale per l'uso nei pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse e nei pazienti pediatrici di peso corporeo inferiore a 39 kg (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Telzir sospensione orale).

Adulti

La dose raccomandata è 700 mg di fosamprenavir due volte al giorno con 100 mg di ritonavir due volte al giorno.

Pazienti pediatrici dai 6 anni di età

La dose per gli adulti, di una compressa di Telzir da 700 mg due volte al giorno, con ritonavir 100 mg due volte al giorno, può essere prescritta anche per i bambini con un peso corporeo di almeno 39 kg e in grado di deglutire le compresse.

Per i bambini di peso corporeo inferiore ai 39 kg, Telzir sospensione orale è l'alternativa raccomandata, per una miglior accuratezza di dosaggio nei bambini sulla base del peso corporeo (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Telzir sospensione orale).

Bambini di età inferiore ai 6 anni

Telzir con ritonavir va evitato nei bambini al di sotto dei 6 anni a causa della insufficienza dei dati di farmacocinetica, sicurezza e risposta antivirale (vedere paragrafo 5.2).

Anziani (di età superiore a 65 anni)

La farmacocinetica di fosamprenavir non è stata studiata in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, non può essere fatta alcuna raccomandazione in tale popolazione di pazienti.

Insufficienza renale

Nei pazienti affetti da insufficienza renale, non è considerato necessario alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

Negli adulti con insufficienza epatica lieve (punteggio di Child-Pugh: 5-6), la dose raccomandata è 700 mg di fosamprenavir due volte al giorno, con 100 mg di ritonavir **una volta** al giorno.

Negli adulti con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child-Pugh: 7-9), la dose raccomandata è di 450 mg di fosamprenavir due volte al giorno, con 100 mg di ritonavir **una volta** al giorno. Questo adattamento della dose non è stato valutato in uno studio clinico e deriva da un'estrapolazione (vedere paragrafo 5.2). Poiché non è possibile ottenere questa dose di fosamprenavir mediante l'uso della formulazione in compresse, questi pazienti devono essere trattati con la sospensione orale di fosamprenavir.

Negli adulti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh: 10-15): fosamprenavir deve essere usato con cautela e ad un dosaggio ridotto, di 300 mg di fosamprenavir due volte al giorno, con 100 mg di

ritonavir **una volta** al giorno. Poiché non è possibile ottenere tale dosaggio con fosamprenavir usando la formulazione in compresse, questi pazienti devono essere trattati con fosamprenavir sospensione orale.

Nel complesso anche con questi adattamenti della dose, negli adulti con insufficienza epatica, alcuni pazienti possono avere concentrazioni plasmatiche di amprenavir e/o ritonavir maggiori o minori di quanto atteso, rispetto a pazienti con funzionalità epatica normale, a causa di una aumentata variabilità tra i pazienti (vedere paragrafo 5.2), pertanto si raccomanda un attento monitoraggio della sicurezza e della risposta virologica.

Per i bambini e gli adolescenti con insufficienza epatica, nessuna raccomandazione posologica può essere proposta, dal momento che non è stato condotto alcuno studio in tali gruppi di età.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a fosamprenavir, amprenavir o ritonavir, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Telzir non deve essere somministrato in concomitanza con medicinali con una ristretta finestra terapeutica che siano substrati del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), ad esempio, alfuzosina, amiodarone, astemizolo, bepridil, cisapride, diidroergotamina, ergotamina, pimozide, quetiapina, chinidina, terfenadina, midazolam per via orale (per le precauzioni relative alla somministrazione di midazolam per via parenterale vedere paragrafo 4.5), triazolam per via orale, sildenafil usato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa (per l'uso di sildenafil nei pazienti con disfunzione erettile, vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

La co-somministrazione del medicinale antipsicotico lurasidone e fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di paritaprevir e fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV), è controindicata a causa dell'atteso aumento dell'esposizione a paritaprevir e della mancanza di dati clinici che valutino l'entità di tale aumento (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di Telzir con simvastatina o lovastatina è controindicato a causa di un incremento delle concentrazioni plasmatiche di lovastatina e simvastatina che possono aumentare il rischio di miopatia inclusa la rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).

Telzir con ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza con farmaci con una ristretta finestra terapeutica, che siano altamente dipendenti dal metabolismo CYP2D6, ad esempio, flecainide e propafenone (vedere paragrafo 4.5).

E' controindicata l'associazione di rifampicina con Telzir e ritonavir a basso dosaggio (vedere paragrafo 4.5).

Le preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere usate mentre viene assunto Telzir a causa del rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e di riduzione degli effetti clinici di amprenavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sebbene un'efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale abbia dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione, in accordo con le linee guida nazionali.

I pazienti devono essere informati che il trattamento con Telzir o qualsiasi altra terapia antiretrovirale

disponibile, non guarisce l'HIV ed essi possono ancora sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicanze associate all'infezione da HIV.

Fosamprenavir contiene una quota di sulfonamide. Non si conosce il potenziale di sensibilità crociata tra i medicinali appartenenti alla classe delle sulfonamidi e fosamprenavir. Negli studi "pivotal" di Telzir, nei pazienti trattati con fosamprenavir più ritonavir, non è stato evidenziato un aumentato rischio di eruzione cutanea nei pazienti con una storia di allergia alla sulfonamide, rispetto a quelli senza precedenti di allergia alla sulfonamide. Tuttavia, Telzir deve essere usato con cautela nei pazienti con allergia nota alla sulfonamide.

Non è stata valutata dal punto di vista clinico la somministrazione di Telzir 700 mg due volte al giorno in associazione a dosi di ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno. L'impiego di dosaggi maggiori di ritonavir potrebbe alterare il profilo di sicurezza di tale combinazione e pertanto va evitato.

Malattia epatica

Negli adulti con insufficienza epatica lieve, moderata o grave, Telzir con ritonavir deve essere impiegato con cautela e a dosi ridotte (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con una terapia antiretrovirale di combinazione, sono considerati ad aumentato rischio di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali. In caso di concomitante terapia antivirale contro l'epatite B o C, si faccia riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tali medicinali.

I pazienti con una pre-esistente disfunzione epatica, inclusa l'epatite cronica attiva, presentano un'aumentata frequenza di anomalie nella funzionalità epatica, durante la terapia antiretrovirale di combinazione e devono essere monitorati secondo la prassi consueta. Qualora, in tali pazienti, si evidenzino un peggioramento della malattia epatica, si deve prendere in considerazione la sospensione o la definitiva interruzione del trattamento.

Interazioni con altri medicinali

L'uso di Telzir in concomitanza con alofantrina o lidocaina (sistemica) va evitato (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori PDE5 usati per il trattamento della disfunzione erettile: l'uso di Telzir in concomitanza con inibitori del PDE5 (ad esempio, sildenafil, tadalafil, vardenafil) va evitato (vedere paragrafo 4.5). Dalla somministrazione concomitante di Telzir con una bassa dose di ritonavir e tali medicinali, ci si attende, sostanzialmente, che aumentino le loro concentrazioni e ciò può comportare eventi avversi associati agli inibitori PDE5, quali ipotensione, alterazioni della visione e priapismo (vedere paragrafo 4.5). E' da notare che è controindicata la somministrazione concomitante di Telzir, con una bassa dose di ritonavir, con sildenafil, usato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa (vedere paragrafo 4.3).

Si raccomanda una riduzione del dosaggio della rifabutina di almeno il 75%, qualora essa venga somministrata con Telzir più ritonavir. Può essere necessaria un'ulteriore riduzione della dose (vedere paragrafo 4.5).

Dal momento che, con la somministrazione concomitante di fosamprenavir, ritonavir e contraccettivi orali, si potrebbe verificare un aumento del rischio di innalzamento delle transaminasi epatiche e i livelli ormonali potrebbero essere alterati, per le donne in età fertile, si raccomandano metodi contraccettivi alternativi non ormonali (vedere paragrafo 4.5).

Non sono disponibili dati sulla somministrazione concomitante di fosamprenavir più ritonavir con estrogeni e/o progestinici, quando usati come terapie ormonali sostitutive. L'efficacia e la sicurezza di tali terapie con fosamprenavir più ritonavir non sono state stabilite.

Farmaci antiepilettici (carbamazepina, fenobarbital) devono essere impiegati con cautela. Nei pazienti che assumono contemporaneamente tali medicinali, Telzir può risultare meno efficace a causa della diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di amprenavir (vedere paragrafo 4.5).

Per quanto riguarda i farmaci immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, rapamicina), quando somministrati assieme a Telzir, si raccomanda un monitoraggio delle concentrazioni terapeutiche (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda un controllo delle concentrazioni terapeutiche degli antidepressivi triciclici (ad es., desipramina e nortriptilina), qualora questi venissero somministrati in concomitanza con Telzir (vedere paragrafo 4.5).

Quando warfarin o altri anticoagulanti orali sono somministrati in concomitanza con Telzir, si raccomanda un controllo ravvicinato dell'INR (International Normalised Ratio, Tempo di Protrombina) (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di Telzir con ritonavir e fluticasone, o altri glucocorticoidi che sono metabolizzati dal CYP3A4 andrebbe evitato, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroidi, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di fosamprenavir/ritonavir con altre sostanze antineoplastiche metabolizzate dal CYP3A (ad esempio dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastina ed everolimus) può aumentare le concentrazioni di questi medicinali, aumentando potenzialmente il rischio di eventi avversi solitamente associati a questi medicinali. Si prega di fare riferimento al relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Antivirali ad azione diretta contro il virus dell'epatite C (HCV): quando medicinali antivirali ad azione diretta (DAA) contro il virus dell'epatite C, che sono metabolizzati da CYP3A4 o che sono induttori/inibitori di CYP3A4, vengono co-somministrati con fosamprenavir/ritonavir, è attesa un'alterazione delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali a causa dell'inibizione o induzione dell'attività enzimatica di CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Eruzione cutanea / reazioni cutanee

La maggior parte dei pazienti con eruzione cutanea di entità lieve o moderata può continuare ad assumere Telzir. Adatti antistaminici (ad esempio, cetirizina dicloridrato) possono ridurre il prurito e accelerare la risoluzione dell'eruzione cutanea. Reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, sono state osservate in meno dell'1% dei pazienti inclusi nel programma di sviluppo clinico. Telzir deve essere definitivamente interrotto in caso di grave eruzione cutanea o in caso di eruzione cutanea di moderata intensità ma con segni/sintomi sistemici o a livello delle mucose (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti emofilici

Nei pazienti con emofilia di tipo A e B, trattati con inibitori della proteasi (PI), sono stati osservati casi di aumento del tempo di sanguinamento che includono ematomi cutanei ed emartrosi spontanei. In alcuni pazienti si è resa necessaria la somministrazione del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati, il trattamento con inibitori della proteasi è stato continuato o ripreso, qualora fosse stato sospeso. Si è supposto che esista una relazione causale, anche se il meccanismo d'azione non è stato chiarito. I pazienti emofilici dovrebbero comunque essere informati della possibilità di aumento del tempo di sanguinamento.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero, in parte, essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi, vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio, si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV, con grave deficienza immunitaria al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis carinii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere istituito un adeguato trattamento. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune), in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati segnalati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Quando fosamprenavir e ritonavir sono somministrati in associazione, il profilo metabolico di interazione farmacologica di ritonavir può essere predominante poichè ritonavir è un inibitore del CYP3A4 più potente. Devono pertanto essere consultate le informazioni prescrittive complete di ritonavir prima di iniziare la terapia con Telzir e ritonavir. Ritonavir inibisce anche il CYP2D6, ma in misura minore rispetto al CYP3A4. Ritonavir induce il CYP3A4, il CYP1A2, il CYP2C9 e la glucuronosil transferasi.

Inoltre, sia amprenavir, il metabolita attivo di fosamprenavir, che ritonavir, sono principalmente metabolizzati nel fegato dal CYP3A4. Pertanto, ogni medicinale che condivide questa via metabolica o modifica l'attività di CYP3A4, può alterare la farmacocinetica di amprenavir e ritonavir. Allo stesso modo, la somministrazione di fosamprenavir con ritonavir potrebbe anche modificare la farmacocinetica di altri principi attivi che condividono questa via metabolica.

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

Se non diversamente indicato, gli studi descritti di seguito sono stati condotti con il dosaggio raccomandato di fosamprenavir/ritonavir (cioè 700/100 mg due volte al giorno), e le interazioni sono state esaminate alle condizioni dello stato stazionario (*steady-state*) in cui i farmaci venivano somministrati per un periodo da 10 a 21 giorni.

Farmaci per area terapeutica	Interazioni Modifiche nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
MEDICINALI ANTIRETROVIRALI		
<i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa</i>		
Efavirenz 600 mg una volta al giorno	Non si osserva alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.
Nevirapina 200 mg due volte al giorno	Non si osserva alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.
Etravirina (Studio condotto in 8 pazienti)	Amprenavir AUC ↑ 69% Amprenavir C _{min} ↑ 77% Amprenavir C _{max} ↑ 62% Etravirina: AUC ↔ ^a Etravirina: C _{min} ↔ ^a Etravirina: C _{max} ↔ ^a ^a Confronto basato su un controllo storico.	Può essere richiesta una riduzione della dose di Telzir (con l'uso della sospensione orale).
<i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa</i>		
Abacavir Lamivudina Zidovudina Studio condotto con amprenavir Nessuno studio di interazione farmacologica con FPV/RTV.	Non è attesa alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.
Didanosina compressa masticabile Nessuno studio di interazione farmacologica.	Non è attesa alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è necessaria alcuna separazione o modifica del dosaggio (vedere Antiacidi).
Didanosina capsula gastroresistente Nessuno studio di interazione farmacologica.	Non è attesa alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.
Tenofovir disoproxil 245 mg una volta al giorno	Non si osserva alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.

<i>Inibitori dell'integrasi</i>		
<p>Raltegravir</p> <p>400 mg due volte al giorno</p>	<p><u>Stato a digiuno</u></p> <p>Amprenavir: $C_{max} \downarrow 14\%$ (-36%; +15%) $AUC \downarrow 16\%$ (-36%; +8%) $C_{min} \downarrow 19\%$ (-42%; +13%)</p> <p>Raltegravir: $C_{max} \downarrow 51\%$ (-75%; -3%) $AUC \downarrow 55\%$ (-76%; -16%) $C_{min} \downarrow 36\%$ (-57%; -3%)</p> <p><u>In presenza di cibo</u></p> <p>Amprenavir: $C_{max} \downarrow 25\%$ (-41%; -4%) $AUC \downarrow 25\%$ (-42%; -3%) $C_{min} \downarrow 33\%$ (-50%; -10%)</p> <p>Raltegravir: $C_{max} \downarrow 56\%$ (-70%; -34%) $AUC \downarrow 54\%$ (-66%; -37%) $C_{min} \downarrow 54\%$ (-74%; -18%)</p>	<p>L'uso concomitante va evitato. Riduzioni significative nell'esposizione e nella C_{min}, osservate sia per amprenavir che per raltegravir (specialmente in presenza di cibo) possono, nei pazienti, determinare il fallimento virologico.</p>
<p>Dolutegravir</p> <p>50 mg una volta al giorno</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p>$C_{max} \downarrow 24\%$ $AUC \downarrow 35\%$ $C_t \downarrow 49\%$</p> <p>Amprenavir: $C_{max} \leftrightarrow$ Amprenavir: $AUC \leftrightarrow$ Amprenavir: $C_{min} \leftrightarrow$</p>	<p>Non è raccomandato alcun adattamento del dosaggio di fosamprenavir o dolutegravir sulla base delle relazioni esposizione-risposta degli studi clinici osservate. Si richiede cautela e si raccomanda un attento monitoraggio quando tale combinazione viene somministrata ai pazienti resistenti agli inibitori dell'integrasi.</p>
<i>Antagonisti del recettore CCR5</i>		
<p>Maraviroc</p> <p>300 mg due volte al giorno</p>	<p>Maraviroc: $AUC_{12} \uparrow 2,49$ Maraviroc: $C_{max} \uparrow 1,52$ Maraviroc: $C_{12} \uparrow 4,74$</p> <p>Amprenavir: $AUC_{12} \downarrow 0,65$ Amprenavir: $C_{max} \downarrow 0,66$ Amprenavir: $C_{12} \downarrow 0,64$</p> <p>Ritonavir $AUC_{12} \downarrow 0,66$ Ritonavir $C_{max} \downarrow 0,61$ Ritonavir $C_{12} \leftrightarrow 0,86$</p>	<p>L'uso concomitante va evitato. Le riduzioni significative nella C_{min} di amprenavir osservate, possono determinare, nei pazienti, il fallimento virologico.</p>

Medicinali contro il virus dell'epatite C

<p>Simeprevir Daclatasvir</p>	<p>Non studiato. I risultati di studi con altri inibitori della proteasi dell'HIV e simeprevir o daclatasvir, suggeriscono che la co-somministrazione con fosamprenavir/ritonavir probabilmente porti ad un aumento delle esposizioni plasmatiche di simeprevir o daclatasvir a causa dell'inibizione dell'enzima CYP3A4.</p>	<p>Non raccomandato.</p>
<p>Paritaprevir (co-formulato con ritonavir e ombitasvir e co-somministrato con dasabuvir)</p>	<p>Non studiato. I risultati di studi con altri inibitori della proteasi dell'HIV e paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir suggeriscono che la co-somministrazione di fosamprenavir/ritonavir con paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/-dasabuvir probabilmente porti ad un aumento delle esposizioni plasmatiche di paritaprevir a causa dell'inibizione dell'enzima CYP3A4 e della dose maggiore di ritonavir.</p>	<p>Controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p>ANTIARITMICI</p>		
<p>Amiodarone Bepiridil Chinidina Flecainide Propafenone</p>	<p>Amiodarone: ↑ atteso Bepiridil: ↑ atteso Chinidina: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV) Flecainide: ↑ atteso Propafenone: ↑ atteso (inibizione CYP2D6 da RTV)</p>	<p>Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita quali le aritmie cardiache.</p>

DERIVATI DELL'ERGOT		
Diidroergotamina Ergotamina Ergonovina Metilergonovina	Diidroergotamina: ↑ atteso Ergonovina: ↑ atteso Ergotamina: ↑ atteso Metilergonovina: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita, quali tossicità acuta da ergot caratterizzata da vasospasmo periferico ed ischemia delle estremità e degli altri tessuti.
AGENTI DELLA MOTILITA' GASTROINTESTINALE		
Cisapride	Cisapride: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita quali le aritmie cardiache.
ANTISTAMINICI (ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELL'ISTAMINA H1)		
Astemizolo Terfenadina	Astemizolo: ↑ atteso Terfenadina: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita quali le aritmie cardiache.
NEUROLETTICI		
Pimozide	Pimozide: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita quali le aritmie cardiache.
ANTIPSICOTICI		
Quetiapina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di Telzir, ci si attende un aumento delle concentrazioni di quetiapina.	La somministrazione concomitante di Telzir e quetiapina è controindicata poiché potrebbe aumentare la tossicità correlata a quetiapina. L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di quetiapina può portare al coma.
Lurasidone Nessuno studio di interazione farmacologica (FPV/RTV)	Lurasidone: ↑ atteso (inibizione CYP3A4)	La somministrazione concomitante di fosamprenavir/ritonavir e lurasidone è controindicata a causa della possibilità di reazioni gravi e/o potenzialmente pericolose per la vita dovute a lurasidone (vedere paragrafo 4.3).

INFEZIONI <i>Antibatterici</i>		
Clarithromicina Studio condotto con amprenavir Nessuno studio di interazione farmacologica con FPV/RTV	Clarithromicina: moderato ↑ atteso (inibizione CYP3A4)	Usare con cautela.
Eritromicina Nessuno studio di interazione farmacologica.	Eritromicina: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Usare con cautela.
<i>Antimicobatterici</i>		
Rifabutina 150 mg a giorni alterni	Rifabutina: C _{max} ↓ 14%* Rifabutina: AUC (0-48) ↔* 25-O-desacetilrifabutina: C _{max} ↑ 6-volte* 25-O-desacetilrifabutina: AUC (0-48) ↑ 11-volte* *confrontato con rifabutina 300 mg una volta al giorno L'esposizione ad amprenavir non è cambiata se confrontata con i dati storici. (Induzione/inibizione mista CYP3A4)	L'aumento della 25-O-desacetilrifabutina (metabolita attivo) potrebbe potenzialmente portare ad un aumento degli eventi avversi correlate a rifabutina, soprattutto uveite. Si raccomanda un 75% di riduzione della dose standard di rifabutina (cioè a 150 mg a giorni alterni). Può rendersi necessaria una ulteriore riduzione della dose (vedere paragrafo 4.4).
Rifampicina 600 mg una volta al giorno (Amprenavir senza ritonavir) Nessuno studio di interazione farmacologica con FPV/RTV	Amprenavir: AUC ↓ 82% Significativa ↓ APV attesa (induzione CYP3A4 da rifampicina)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). La diminuzione della AUC di amprenavir può comportare un fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza. Durante i tentativi di superare la ridotta esposizione aumentando la dose degli altri inibitori della proteasi somministrati con ritonavir, sono state osservate, con elevata frequenza, reazioni epatiche.

<i>Antifungini</i>		
<p>Ketoconazolo 200 mg una volta al giorno per quattro giorni</p>	<p>Ketoconazolo: C_{max} ↑ 25% Ketoconazolo: AUC ↑ 2,69 volte.</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p>	<p>Alte dosi di ketoconazolo o itraconazolo (> 200 mg/die) vanno evitate.</p>
<p>Itraconazolo Nessuno studio di interazione farmacologica.</p>	<p>Itraconazolo: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)</p>	
ANTIACIDI ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELL'ISTAMINA H2 INIBITORI DI POMPA PROTONICA		
<p>Singola dose di 30 ml di una sospensione di antiacido (equivalente a 3,6 g di alluminio idrossido e 1,8 g di magnesio idrossido) (Telzir 1400 mg singola dose)</p>	<p>Amprenavir: C_{max} ↓ 35% Amprenavir: AUC ↓ 18% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p>	<p>Con antiacidi, antagonisti dei recettori dell'istamina H₂ ed inibitori di pompa protonica, nessun adattamento della dose è necessario.</p>
<p>Ranitidina 300 mg singola dose (Telzir 1400 mg singola dose)</p>	<p>Amprenavir: C_{max} ↓ 51% Amprenavir: AUC ↓ 30% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔</p>	
<p>Esomeprazolo 20 mg una volta al giorno</p>	<p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔ (Aumento del pH gastrico)</p>	
ANTICONVULSIVANTI		
<p>Fenitoina 300 mg una volta al giorno</p>	<p>Fenitoina: C_{max} ↓ 20% Fenitoina: AUC ↓ 22% Fenitoina: C_{min} ↓ 29% (modesta induzione CYP3A4 da FPV/RTV)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20% Amprenavir: C_{min} ↑ 19%</p>	<p>Si raccomanda che le concentrazioni plasmatiche di fenitoina vengano controllate e la dose di fenitoina venga aumentata se appropriato.</p>

<p>Fenobarbital Carbamazepina</p> <p>Nessuno studio di interazione farmacologica.</p>	<p>Amprenavir: ↓ atteso (modesta induzione CYP3A4)</p>	<p>Usare con cautela (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Lidocaina (per via sistemica)</p> <p>Nessuno studio di interazione farmacologica.</p>	<p>Lidocaina: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)</p>	<p>L'uso concomitante va evitato. Ciò può causare gravi reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Alofantrina</p> <p>Nessuno studio di interazione farmacologica.</p>	<p>Alofantrina: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)</p>	<p>L'uso concomitante va evitato. Ciò può causare gravi reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>INIBITORI PDE5</p>		
<p>Sildenafil Vardenafil Tadalafil</p> <p>Nessuno studio di interazione farmacologica.</p>	<p>Inibitori PDE5: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)</p>	<p>L'uso concomitante va evitato. Ciò può comportare un aumento delle reazioni avverse associate agli inibitori PDE5, inclusi ipotensione, alterazioni della visione e priapismo (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli inibitori PDE5). I pazienti devono essere avvertiti relativamente a questi possibili effetti collaterali, quando usano gli inibitori PDE5 con Telzir/ritonavir (vedere paragrafo 4.4). Da notare che è controindicata la somministrazione concomitante di Telzir con una bassa dose di ritonavir con sildenafil, usato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa (vedere paragrafo 4.3).</p>

STEROIDI PER INALAZIONE E SOMMINISTRAZIONE NASALE		
<p>Fluticasone propionato 50 µg per via intranasale 4 volte al giorno per 7 giorni</p> <p>(Ritonavir 100 mg capsule due volte al giorno per 7 giorni)</p>	<p>Fluticasone propionato: ↑</p> <p>Livelli di cortisolo endogeno: ↓ 86 %.</p> <p>Gli effetti dell'elevata esposizione sistemica di fluticasone sui livelli plasmatici di ritonavir non sono ancora noti.</p> <p>E' possibile riscontrare maggiori effetti quando fluticasone propionato viene inalato.</p> <p>(inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)</p>	<p>La somministrazione concomitante va evitata, a meno che il potenziale benefico del trattamento sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroide (vedere paragrafo 4.4). Si deve considerare una riduzione della dose del glucocorticoide con un attento monitoraggio degli effetti locali e sistemici o la sostituzione del glucocorticoide con un altro che non sia un substrato del CYP3A4 (ad esempio, beclometasone). In caso di sospensione del glucocorticoide, la riduzione progressiva della dose dovrà essere effettuata in un periodo di tempo più lungo (vedere paragrafo 4.4).</p>
ANTAGONISTI DEGLI ADRENORECETTORI ALFA-1		
<p>Alfuzosina</p>	<p>Potenziati aumenti delle concentrazioni di alfuzosina che possono portare a ipotensione. Il meccanismo di interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di fosamprenavir/ritonavir.</p>	<p>E' controindicata la somministrazione concomitante di Telzir/ritonavir con alfuzosina (vedere paragrafo 4.3).</p>
PRODOTTI ERBORISTICI		
<p>Erba di S. Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Amprenavir: ↓ attesa (induzione CYP3A4 da Erba di S. Giovanni)</p>	<p>Le preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni non devono essere somministrate con Telzir (vedere paragrafo 4.3). Se un paziente sta già assumendo l'erba di S. Giovanni è necessario controllare i livelli di amprenavir, ritonavir e dell'HIV RNA e interrompere l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. I livelli di amprenavir e ritonavir possono aumentare interrompendo l'erba di S. Giovanni. L'effetto di induzione può persistere per almeno due settimane dopo la sospensione del trattamento con l'erba di S. Giovanni.</p>

INIBITORI DELLA HMG-COA REDUTTASI		
Lovastatina Simvastatina Nessuno studio di interazione farmacologica.	Lovastatina: ↑ atteso Simvastatina: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). L'aumento delle concentrazioni degli inibitori della HMG-CoA reduttasi può causare miopatia, inclusa rhabdomiolisi. Si raccomanda l'impiego di pravastatina o fluvastatina poiché il loro metabolismo non dipende dal CYP3A4 e non si attendono interazioni con gli inibitori della proteasi.
Atorvastatina 10 mg una volta al giorno per 4 giorni	Atorvastatina: C_{max} ↑ 184% Atorvastatina: AUC ↑ 153% Atorvastatina: C_{min} ↑ 73% Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔ (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Devono essere somministrate dosi di atorvastatina non superiori a 20 mg/die, controllando attentamente la tossicità di atorvastatina.
IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina Rapamicina Tacrolimus Nessuno studio di interazione farmacologica.	Ciclosporina: ↑ atteso Rapamicina: ↑ atteso Tacrolimus: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Si raccomanda un frequente monitoraggio delle concentrazioni terapeutiche degli immunosoppressori, fino alla stabilizzazione di questi (vedere paragrafo 4.4).

BENZODIAZEPINE		
<p>Midazolam</p> <p>Nessuno studio di interazione farmacologica.</p>	<p>Midazolam: ↑ atteso (3-4 volte per midazolam per via parenterale)</p> <p>Sulla base dei dati con altri inibitori della proteasi, ci si aspetta che le concentrazioni plasmatiche di midazolam siano significativamente più elevate rispetto a quando midazolam è somministrato per via orale.</p> <p>(inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)</p>	<p>Telzir/ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza con midazolam, assunto per via orale (vedere paragrafo 4.3), mentre deve essere usata cautela nella somministrazione concomitante di Telzir/ritonavir e midazolam, assunto per via parenterale.</p> <p>Se Telzir/ritonavir viene somministrato in concomitanza con midazolam per via parenterale, ciò deve essere effettuato in un'unità di terapia intensiva (UTI) o in condizioni simili, che assicurino un accurato monitoraggio e una gestione clinica appropriata in caso di depressione respiratoria e/o prolungata sedazione. Devono essere considerati adattamenti del dosaggio per midazolam, specialmente se è somministrata più di una singola dose di midazolam.</p>
ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI		
<p>Desipramina Nortriptilina</p> <p>Nessuno studio di interazione farmacologica.</p>	<p>Antidepressivi triciclici: ↑ atteso</p> <p>(lieve inibizione CYP2D6 da RTV)</p>	<p>Si raccomanda un attento controllo degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse degli antidepressivi triciclici (vedere paragrafo 4.4).</p>
OPPIOIDI		
<p>Metadone</p> <p>≤ 200 mg una volta al giorno</p>	<p>(R-) metadone: C_{max} ↓ 21%</p> <p>(R-) metadone: AUC ↓ 18%</p> <p>(induzione CYP da FPV/RTV)</p>	<p>Non ci si aspetta che la diminuzione dell'(R-) metadone (enantiomero attivo) sia clinicamente significativa. Come precauzione, i pazienti devono essere controllati per la sindrome da astinenza.</p>
ANTICOAGULANTI ORALI		
<p>Warfarin Altri anticoagulanti orali</p> <p>Nessuno studio di interazione farmacologica.</p>	<p>Possibile ↓ o ↑ dell'effetto antitrombotico.</p> <p>(Induzione e/o inibizione CYP2C9 da RTV)</p>	<p>Si raccomanda un controllo ravvicinato dell'International Normalised Ratio (Rapporto Internazionale Normalizzato /Tempo di Protrombina (vedere paragrafo 4.4).</p>

CONTRACCETTIVI ORALI		
<p>Etinilestradiolo 0,035 mg/noretisterone 0,5 mg una volta al giorno</p>	<p>Etinilestradiolo: C_{max} ↓28% Etinilestradiolo: AUC ↓37%</p> <p>Noretisterone: C_{max} ↓38% Noretisterone AUC ↓34% Noretisterone: C_{min} ↓26%</p> <p>(induzione CYP3A4 da FPV/RTV)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* *confrontato con i dati storici.</p> <p>Ritonavir: C_{max} ↑63% * Ritonavir: AUC ↑45% * *confrontato con i dati storici.</p> <p>In alcuni soggetti si sono verificati aumenti clinicamente significativi delle transaminasi epatiche.</p>	<p>Per le donne in età fertile, si raccomandano metodi di contraccezione alternativi non ormonali (vedere paragrafo 4.4).</p>
INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA		
<p>Paroxetina 20 mg una volta al giorno</p>	<p>Paroxetina: C_{max} ↓ 51% Paroxetina: AUC ↓55%</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* *confrontato con i dati storici.</p> <p>Meccanismo sconosciuto.</p>	<p>Si raccomanda la titolazione della dose di paroxetina, sulla base di una valutazione clinica della risposta all'antidepressivo. I pazienti trattati con una dose stabile di paroxetina che iniziano il trattamento con Telzir e ritonavir, devono essere monitorati per la risposta all'antidepressivo.</p>

AGENTI ANTINEOPLASTICI METABOLIZZATI DAL CYP3A		
<p>Esempi di medicinali antineoplastici: dasatinib nilotinib ibrutinib vinblastina everolimus</p> <p>Nessuno studio di interazione farmacologica (FPV/RTV)</p>	<p>dasatinib: ↑ atteso nilotinib: ↑ atteso ibrutinib: ↑ atteso vinblastina: ↑ atteso everolimus: ↑ atteso</p> <p>(inibizione CYP3A4)</p>	<p>Quando medicinali antineoplastici che sono metabolizzati dal CYP3A vengono co-somministrati con fosamprenavir/ritonavir, le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci antineoplastici possono essere aumentate e potrebbero aumentare il rischio di eventi avversi solitamente associati a questi agenti antineoplastici. In caso di somministrazione concomitante con medicinali antineoplastici metabolizzati dal CYP3A, fare riferimento al relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi medicinali.</p>

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Come regola generale, quando, nelle donne in gravidanza, si decide di usare un agente antiretrovirale per il trattamento dell'infezione da HIV e, di conseguenza, per ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, devono essere tenuti in considerazione i dati sull'impiego negli animali (vedere paragrafo 5.3), così come l'esperienza clinica nelle donne in gravidanza.

Esiste un'esperienza clinica limitata (meno di 300 esiti di gravidanze) dell'impiego di fosamprenavir nelle donne in gravidanza. Nell'uomo è stato dimostrato il verificarsi del passaggio di amprenavir attraverso la placenta.

In studi con animali esposti a concentrazioni sistemiche plasmatiche di amprenavir (AUC), inferiori all'esposizione terapeutica nei pazienti trattati con Telzir, sono stati osservati effetti tossici sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Alla luce della bassa esposizione negli studi di tossicità riproduttiva, non è stato pienamente determinato il potenziale degli effetti tossici di Telzir sullo sviluppo.

Telzir deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Metaboliti associati ad amprenavir sono stati trovati nel latte di ratto, ma non è noto se amprenavir sia escreto nel latte materno umano. I piccoli di ratto esposti ad amprenavir e fosamprenavir, prima e dopo la nascita, hanno mostrato effetti tossici sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3).

Si raccomanda che le donne con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini in nessuna circostanza, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo circa gli effetti di fosamprenavir sulla fertilità. Nei ratti, con fosamprenavir, non vi è stato alcun effetto importante sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati svolti studi sugli effetti di Telzir, in combinazione con ritonavir, sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Il profilo delle reazioni avverse di Telzir deve essere tenuto presente quando venga presa in considerazione la capacità del paziente di guidare o usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo delle reazioni avverse era simile per tutti i rispettivi studi condotti sugli adulti: popolazioni di pazienti *naïve* alla terapia antiretrovirale (APV30002, ESS100732) e pazienti già trattati con inibitori della proteasi (dosaggio due volte al giorno, APV30003). Questo si basa su dati di sicurezza, in questi tre studi, su un totale di 864 pazienti esposti a fosamprenavir/ritonavir.

Le reazioni avverse riportate con maggior frequenza (>5% dei soggetti adulti trattati), con la combinazione fosamprenavir/ritonavir, sono state reazioni gastrointestinali (nausea, diarrea, dolore addominale e vomito) e cefalea. La maggior parte delle reazioni avverse associate alle terapie di combinazione fosamprenavir/ritonavir sono state di gravità da lieve a moderata, precoci nell'insorgenza e raramente limitanti il trattamento. Sono state anche riportate reazioni avverse più gravi quali gravi esantemi della cute e innalzamenti delle transaminasi epatiche (vedere paragrafo Descrizioni di reazioni avverse selezionate).

Riassunto tabulare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate per classificazione sistemica-organica e frequenza assoluta secondo MedDRA. Le frequenze sono definite come: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) o Molto raro ($< 1/10.000$) o Non nota.

Le categorie di frequenza per le reazioni sotto riportate sono state definite in base agli studi clinici e ai dati successivi all'immissione in commercio.

La maggior parte delle reazioni avverse di seguito elencate sono state osservate in tre grandi studi clinici negli adulti, in cui gli eventi avversi sono stati di intensità almeno moderata (grado 2 o più), si sono verificati in almeno l'1% dei pazienti e sono stati riportati dagli sperimentatori, come attribuibili ai farmaci impiegati nello studio.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea, vertigini, parestesia orale	Comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Diarrea Feci liquide, nausea, vomito, dolore addominale	Molto comune Comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Sindrome di Stevens Johnson Angioedema Eruzione cutanea (vedere testo sotto riportato “Eruzione cutanea/reazioni cutanee”)	Raro Non comune Comune
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Stanchezza	Comune
<i>Esami diagnostici</i>	Colesterolo ematico aumentato Trigliceridi ematici aumentati Alanina aminotransferasi aumentata Aspartato aminotransferasi aumentata Lipasi aumentata	Molto comune Comune Comune Comune Comune

Descrizioni di reazioni avverse selezionate

Eruzione cutanea / reazioni cutanee: durante la terapia, possono verificarsi eruzioni cutanee eritematose o maculopapulari, con o senza prurito. L'eruzione cutanea generalmente si risolve spontaneamente, senza la necessità di sospendere il trattamento con fosamprenavir più ritonavir.

Episodi di eruzioni cutanee gravi o pericolose per la vita, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, sono rari. La terapia di combinazione fosamprenavir più ritonavir deve essere definitivamente interrotta in caso di grave eruzione cutanea o in caso di eruzione cutanea di intensità lieve o moderata, associata a segni/sintomi sistemici o a livello delle mucose (vedere paragrafo 4.4).

Anomalie chimico-cliniche: le anomalie chimico-cliniche (Grado 3 o 4), potenzialmente correlate al trattamento con fosamprenavir più ritonavir, e riportate nei pazienti adulti con una frequenza maggiore o

uguale all'1% comprendevano: aumento di ALT (*comune*), AST (*comune*), lipasi sieriche (*comune*) e trigliceridi (*comune*).

Parametri metabolici: durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Rabdomiolisi: sono stati segnalati innalzamenti dei livelli di CPK, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiolisi, in corso di trattamento con inibitori della proteasi, soprattutto in associazione con analoghi nucleosidici.

Sindrome da riattivazione immunitaria: in pazienti affetti da HIV, con grave deficienza immunitaria al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves e l'epatite autoimmune), in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi: sono stati osservati casi di osteonecrosi, soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici/altre popolazioni

Bambini e adolescenti: nei bambini e negli adolescenti il profilo delle reazioni avverse è basato su dati integrati di sicurezza ottenuti da due studi (APV29005 dati alla settimana 24 e APV20003 dati alla settimana 168 [dati finali]), nei quali 158 soggetti con infezione da HIV-1, di età compresa tra i 2 e i 18 anni, venivano trattati con fosamprenavir più ritonavir insieme ad una terapia di associazione con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (vedere paragrafo 5.1 per informazioni sui regimi posologici applicati per ciascun gruppo di età). Il 79% dei soggetti è stato esposto per più di 48 settimane. Globalmente, il profilo di sicurezza in questi 158 bambini ed adolescenti era simile a quello osservato nella popolazione adulta. Il vomito si è verificato con maggior frequenza nei pazienti pediatrici. Le reazioni avverse correlate al farmaco sono state più comuni nello studio APV20003 (57%) in cui i soggetti erano trattati con fosamprenavir/ritonavir una volta al giorno, in confronto allo studio APV29005 (33%) in cui i soggetti erano trattati con fosamprenavir/ritonavir due volte al giorno.

Nessun nuovo problema di sicurezza è stato identificato dall'analisi dei dati a 48 settimane dagli studi APV29005 o APV20002, nei quali 54 soggetti da 4 settimane a < di 2 anni di età erano stati trattati con fosamprenavir/ritonavir due volte al giorno con terapia di *background* con inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa e 5 soggetti erano stati trattati solo con singole dosi di fosamprenavir con o senza ritonavir.

Pazienti emofilici: sono stati osservati casi di incrementi spontanei del tempo di sanguinamento, in pazienti con emofilia, trattati con inibitori antiretrovirali della proteasi (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto conosciuto contro Telzir. Non è noto se amprenavir possa essere rimosso mediante dialisi peritoneale o emodialisi. Se si verifica sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato

per evidenziare eventuale tossicità (vedere paragrafo 4.8) e deve essere fornito un trattamento standard di supporto, secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitore della proteasi, codice ATC: J05AE07

Meccanismo d'azione

L'attività antivirale *in vitro* osservata con fosamprenavir è dovuta a quantità di amprenavir presenti in tracce. Amprenavir è un inibitore competitivo della proteasi dell'HIV-1. Amprenavir si lega al sito attivo della proteasi dell'HIV-1 e in questo modo impedisce la formazione dei precursori poliproteici virali GAG e GAG-POL, determinando la formazione di particelle virali immature non infettive.

La somministrazione di fosamprenavir 700 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno (dati provenienti dallo studio APV30003 nei pazienti già trattati con antiretrovirali), determina concentrazioni plasmatiche di amprenavir che portano a rapporti mediani aggiustati per il legame proteico, rispettivamente, di C_{min}/IC_{50} e C_{min}/IC_{95} di 21,7 (intervallo 1,19-240) e di 3,21 (intervallo 0,26 - 30,0).

Attività antivirale *in vitro*

L'attività antivirale *in vitro* di amprenavir è stata valutata nei confronti dell'HIV-1 IIIB, sia nelle linee cellulari linfoblastiche sviluppanti infezione acuta e cronica (MT-4, CEM-CCRF, H9), sia nei linfociti del sangue periferico. La concentrazione inibitoria del 50% di amprenavir (IC_{50}), nelle cellule con infezione acuta, era compresa in un intervallo tra 0,012 e 0,08 μ M mentre nelle cellule con infezione cronica era di 0,41 μ M (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Non è stata definita la relazione tra l'attività anti-HIV-1 *in vitro* di amprenavir e l'inibizione della replicazione dell'HIV-1 nell'uomo.

Resistenza

In vivo

a) pazienti *naïve* alla terapia antiretrovirale (ART) o *naïve* ai PI

Nel programma di sviluppo di amprenavir/fosamprenavir, sono stati valutati vari regimi con o senza la co-somministrazione di ritonavir. L'analisi dei campioni dei fallimenti virologici per tutti questi regimi ha definito quattro principali meccanismi di resistenza V32I+I47V, I50V, I54L/M e I84V. Ulteriori mutazioni osservate che possono contribuire alla resistenza sono state: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V e I93L.

Quando i pazienti adulti *naïve* alla ART sono stati trattati con dosaggi attualmente autorizzati di fosamprenavir/ritonavir, come per altri regimi di PI potenziati con ritonavir, le mutazioni descritte non sono state osservate frequentemente. Nello studio ESS100732, 16 pazienti su 434 soggetti *naïve* alla ART, trattati con fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg due volte al giorno, sono andati incontro a fallimento virologico entro la 48^a settimana con 14 isolati genotipizzati. Tre dei 14 isolati avevano mutazioni per la resistenza alla proteasi. Una sola mutazione di resistenza è stata osservata in ciascuno dei tre isolati: rispettivamente, K20K/R, I54I/L e I93I/L.

Degli 81 pazienti pediatrici *naïve* ai PI, trattati con fosamprenavir/ritonavir, 15 pazienti sono andati incontro a fallimento virologico, definito dal protocollo nel periodo di 48 settimane in APV29005 e fino a

108 settimane in APV20003. In virus isolati da 2 pazienti, sono state osservate mutazioni maggiori della proteasi, emergenti con il trattamento o associate ad amprenavir. I *patterns* di resistenza erano simili a quelli osservati negli adulti.

b) Pazienti già trattati con PI

Amprenavir

Negli studi con pazienti adulti già trattati con PI, PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg due volte al giorno nello studio A e B, rispettivamente, con 80 e 37 pazienti), nei pazienti con fallimento virologico sono emerse le seguenti mutazioni: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M e I93L/M.

Fosamprenavir

Negli studi con pazienti adulti già trattati con PI, APV30003 e la sua estensione APV30005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg due volte al giorno: n=107), nei pazienti con fallimento virologico, a 96 settimane, sono emerse le seguenti mutazioni: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V e L90M.

Negli studi pediatrici APV20003 e APV29005, 77 pazienti già trattati con PI, sono stati trattati con regimi a base di fosamprenavir / ritonavir e 43 pazienti sono andati incontro a fallimento virologico, definito dal protocollo nel periodo di 48 settimane in APV29005 e fino a 108 settimane in APV20003. Mutazioni maggiori della proteasi, emergenti con il trattamento o associate ad amprenavir, sono state osservate in virus isolati da 1 paziente in APV29005 e da 6 pazienti in APV20003. I profili delle mutazioni erano simili a quelli descritti per gli adulti già trattati con PI, trattati con fosamprenavir / ritonavir.

Attività antivirale in base alla resistenza genotipica/fenotipica

Test di resistenza genotipica

I sistemi di interpretazione del genotipo possono essere usati per valutare l'attività di amprenavir / ritonavir o fosamprenavir / ritonavir, nei soggetti con isolati resistenti ai PI. L'attuale algoritmo ANRS AC-11 per fosamprenavir / ritonavir (luglio 2006) definisce la resistenza come la presenza delle mutazioni V32I+I47A/V o I50V, o almeno di quattro mutazioni tra le seguenti: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V e L90M ed è associata con un'aumentata resistenza fenotipica a fosamprenavir più ritonavir, così come ad una ridotta probabilità di risposta virologica (resistenza). Le conclusioni circa la rilevanza di particolari mutazioni o di *patterns* di mutazioni sono soggette a cambiamento in funzione dell'aggiunta di nuovi dati e nell'analizzare i risultati del test di resistenza, si raccomanda di consultare sempre gli attuali sistemi di interpretazione.

Test di resistenza fenotipica

I sistemi di interpretazione del fenotipo, clinicamente validati, possono essere usati, in associazione con i dati genotipici, per stimare l'attività di amprenavir / ritonavir o fosamprenavir / ritonavir, nei soggetti con isolati resistenti ai PI. Aziende che producono test diagnostici di resistenza hanno sviluppato cut-off fenotipici clinici per FPV/RTV che possono essere usati per interpretare i risultati dei test di resistenza.

Esperienza clinica

L'esperienza clinica con fosamprenavir potenziato con ritonavir è basata principalmente su due studi, condotti in aperto, uno su pazienti *naïve* agli antiretrovirali (studio ESS100732) e uno studio su pazienti

già trattati con antiretrovirali (studio APV30003). Entrambi questi studi hanno confrontato fosamprenavir/ritonavir con lopinavir/ritonavir.

Pazienti adulti mai trattati con terapia antiretrovirale (naïve)

In uno studio randomizzato condotto in aperto (ESS100732 - KLEAN), su pazienti *naïve* agli antiretrovirali, fosamprenavir (700 mg), somministrato in concomitanza con una bassa dose di ritonavir (100 mg), in un regime posologico di due volte al giorno, che include l'associazione abacavir /lamivudina (600 mg / 300 mg) come associazione a dose fissa con una compressa una volta al giorno, ha mostrato, oltre le 48 settimane, un'efficacia simile a lopinavir /ritonavir (400 mg / 100 mg), somministrati due volte al giorno in combinazione con abacavir / lamivudina (600 mg / 300 mg una volta al giorno).

La non inferiorità tra fosamprenavir, somministrato in concomitanza con ritonavir e lopinavir / ritonavir, è stata dimostrata sulla base della quota di pazienti che raggiungevano livelli plasmatici di HIV-1 RNA inferiori a 400 copie/ml a 48 settimane (*endpoint* primario). Nell'analisi del tempo di perdita della risposta virologica (TLOVR) per la popolazione ITT (E), la quota di pazienti che hanno raggiunto livelli inferiori a 400 copie/ml è stata del 73% (315 / 434), nel gruppo fosamprenavir più ritonavir, in confronto al 71% (317 / 444) dei pazienti trattati con lopinavir / ritonavir, con un intervallo di confidenza del 95% della differenza di [-4,84%; 7; 05%].

I risultati (*outcome*) di efficacia per sottogruppi, sono descritti nella tabella seguente.

Tabella 1 Risultati (*Outcome*) di efficacia alla 48^a settimana, nello studio ESS100732 (ART- Pazienti *Naïve*)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)
Popolazione ITT-E Analisi TLOVR	Proporzione con HIV-1 RNA < 400 copie/ml	
Tutti i soggetti	72,5 %	71,4%
HIV-1 RNA < 100.000 copie/ml al basale	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
HIV-1 RNA ≥ 100.000 copie/ml al basale	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Proporzione con HIV-1 RNA < 50 copie/ml	
Tutti i soggetti	66%	65%
HIV-1 RNA < 100.000 copie/ml al basale	67% (n=197)	64% (n=209)
HIV-1 RNA ≥ 100.000 copie/ml al basale	65% (n=237)	66% (n=235)
	Modifica della mediana, dal valore basale, nelle cellule CD4 (cell./µl)	
Analisi osservata ITT-E	176 (n=323)	191 (n=336)

Dopo il completamento del periodo di trattamento di 48 settimane, i soggetti dei centri canadesi ed europei erano eleggibili a partecipare ad un'estensione dello studio a 144 settimane, mantenendo il proprio regime di trattamento relativo alla randomizzazione originale. Solo il 22% della popolazione originale dello studio KLEAN è stata arruolata nell'estensione dello studio.

I risultati (*outcome*) di efficacia sono descritti nella tabella di seguito.

Tabella 2 Risultati (*Outcome*) di efficacia alla 96^a e 144^a settimana, nell'estensione dello studio ESS100732 (ART- Pazienti Naïve)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)
Popolazione ITT (Ext) Analisi TLOVR	Proporzione con HIV-1 RNA < 400 copie/ml	
96^a settimana	93%	87%
144^a settimana	83%	70%
	Proporzione con HIV-1 RNA < 50 copie/ml	
96^a settimana	85%	75%
144^a settimana	73%	60%
ITT (Ext) Analisi osservata	Modifica della mediana, dal valore basale, nelle cellule CD4 (cell./µl)	
96^a settimana	292 (n=100)	286 (n=84)
144^a settimana	300 (n=87)	335 (n=66)

Pazienti adulti già trattati con terapia antiretrovirale

Nello studio randomizzato, condotto in aperto (APV30003), sui pazienti già trattati (con due o meno inibitori della proteasi, PI), in fallimento virologico, la combinazione fosamprenavir più ritonavir (700 mg /100 mg due volte al giorno o 1400 mg / 200 mg una volta al giorno), con riferimento alla soppressione virologica misurata come l'area media sotto la curva meno il valore al basale (AAUCMB) dell' HIV-1 RNA plasmatico, oltre le 48 settimane (*end point* primario), non ha dimostrato la non inferiorità rispetto al braccio trattato con lopinavir / ritonavir. I risultati erano quindi in favore del braccio lopinavir / ritonavir come riportato di seguito.

Tutti i pazienti di questo studio avevano fallito il trattamento con un precedente regime contenente un inibitore della proteasi. Tale fallimento veniva indicato dall'HIV-1 RNA plasmatico mai sceso al di sotto di 1.000 copie/ml, dopo almeno 12 settimane consecutive di terapia o da un'iniziale soppressione dell'HIV-1 RNA che successivamente è ritornato a valori \geq a 1000 copie/ml. Tuttavia, al momento dell'ingresso nello studio, solo il 65% dei pazienti era in trattamento con un PI.

La popolazione arruolata consisteva per la maggior parte di pazienti con una limitata esperienza di trattamento antiretrovirale. La durata mediana della precedente esposizione agli inibitori della trascrittasi inversa, NRTI, era stata di 257 settimane per i pazienti del braccio fosamprenavir più ritonavir due volte al

giorno (79% aveva ricevuto ≥ 3 NRTI in precedenza) e 210 settimane per i pazienti del braccio lopinavir / ritonavir (64% aveva ricevuto ≥ 3 NRTI in precedenza). Le durate mediane delle precedenti esposizioni agli inibitori della proteasi, PI, sono state di 149 settimane per i pazienti del braccio fosamprenavir più ritonavir due volte al giorno (49% aveva ricevuto ≥ 2 PI in precedenza) e di 130 settimane per i pazienti del braccio lopinavir / ritonavir (40% aveva ricevuto ≥ 2 PI in precedenza).

Le AAUCMB medie (\log_{10} c/ml) nella popolazione ITT (E) (analisi osservata) a 48 settimane (*end-point* primario) e altri risultati (*outcome*) di efficacia per sottogruppi, sono descritte nelle tabelle qui di seguito:

Tabella 3 Risultati (*Outcome*) di efficacia alla 48^a settimana, nella popolazione ITT(E) dello studio APV30003 (ART- Pazienti già trattati)

	FPV/RTV BID (N=107)	LPV/RTV BID (N=103)
AAUCMB Analisi osservata	media (n)	media (n)
Tutti i pazienti	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000 – 10.000 copie/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10.000 – 100.000 copie/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100.000 copie/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV BID vs LPV/RTV BID	AAUCMB Diff media (97,5% CI)	
Tutti i pazienti	0,244 (-0,047, 0,536)	
1000 – 10.000 copie/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
>10.000 – 100.000 copie/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
>100.000 copie/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
AAUCMB Analisi osservata	media (n)	media (n)
Tutti i pazienti	-1,53 (105)	-1,76 (103)
conta CD4- <50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
<200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥ 200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
GSS a OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)

Tutti i pazienti, RD=F Analisi²	n (%)	n (%)
Soggetti (%) con HIV-1 RNA plasmatico <50 copie/ml	49 (46%)	52 (50%)
Soggetti (%) con HIV-1 RNA plasmatico <400 copie/ml	62 (58%)	63 (61%)
Soggetti con modifica dal valore basale >1 log₁₀ nell' HIV-1 RNA plasmatico	62 (58%)	71 (69%)
Modifica dal basale nelle cellule CD4 (cell./µl)	Mediana (n)	Mediana (n)
Tutti i pazienti	81 (79)	91 (85)

Legenda: ¹GSS a OBT: *Genotypic Sensitivity Score a Optimised Background*. GSS è stato ricavato usando le linee guida ANRS 2007. ²RD=F: Ricaduta o Interruzione (*Rebound* o *Discontinuation*) uguale ad Analisi di insuccesso (*Failure analysis*) che equivale a TLOVR. FPV/RTV BID – Fosamprenavir con ritonavir due volte al giorno, LPV/RTV BID – Lopinavir / ritonavir due volte al giorno.

Tabella 4 AAUCMB alla 48^a settimana dal punteggio di sensibilità genotipica (*genotypic sensitivity score*) in OBT e resistenza al basale a FPV/RTV

Punteggio di Sensibilità Genotipica in OBT (<i>Genotypic Sensitivity Score in OBT</i>)	48^a settimana AAUCMB (n)		
	Tutti i soggetti	Sensibile a FPV/RTV < 4 mutazioni dal punteggio	Resistente a FPV/RTV ≥ 4 mutazioni dal punteggio
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)
Tutti i soggetti	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Come mostrato nella tabella soprastante, vi erano solo 16 pazienti che al basale avevano il virus resistente a FPV/RTV, secondo il punteggio ANRS. I dati provenienti da questo piccolo numero ulteriormente analizzati dal GSS devono essere interpretati con cautela.

Non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'uso di fosamprenavir più ritonavir nei pazienti pesantemente pre-trattati.

Bambini e adolescenti di età superiore a sei anni.

L'associazione con NRTIs di fosamprenavir compresse e sospensione orale più ritonavir è stata valutata su bambini e adolescenti sia *naïve* che già trattati. Il beneficio in questo gruppo di età è stato dimostrato

soprattutto grazie allo studio APV29005, uno studio di 48 settimane, condotto in aperto, che ha valutato i profili di farmacocinetica, di sicurezza e di attività antivirale di fosamprenavir più ritonavir, in duplice somministrazione giornaliera, su pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni, sia già trattati che *naïve*, alla terapia con inibitori delle proteasi HIV 1. Di seguito sono illustrati i risultati fino a 48 settimane di trattamento.

Con lo studio APV29005 sono stati arruolati 30 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni (la maggioranza dei quali erano stati trattati con fosamprenavir / ritonavir 18/3 mg/kg due volte al giorno o con il regime in compresse previsto per gli adulti), e 40 pazienti di età compresa tra 12 e 18 anni (la maggior parte dei quali erano stati trattati con il regime in compresse previsto per gli adulti).

Tabella 5 Caratteristiche al basale e risultati (*Outcome*) di efficacia alla 48^a settimana, nella popolazione ITT(E) di APV29005

	Pazienti dai 6 agli 11 anni di età N=30	Pazienti dai 12 ai 18 anni di età N=40
Caratteristiche al basale		
ART/PI <i>status</i> , n (%)		
ART- <i>naïve</i>	2 (7)	14 (35)
ART- <i>experienced</i> , PI- <i>naïve</i>	8 (27)	12 (30)
PI- <i>experienced</i>	20 (67)	14 (35)
Durata mediana della precedente esposizione ART, in settimane		
NRTI	386	409
PI	253	209
Concentrazione plasmatica mediana HIV-1 RNA, log ₁₀ copie/ml	4,6 (n=29)	4,7
>100.000 copie/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Mediana dei CD4 cell./µl	470	250
Conta dei CD4 < 350 cell./µl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Risultati di efficacia (<i>Outcome</i>)		
Pazienti con HIV-1 RNA plasmatico <400 copie/ml, Analisi Snapshot	16 (53%)	25 (63%)
Mediana delle modifiche, dal basale, nelle cellule CD4 (cell./µl), analisi osservata	210 (n=21)	140 (n=35)

Questi dati sono stati ulteriormente convalidati dallo studio di supporto APV20003; tuttavia in questo studio è stato usato un regime posologico diverso rispetto a quello dello studio APV29005.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, fosamprenavir viene rapidamente e quasi completamente idrolizzato ad amprenavir e fosfato inorganico, prima di raggiungere la circolazione sistemica. La conversione di fosamprenavir ad amprenavir avviene principalmente a livello dell'epitelio intestinale.

Le proprietà farmacocinetiche di amprenavir, a seguito della somministrazione concomitante di Telzir e ritonavir, sono state valutate in soggetti adulti sani e in pazienti con infezione da HIV e nessuna differenza sostanziale è stata rilevata tra questi due gruppi.

Le formulazioni di Telzir, compresse e sospensione orale, somministrate entrambe a digiuno, hanno

prodotto valori di AUC_{∞} plasmatici equivalenti di amprenavir; Telzir, come sospensione orale, ha fornito una C_{max} plasmatica di amprenavir maggiore del 14% in confronto a quella ottenuta con la formulazione in compresse.

Assorbimento

Dopo somministrazione di una singola dose di fosamprenavir, il picco di concentrazioni plasmatiche di amprenavir si osservava circa due ore dopo la somministrazione. I valori di AUC di fosamprenavir sono in generale inferiori dell'1% rispetto a quelli osservati per amprenavir. La biodisponibilità assoluta di fosamprenavir nell'uomo non è stata stabilita.

Dopo somministrazione orale di una dose multipla di dosi equivalenti di fosamprenavir e amprenavir, sono stati osservati valori di AUC di amprenavir comparabili; tuttavia con fosamprenavir i valori di C_{max} erano circa il 30% più bassi e i valori di C_{min} erano circa il 28% più alti.

La somministrazione concomitante di ritonavir con fosamprenavir aumenta l'AUC plasmatica di amprenavir di circa 2 volte e la $C_{\tau,ss}$ da 4 a 6 volte, in confronto ai valori ottenuti quando fosamprenavir viene somministrato da solo.

Dopo somministrazione orale di una dose multipla di fosamprenavir 700 mg più ritonavir 100 mg, due volte al giorno, amprenavir veniva rapidamente assorbito con una media geometrica (95% CI) di 6,08 (5,38 – 6,86) $\mu\text{g/ml}$ allo stato stazionario (*steady state*) del suo picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) e che si rilevava dopo circa 1,5 ore (0,75-5,0) (t_{max}) dalla somministrazione. La media della concentrazione plasmatica minima di amprenavir allo stato stazionario (*steady state*) (C_{min}) è stata di 2,12 (1,77 - 2,54) $\mu\text{g/ml}$ e l' AUC_{0-12h} è stata di 39,6 (34,5 – 45,3) ora* $\mu\text{g/ml}$.

Fosamprenavir in compresse somministrato a stomaco pieno (pasto standard ad elevato contenuto di grassi: 967 Kcal, 67 grammi di grassi, 33 grammi di proteine, 58 grammi di carboidrati), non ha alterato la farmacocinetica plasmatica di amprenavir (C_{max} , T_{max} o $AUC_{0-\infty}$), in confronto alla somministrazione della medesima formulazione in condizioni di digiuno. Telzir compresse può essere assunto indipendentemente dall'assunzione di cibo.

La contemporanea somministrazione di fosamprenavir con succo di pompelmo non è stata associata a cambiamenti clinicamente significativi nella farmacocinetica plasmatica di amprenavir.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione di amprenavir dopo somministrazione di Telzir è di circa 430 litri (6 l/kg considerando un peso corporeo di 70 kg), che suggerisce un ampio volume di distribuzione con un passaggio di amprenavir che liberamente penetra nei tessuti dalla circolazione sistemica. Questo valore è ridotto di circa il 40% quando Telzir viene somministrato in concomitanza con ritonavir, molto probabilmente a causa dell'aumento della biodisponibilità di amprenavir.

In studi *in vitro*, amprenavir è per il 90% circa legato alle proteine. Esso è legato alla alfa-1 glicoproteina acida (AAG) e all'albumina, ma ha una maggior affinità per AAG. Le concentrazioni di AAG hanno mostrato una diminuzione durante il corso della terapia antiretrovirale. Tale cambiamento riduce la concentrazione plasmatica totale del principio attivo, tuttavia la quantità di amprenavir non legata, ovvero la parte farmacologicamente attiva, è probabile che rimanga immutata.

Nell'uomo, il passaggio di amprenavir nel fluido cerebrospinale è trascurabile. Sembra che amprenavir passi nel liquido seminale, sebbene le concentrazioni siano inferiori a quelle plasmatiche.

Biotrasformazione

In seguito a somministrazione orale, fosamprenavir viene rapidamente e quasi completamente idrolizzato ad amprenavir e fosfato inorganico, poichè è assorbito attraverso l'epitelio intestinale. Amprenavir è principalmente metabolizzato dal fegato e meno del 1% viene escreto immodificato nelle urine. La via principale del metabolismo è quella dell'enzima citocromo P450 3A4. Il metabolismo di amprenavir è inibito da ritonavir attraverso l'inibizione del CYP3A4, comportando un incremento delle concentrazioni plasmatiche di amprenavir. Inoltre, amprenavir è anche un inibitore dell'enzima CYP3A4, anche se in misura minore rispetto a ritonavir. Pertanto i medicinali che risultano essere induttori, inibitori o substrati del CYP3A4, devono essere usati con precauzione se somministrati in concomitanza con Telzir più ritonavir (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Eliminazione

Dopo somministrazione di Telzir, l'emivita plasmatica di amprenavir è di 7,7 ore. Quando Telzir viene somministrato con ritonavir, l'emivita plasmatica di amprenavir aumenta fino a 15-23 ore. La via primaria di eliminazione di amprenavir è quella del metabolismo epatico; meno del 1% viene escreto immodificato nelle urine; non è rilevabile nelle feci. I metaboliti costituiscono circa il 14% e circa il 75% della dose somministrata di amprenavir, rispettivamente nelle urine e nelle feci.

Speciali categorie di pazienti

Bambini

In uno studio clinico di farmacocinetica di fosamprenavir condotto su pazienti pediatriche, 8 soggetti di età compresa tra 12 e 18 anni, hanno ricevuto il dosaggio standard per gli adulti di fosamprenavir, in compresse alla dose di 700 mg due volte al giorno (con ritonavir 100 mg due volte al giorno). In confronto con la popolazione adulta storica che riceveva fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg due volte al giorno, i soggetti di età compresa tra 12 e 18 anni avevano livelli plasmatici più bassi del 20% di APV AUC (0-24), valori di C_{max} inferiori del 23% e di C_{min} minori del 20%. I bambini da 6 a 11 anni di età (n=9) che ricevevano fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg, due volte al giorno, avevano valori di AUC (0-24) maggiori del 26% e valori simili di C_{max} e C_{min} , quando confrontati con la popolazione adulta storica che riceveva fosamprenavir /ritonavir 700/100 mg, due volte al giorno.

Lo studio clinico APV20002 è uno studio a 48 settimane, di Fase II, condotto in aperto, disegnato al fine di valutare la farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'attività antivirale di fosamprenavir, con e senza ritonavir, su pazienti pediatriche di età compresa da 4 settimane a meno di 2 anni. Il confronto con la popolazione adulta storica, che riceveva fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg due volte al giorno, un sottogruppo di 5 pazienti pediatriche di età compresa dai 6 mesi a meno di 24 mesi, che ricevevano fosamprenavir/ritonavir 45/7 mg/kg due volte al giorno, ha dimostrato che, nonostante un incremento delle dosi di fosamprenavir e ritonavir di circa 5 volte su base mg/kg, nei pazienti pediatriche l'AUC (0- τ) plasmatica di amprenavir era inferiore del 48% circa, la C_{max} inferiore del 26%, e la C_t inferiore del 29%. Per i pazienti molto giovani (bambini di età inferiore a 2 anni), nessuna raccomandazione può essere fatta circa il dosaggio e l'associazione di Telzir/ritonavir va evitata in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Nei pazienti di età superiore a 65 anni, la farmacocinetica di fosamprenavir in combinazione con ritonavir non è stata studiata.

Insufficienza renale

I pazienti con insufficienza renale non sono stati specificamente studiati. Meno del 1% della dose terapeutica di amprenavir viene escreta immodificata nelle urine. Anche la *clearance* renale di ritonavir è irrilevante; pertanto, l'impatto dell'insufficienza renale sull'eliminazione di amprenavir e ritonavir dovrebbe essere minima.

Insufficienza epatica

Nell'uomo, fosamprenavir è convertito in amprenavir. La via principale di eliminazione di amprenavir e ritonavir è costituita dal metabolismo epatico.

La farmacocinetica plasmatica di amprenavir è stata valutata in uno studio a dosi ripetute di 14 giorni, in soggetti adulti con infezione da HIV-1, con insufficienza epatica di grado lieve, moderato o grave, trattati con fosamprenavir più ritonavir, in confronto con soggetti di controllo con funzionalità epatica normale.

In soggetti con insufficienza epatica lieve (punteggio di Child-Pugh: 5-6), il regime posologico di fosamprenavir 700 mg, due volte al giorno, con una ridotta frequenza di dosaggio di ritonavir, 100 mg una volta al giorno, ha comportato una C_{max} plasmatica (17%) di amprenavir leggermente più alta, una AUC (0-12) plasmatica di amprenavir (22%) leggermente più alta, valori plasmatici totali di C12 di amprenavir simili e valori plasmatici di C12 di amprenavir non legato di circa il 117% maggiori, in confronto ai soggetti con funzionalità epatica normale trattati con il regime posologico standard di fosamprenavir/ritonavir di 700 mg/100 mg, di due volte al giorno.

In soggetti con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child-Pugh: 7-9), una dose ridotta di fosamprenavir, 450 mg due volte al giorno, con una ridotta frequenza di dosaggio di ritonavir 100 mg, una volta al giorno, ci si attende che origini C_{max} e AUC (0-12) plasmatiche di amprenavir simili, ma valori plasmatici totali di C12 di amprenavir di circa il 35% più bassi e valori plasmatici di C12 di amprenavir non legato di circa l'88% più alti rispetto ai valori ottenuti nei soggetti con funzionalità epatica normale, trattati con il regime posologico standard fosamprenavir più ritonavir di 700 mg/100 mg di due volte al giorno. Le esposizioni attese si basano su un'estrapolazione dai dati osservati dopo somministrazione di fosamprenavir 300 mg, due volte al giorno, con ritonavir 100 mg, una volta al giorno, in soggetti con insufficienza epatica moderata.

In soggetti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh: 10-13) una dose ridotta di fosamprenavir, 300 mg due volte al giorno, con una ridotta frequenza di dosaggio di ritonavir, 100 mg una volta al giorno, ha prodotto una C_{max} plasmatica di amprenavir più bassa del 19%, una AUC (0-12) più bassa del 23% e valori di C12 più bassi del 38%, ma valori plasmatici di C12 di amprenavir non legato simili ai valori ottenuti nei soggetti con funzionalità epatica normale trattati con il regime posologico standard, fosamprenavir più ritonavir di 700 mg/100 mg, due volte al giorno.

Nonostante la riduzione della frequenza di dosaggio di ritonavir, i soggetti con grave insufficienza epatica hanno avuto una C_{max} di ritonavir più alta del 64%, una AUC (0-24) di ritonavir più alta del 40% e una C12 di ritonavir più alta del 38%, rispetto ai valori ottenuti nei soggetti con funzionalità epatica normale, trattati con il regime posologico standard, fosamprenavir più ritonavir di 700 mg/100 mg, due volte al giorno.

Fosamprenavir con ritonavir è stato generalmente ben tollerato nei soggetti con insufficienza epatica lieve, moderata o grave e tali regimi hanno avuto profili di eventi avversi e di parametri clinici di laboratorio simili a quelli riscontrati nei precedenti studi, in soggetti con infezione da HIV-1 con funzionalità epatica normale.

Gravidanza

La farmacocinetica di amprenavir (APV) è stata studiata in donne in gravidanza trattate con FPV/RTV 700/100 mg, due volte al giorno, durante il secondo trimestre (n=6) o terzo trimestre (n=9) e dopo il parto. Durante la gravidanza, l'esposizione ad APV è stata più bassa del 25-35%. La media geometrica di APV (95% CI) e i valori di C_{τ} erano di 1,31 (0,97, 1,77), 1,34 (0,95, 1,89), e 2,03 (1,46, 2,83) $\mu\text{g/mL}$, rispettivamente, nel secondo trimestre, terzo trimestre e dopo il parto, e all'interno dell'intervallo dei valori delle pazienti non in gravidanza con gli stessi regimi di trattamento contenenti FPV/RTV.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dopo trattamento con fosamprenavir più ritonavir, alla dose raccomandata, la tossicità è risultata simile a quella di amprenavir e si è verificata a livelli di esposizione plasmatici di amprenavir al di sotto delle esposizioni nell'uomo.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute nei cani e nei ratti adulti, fosamprenavir produceva disturbi gastrointestinali evidenti (salivazione, vomito e feci da molli a liquide) modifiche a livello epatico (aumento del peso del fegato, aumento dell'attività degli enzimi epatici sierici e alterazioni microscopiche, inclusa necrosi epatocitaria). La tossicità non peggiorava quando animali più giovani venivano trattati per un confronto con gli animali adulti, anche se i dati erano indicativi di una aumentata risposta alla dose.

Negli studi di tossicità riproduttiva con fosamprenavir, nei ratti, la fertilità maschile non è stata influenzata. Nelle femmine, a dosi elevate, si è verificata una riduzione del peso dell'utero gravido (da 0 a 16%), probabilmente dovuto ad una riduzione del numero di corpi lutei ovarici e di impianti. Nelle femmine gravide di ratto e coniglio non vi erano particolari effetti sullo sviluppo embrio-fetale. Tuttavia aumentava il numero degli aborti. Nei conigli l'esposizione sistemica a livelli di dosaggio elevati è stata solo di 0,3 volte l'esposizione umana alla dose massima clinica e, pertanto, gli effetti tossici di fosamprenavir sullo sviluppo non sono stati del tutto determinati. Nei ratti esposti a fosamprenavir prima e dopo la nascita, la prole mostrava una compromissione dello sviluppo fisico e funzionale e una crescita ridotta. La sopravvivenza della prole risultava ridotta. Inoltre, veniva diminuito il numero dei siti di impianto per cucciolata e si osservava un prolungamento del periodo di gestazione quando la prole, raggiunta la maturità, veniva fatta accoppiare.

Fosamprenavir non è risultato essere mutageno o genotossico in una serie di test sia *in vitro* che *in vivo*. In studi di cancerogenesi a lungo termine con fosamprenavir, nei topi e nei ratti, vi sono stati, nel topo, aumenti degli adenomi epatocellulari e dei carcinomi epatocellulari, a livelli di esposizione equivalenti da 0,1 a 0,3 volte i livelli di esposizione nell'uomo dopo somministrazione di 700 mg di fosamprenavir più 100 mg di ritonavir, due volte al giorno, e aumenti degli adenomi epatocellulari e degli adenomi delle cellule follicolari tiroidee, nei ratti, a livelli di esposizione pari da 0,3 a 0,6 volte i livelli di esposizione nell'uomo dopo somministrazione di 700 mg di fosamprenavir più 100 mg di ritonavir, due volte al giorno. La rilevanza di queste osservazioni a livello epatocellulare nei roditori, per l'uomo è incerta; tuttavia, dagli studi clinici, o dall'esperienza successiva all'immissione in commercio, non vi è evidenza che suggerisca che tali osservazioni siano clinicamente significative. Studi a dose ripetuta con fosamprenavir, nei ratti, hanno prodotto effetti coerenti l'induzione degli enzimi epatici, che predispone i ratti a neoplasie della tiroide. Il potenziale oncogeno nei confronti della tiroide è considerato essere specie-specifico. La rilevanza clinica di tali osservazioni è sconosciuta. Solo nel ratto vi è stato un aumento dell'iperplasia delle cellule interstiziali, nei maschi, a livelli di esposizioni equivalenti a 0,5 volte quelli raggiunti nell'uomo, e un aumento, nelle femmine, degli adenocarcinomi endometriali uterini, a livelli di esposizioni equivalenti a 1,1 volte quelli raggiunti nell'uomo. Nelle femmine di ratto, l'incidenza di rilevamenti endometriali è risultata leggermente aumentata durante i controlli concomitanti, ma entro l'intervallo di base. La rilevanza degli adenocarcinomi endometriali uterini per l'uomo non è certa; tuttavia, dagli studi clinici o dall'esperienza successiva all'immissione in commercio, non vi è evidenza che suggerisca che tali osservazioni siano clinicamente significative.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Povidone K30
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Glicerolo triacetato
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) munito di chiusura di sicurezza, a prova di bambino, in polipropilene, contenente 60 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/282/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 Luglio 2004

Data di rinnovo: 15 Maggio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telzir 50 mg/ml sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di sospensione orale contiene 50 mg di fosamprenavir come fosamprenavir sale di calcio (equivalenti a circa 43 mg di amprenavir).

Eccipienti:

Metil paraidrossibenzoato (E218) 1,5 mg/ml

Propil paraidrossibenzoato (E216) 0,2 mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale

La sospensione è di colore bianco - biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Telzir in associazione con una bassa dose di ritonavir è indicato nel trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini dai 6 anni in poi con infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana di Tipo I (HIV-1), in combinazione con altri farmaci antiretrovirali.

Negli adulti con limitata esperienza di trattamento con antiretrovirali, Telzir in combinazione con una bassa dose di ritonavir, non ha mostrato di essere efficace come lopinavir / ritonavir. Non sono stati condotti studi comparativi nei bambini o negli adolescenti.

In pazienti pesantemente pre-trattati non è stato sufficientemente studiato l'uso di Telzir in combinazione con una bassa dose di ritonavir.

In pazienti già trattati con inibitori della proteasi (PI), la scelta di Telzir deve essere basata sulla verifica individuale della resistenza virale e sulla storia terapeutica dei pazienti (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Telzir deve essere somministrato solo con una bassa dose di ritonavir, in quanto esso aumenta la farmacocinetica di amprenavir, ed in associazione con altri medicinali antiretrovirali. Pertanto, prima di iniziare la terapia con Telzir, deve essere consultato il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ritonavir.
--

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Fosamprenavir è il pro-farmaco di amprenavir e non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti amprenavir.

A tutti i pazienti deve essere ricordata l'importanza di aderire all'intero regime di dosaggio raccomandato.

Si raccomanda cautela qualora si ecceda nei dosaggi raccomandati di fosamprenavir più ritonavir indicati di seguito (vedere paragrafo 4.4).

Telzir sospensione si somministra per via orale.

Agitare il flacone energicamente per 20 secondi prima che la prima dose sia prelevata e per 5 secondi prima di ciascuna dose successiva.

Telzir è disponibile anche in compresse rivestite con film da 700 mg.

Adulti

Negli adulti, la sospensione orale **deve** essere assunta **senza** cibo e a stomaco vuoto.

Fare riferimento alla tabella di seguito riportata per le raccomandazioni sulla posologia negli adulti.

Pazienti pediatrici (dai 6 anni di età)

Nei pazienti pediatrici la sospensione orale **deve** essere assunta **con** il cibo in modo da migliorare la gradevolezza e favorire l'aderenza alla terapia (vedere paragrafo 5.2).

Telzir sospensione orale è l'alternativa raccomandata per il più accurato dosaggio nei bambini in base al peso corporeo.

Fare riferimento alla tabella di seguito riportata per le raccomandazioni sulla posologia nei pazienti pediatrici.

Nessuna raccomandazione posologica può essere formulata per bambini di peso inferiore a 25 kg.

Bambini di età inferiore ai 6 anni

Telzir con ritonavir va evitato nei bambini al di sotto dei 6 anni a causa della insufficienza dei dati di farmacocinetica, sicurezza e risposta antivirale (vedere paragrafo 5.2).

Raccomandazioni sul dosaggio per Telzir con ritonavir

Età	Peso corporeo	Posologia di Telzir (DUE VOLTE AL GIORNO)	Posologia di Ritonavir (DUE VOLTE AL GIORNO)
Adulti (≥18 anni)		Compressa o Sospensione orale 700 mg (1 compressa o 14 ml di sospensione) La sospensione orale deve essere presa senza cibo	Capsula o Soluzione 100 mg
6-17 anni	≥39 kg	Compressa o Sospensione orale 700 mg (1 compressa o 14 ml di sospensione) La sospensione orale deve essere presa con il cibo	Capsula o Soluzione 100 mg
	33-38 kg	Sospensione orale 18 mg/kg (0,36 ml/kg); massimo 700 mg o 14 ml La sospensione orale deve essere presa con il cibo	Capsula o Soluzione 100 mg
	25-32 kg	Sospensione orale 18 mg/kg (0,36 ml/kg) La sospensione orale deve essere presa con il cibo	Soluzione 3 mg/kg
	<25 kg	Nessuna indicazione posologica	
<6 anni		Non raccomandato	

Anziani (di età superiore a 65 anni)

La farmacocinetica di fosamprenavir non è stata studiata in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, non può essere fatta alcuna raccomandazione in tale popolazione di pazienti.

Insufficienza renale

Nei pazienti affetti da insufficienza renale, non è considerato necessario alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

Negli adulti con insufficienza epatica lieve (punteggio di Child-Pugh: 5-6), la dose raccomandata è 700 mg di fosamprenavir due volte al giorno, con 100 mg di ritonavir **una volta** al giorno.

Negli adulti con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child-Pugh: 7-9), la dose raccomandata è di 450 mg di fosamprenavir (cioè 9 ml di Telzir sospensione orale), due volte al giorno, con 100 mg di ritonavir **una volta** al giorno. Questo adattamento della dose non è stato valutato in uno studio clinico e deriva da un'estrapolazione (vedere paragrafo 5.2).

Negli adulti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh: 10-15): fosamprenavir deve essere usato con cautela e ad un dosaggio ridotto, di 300 mg di fosamprenavir due volte al giorno, con 100 mg di ritonavir **una volta** al giorno.

Nel complesso anche con questi adattamenti della dose, negli adulti con insufficienza epatica, alcuni pazienti possono avere concentrazioni plasmatiche di amprenavir e/o ritonavir maggiori o minori di quanto atteso, rispetto a pazienti con funzionalità epatica normale, a causa di una aumentata variabilità tra i pazienti (vedere paragrafo 5.2), pertanto si raccomanda un attento monitoraggio della sicurezza e della risposta virologica.

In questi pazienti la sospensione orale **deve** essere assunta **senza** cibo e a stomaco vuoto.

Per i bambini e gli adolescenti con insufficienza epatica, nessuna raccomandazione posologica può essere proposta, dal momento che non è stato condotto alcuno studio in tali gruppi di età.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a fosamprenavir, amprenavir o ritonavir, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Telzir non deve essere somministrato in concomitanza con medicinali con una ristretta finestra terapeutica che siano substrati del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), ad esempio, alfuzosina, amiodarone, astemizolo, bepridil, cisapride, diidroergotamina, ergotamina, pimozide, quetiapina, chinidina, terfenadina, midazolam per via orale (per le precauzioni relative alla somministrazione di midazolam per via parenterale vedere paragrafo 4.5), triazolam per via orale, sildenafil usato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa (per l'uso di sildenafil nei pazienti con disfunzione erettile, vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

La co-somministrazione del medicinale antipsicotico lurasidone e fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di paritaprevir e fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV), è controindicata a causa dell'atteso aumento dell'esposizione a paritaprevir e della mancanza di dati clinici che valutino l'entità di tale aumento (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di Telzir con simvastatina o lovastatina è controindicato a causa di un incremento delle concentrazioni plasmatiche di lovastatina e simvastatina che possono aumentare il rischio di miopatia inclusa la rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).

Telzir con ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza con farmaci con una ristretta finestra terapeutica, che siano altamente dipendenti dal metabolismo CYP2D6, ad esempio, flecainide e propafenone (vedere paragrafo 4.5).

È controindicata l'associazione di rifampicina con Telzir e ritonavir a basso dosaggio (vedere paragrafo 4.5).

Le preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere usate mentre viene assunto Telzir a causa del rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e di riduzione degli effetti clinici di amprenavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sebbene un'efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale abbia dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione, in accordo con le linee guida nazionali.

I pazienti devono essere informati che il trattamento con Telzir o qualsiasi altra terapia antiretrovirale disponibile, non guarisce l'HIV ed essi possono ancora sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicanze associate all'infezione da HIV.

Fosamprenavir contiene una quota di sulfonamide. Non si conosce il potenziale di sensibilità crociata tra i medicinali appartenenti alla classe delle sulfonamidi e fosamprenavir. Negli studi "pivotal" di Telzir, nei pazienti trattati con fosamprenavir più ritonavir, non è stato evidenziato un aumentato rischio di eruzione cutanea nei pazienti con una storia di allergia alla sulfonamide, rispetto a quelli senza precedenti di allergia alla sulfonamide. Tuttavia, Telzir deve essere usato con cautela nei pazienti con allergia nota alla sulfonamide.

La sospensione orale di Telzir contiene propil e metil paraidrossibenzoato. Queste sostanze possono causare una reazione allergica in alcuni individui. Tale reazione può essere ritardata.

Non è stata valutata dal punto di vista clinico la somministrazione di Telzir 700 mg due volte al giorno in associazione a dosi di ritonavir superiori a 100 mg due volte al giorno. L'impiego di dosaggi maggiori di ritonavir potrebbe alterare il profilo di sicurezza di tale combinazione e pertanto va evitato.

Malattia epatica

Negli adulti con insufficienza epatica lieve, moderata o grave, Telzir con ritonavir deve essere impiegato con cautela e a dosi ridotte (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con una terapia antiretrovirale di combinazione, sono considerati ad aumentato rischio di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali. In caso di concomitante terapia antivirale contro l'epatite B o C, si faccia riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tali medicinali.

I pazienti con una pre-esistente disfunzione epatica, inclusa l'epatite cronica attiva, presentano una aumentata frequenza di anomalie nella funzionalità epatica, durante la terapia antiretrovirale di combinazione e devono essere monitorati secondo la prassi consueta. Qualora, in tali pazienti, si evidenzino un peggioramento della malattia epatica, si deve prendere in considerazione la sospensione o la definitiva interruzione del trattamento.

Interazioni con altri medicinali

L'uso di Telzir in concomitanza con alofantrina o lidocaina (sistemica) va evitato (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori PDE5 usati per il trattamento della disfunzione erettile: l'uso di Telzir in concomitanza con inibitori del PDE5 (ad esempio, sildenafil, tadalafil, vardenafil) va evitato (vedere paragrafo 4.5). Dalla somministrazione concomitante di Telzir con una bassa dose di ritonavir e tali medicinali, ci si attende, sostanzialmente, che aumentino le loro concentrazioni e ciò può comportare eventi avversi associati agli inibitori PDE5, quali ipotensione, alterazioni della visione e priapismo (vedere paragrafo 4.5). E' da notare che è controindicata la somministrazione concomitante di Telzir, con una bassa dose di ritonavir, con sildenafil, usato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa (vedere paragrafo 4.3).

Si raccomanda una riduzione del dosaggio della rifabutina di almeno il 75%, qualora essa venga somministrata con Telzir più ritonavir. Può essere necessaria un'ulteriore riduzione della dose (vedere paragrafo 4.5).

Dal momento che, con la somministrazione concomitante di fosamprenavir, ritonavir e contraccettivi orali, si potrebbe verificare un aumento del rischio di innalzamento delle transaminasi epatiche e i livelli ormonali potrebbero essere alterati, per donne in età fertile si raccomandano metodi contraccettivi alternativi non ormonali (vedere paragrafo 4.5).

Non sono disponibili dati sulla somministrazione concomitante di fosamprenavir più ritonavir con estrogeni e/o progestinici, quando usati come terapie ormonali sostitutive. L'efficacia e la sicurezza di tali terapie con fosamprenavir più ritonavir non sono state stabilite.

Farmaci antiepilettici (carbamazepina, fenobarbital) devono essere impiegati con cautela. Nei pazienti che assumono contemporaneamente tali medicinali, Telzir può risultare meno efficace a causa della diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di amprenavir (vedere paragrafo 4.5).

Per quanto riguarda i farmaci immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, rapamicina) quando somministrati assieme a Telzir, si raccomanda un monitoraggio delle concentrazioni terapeutiche (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda un controllo delle concentrazioni terapeutiche degli antidepressivi triciclici (ad es., desipramina e nortriptilina), qualora questi venissero somministrati in concomitanza con Telzir (vedere paragrafo 4.5).

Quando warfarin o altri anticoagulanti orali sono somministrati in concomitanza con Telzir, si raccomanda un controllo ravvicinato dell'INR (International Normalised Ratio, Tempo di Protrombina) (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di Telzir con ritonavir e fluticasone, o altri glucocorticoidi che sono metabolizzati dal CYP3A4 andrebbe evitato, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroidi, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di fosamprenavir/ritonavir con altre sostanze antineoplastiche metabolizzate dal CYP3A4 (ad esempio dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastina ed everolimus) può aumentare le concentrazioni di questi medicinali, aumentando potenzialmente il rischio di eventi avversi solitamente associati a questi medicinali. Si prega di fare riferimento al relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Antivirali ad azione diretta contro il virus dell'epatite C (HCV): quando medicinali antivirali ad azione diretta (DAA) contro il virus dell'epatite C che sono metabolizzati da CYP3A4 o che sono induttori/inibitori di CYP3A4, vengono co-somministrati con fosamprenavir/ritonavir, è attesa un'alterazione delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali a causa dell'inibizione o induzione dell'attività enzimatica di CYP3A4 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Eruzione cutanea / reazioni cutanee

La maggior parte dei pazienti con eruzione cutanea di entità lieve o moderata può continuare ad assumere Telzir. Adatti antistaminici (ad esempio, cetirizina dicloridrato) possono ridurre il prurito e accelerare la risoluzione dell'eruzione cutanea. Reazioni cutanee gravi e pericolose per la vita, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, sono state osservate in meno dell'1% dei pazienti inclusi nel programma di sviluppo clinico. Telzir deve essere definitivamente interrotto in caso di grave eruzione cutanea o in caso di eruzione cutanea di moderata intensità ma con segni/sintomi sistemici o a livello delle mucose (vedere

paragrafo 4.8).

Pazienti emofilici

Nei pazienti con emofilia di tipo A e B, trattati con inibitori della proteasi (PI), sono stati osservati casi di aumento del tempo di sanguinamento che includono ematomi cutanei ed emartrosi spontanei. In alcuni pazienti si è resa necessaria la somministrazione del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati, il trattamento con inibitori della proteasi è stato continuato o ripreso, qualora fosse stato sospeso. Si è supposto che esista una relazione causale, anche se il meccanismo d'azione non è stato chiarito. I pazienti emofilici dovrebbero comunque essere informati della possibilità di aumento del tempo di sanguinamento.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero, in parte, essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi, vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio, si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV, con grave deficienza immunitaria al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis carinii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere istituito un adeguato trattamento. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune), in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati segnalati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Quando fosamprenavir e ritonavir sono somministrati in associazione, il profilo metabolico di interazione farmacologica di ritonavir può essere predominante poichè ritonavir è un inibitore del CYP3A4 più potente. Devono pertanto essere consultate le informazioni prescrittive complete di ritonavir prima di iniziare la terapia con Telzir e ritonavir. Ritonavir inibisce anche il CYP2D6, ma in misura minore rispetto al CYP3A4. Ritonavir induce il CYP3A4, il CYP1A2, il CYP2C9 e la glucuronosil transferasi.

Inoltre, sia amprenavir, il metabolita attivo di fosamprenavir, che ritonavir, sono principalmente metabolizzati nel fegato dal CYP3A4. Pertanto, ogni medicinale che condivide questa via metabolica o modifica l'attività di CYP3A4, può alterare la farmacocinetica di amprenavir e ritonavir. Allo stesso modo, la somministrazione di fosamprenavir con ritonavir potrebbe anche modificare la farmacocinetica di altri principi attivi che condividono questa via metabolica.

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

Se non diversamente indicato, gli studi descritti di seguito sono stati condotti con il dosaggio raccomandato di fosamprenavir/ritonavir (cioè 700/100 mg due volte al giorno), e le interazioni sono state esaminate alle condizioni dello stato stazionario (*steady-state*) in cui i farmaci venivano somministrati per un periodo da 10 a 21 giorni.

Farmaci per area terapeutica	Interazioni Modifiche nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
MEDICINALI ANTIRETROVIRALI		
<i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa</i>		
Efavirenz 600 mg una volta al giorno	Non si osserva alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.
Nevirapina 200 mg due volte al giorno	Non si osserva alcuna interazione clinicamente significativa	Non è necessario alcun adattamento del dosaggio.
Etravirina (Studio condotto in 8 pazienti)	Amprenavir AUC ↑ 69% Amprenavir C _{min} ↑ 77% Amprenavir C _{max} ↑ 62% Etravirina: AUC ↔ ^a Etravirina: C _{min} ↔ ^a Etravirina: C _{max} ↔ ^a ^a Confronto basato su un controllo storico.	Può essere richiesta una riduzione della dose di Telzir (con l'uso della sospensione orale).

<p>Indinavir Saquinavir</p> <p>Nessuno studio di interazione farmacologica.</p>		<p>Non può essere fornita alcuna raccomandazione sulla dose.</p>
<p>Atazanavir</p> <p>300 mg una volta al giorno</p>	<p>Atazanavir: C_{max} ↓ 24%* Atazanavir: AUC ↓ 22%* Atazanavir: C_{min} ↔* *confrontato con atazanavir/ ritonavir 300 mg/ 100 mg una volta al giorno</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p>	<p>Non è necessario alcun adattamento della dose.</p>
<p><i>Inibitori dell'integrasi</i></p>		
<p>Raltegravir</p> <p>400 mg due volte al giorno</p>	<p><u>Stato a digiuno</u></p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 14% (-36%; +15%) AUC ↓ 16% (-36%; +8%) C_{min} ↓ 19% (-42%; +13%)</p> <p>Raltegravir: C_{max} ↓ 51% (-75%; -3%) AUC ↓ 55% (-76%; -16%) C_{min} ↓ 36% (-57%; -3%)</p> <p><u>In presenza di cibo</u></p> <p>Amprenavir: C_{max} ↓ 25% (-41%; -4%) AUC ↓ 25% (-42%; -3%) C_{min} ↓ 33% (-50%; -10%)</p> <p>Raltegravir: C_{max} ↓ 56% (-70%; -34%) AUC ↓ 54% (-66%; -37%) C_{min} ↓ 54% (-74%; -18%)</p>	<p>L'uso concomitante va evitato. Riduzioni significative nell'esposizione e nella C_{min}, osservate sia per amprenavir che per raltegravir (specialmente in presenza di cibo) possono, nei pazienti, determinare il fallimento virologico.</p>

<p>Dolutegravir</p> <p>50 mg una volta al giorno</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p>$C_{max} \downarrow 24\%$ $AUC \downarrow 35\%$ $C_{\tau} \downarrow 49\%$</p> <p>Amprenavir: $C_{max} \leftrightarrow$ Amprenavir: $AUC \leftrightarrow$ Amprenavir: $C_{min} \leftrightarrow$</p>	<p>Non è raccomandato alcun adattamento del dosaggio di fosamprenavir o dolutegravir sulla base delle relazioni esposizione-risposta degli studi clinici osservate. Si richiede cautela e si raccomanda un attento monitoraggio quando tale combinazione viene somministrata ai pazienti resistenti agli inibitori dell'integrasi.</p>
<p><i>Antagonisti del recettore CCR5</i></p>		
<p>Maraviroc</p> <p>300 mg due volte al giorno</p>	<p>Maraviroc: $AUC_{12} \uparrow 2,49$ Maraviroc: $C_{max} \uparrow 1,52$ Maraviroc: $C_{12} \uparrow 4,74$</p> <p>Amprenavir: $AUC_{12} \downarrow 0,65$ Amprenavir: $C_{max} \downarrow 0,66$ Amprenavir: $C_{12} \downarrow 0,64$</p> <p>Ritonavir $AUC_{12} \downarrow 0,66$ Ritonavir $C_{max} \downarrow 0,61$ Ritonavir $C_{12} \leftrightarrow 0,86$</p>	<p>L'uso concomitante va evitato. Le riduzioni significative nella C_{min} di amprenavir osservate, possono determinare, nei pazienti, il fallimento virologico.</p>
<p><i>Medicinali contro il virus dell'epatite C</i></p>		
<p>Simeprevir Daclatasvir</p>	<p>Non studiato. I risultati di studi con altri inibitori della proteasi dell'HIV e simeprevir o daclatasvir suggeriscono che la co-somministrazione con fosamprenavir/ritonavir probabilmente porti ad un aumento delle esposizioni plasmatiche di simeprevir o daclatasvir a causa dell'inibizione dell'enzima CYP3A4.</p>	<p>Non raccomandato.</p>

Paritaprevir (co-formulato con ritonavir e ombitasvir e co-somministrato con dasabuvir)	Non studiato. I risultati di studi con altri inibitori della proteasi dell'HIV e paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir +/- dasabuvir suggeriscono che la co-somministrazione di fosamprenavir/ritonavir con paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir +/-dasabuvir probabilmente porti ad un aumento delle esposizioni plasmatiche di paritaprevir a causa dell'inibizione dell'enzima CYP3A4 e della dose maggiore di ritonavir.	Controindicato (vedere paragrafo 4.3)
ANTIARITMICI		
Amiodarone Bepridil Chinidina Flecainide Propafenone	Amiodarone: ↑ atteso Bepridil: ↑ atteso Chinidina: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV) Flecainide: ↑ atteso Propafenone: ↑ atteso (inibizione CYP2D6 da RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita quali le aritmie cardiache.
DERIVATI DELL'ERGOT		
Diidroergotamina Ergotamina Ergonovina Metilergonovina	Diidroergotamina: ↑ atteso Ergonovina: ↑ atteso Ergotamina: ↑ atteso Metilergonovina: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita quali tossicità acuta da ergot caratterizzata da vasospasmo periferico ed ischemia delle estremità e degli altri tessuti.
AGENTI DELLA MOTILITA' GASTROINTESTINALE		
Cisapride	Cisapride: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita quali le aritmie cardiache.
ANTISTAMINICI (ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELL'ISTAMINA H1)		
Astemizolo Terfenadina	Astemizolo: ↑ atteso Terfenadina: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita quali le aritmie cardiache.

NEUROLETTICI		
Pimozide	Pimozide: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita quali le aritmie cardiache.
ANTIPSICOTICI		
Quetiapina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di Telzir, ci si attende un aumento delle concentrazioni di quetiapina.	La somministrazione concomitante di Telzir e quetiapina è controindicata poiché potrebbe aumentare la tossicità correlata a quetiapina. L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di quetiapina può portare al coma.
Lurasidone Nessuno studio di interazione farmacologica (FPV/RTV)	Lurasidone: ↑ atteso (inibizione CYP3A4)	La somministrazione concomitante di fosamprenavir/ritonavir e lurasidone è controindicata a causa della possibilità di reazioni gravi e/o potenzialmente pericolose per la vita dovute a lurasidone (vedere paragrafo 4.3).
INFEZIONI		
<i>Antibatterici</i>		
Claritromicina Studio condotto con amprenavir Nessuno studio di interazione farmacologica con FPV/RTV	Claritromicina: moderato ↑ atteso (inibizione CYP3A4)	Usare con cautela.
Eritromicina Nessuno studio di interazione farmacologica.	Eritromicina: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Usare con cautela.

<i>Antimicobatterici</i>		
<p>Rifabutina 150 mg a giorni alterni</p>	<p>Rifabutina: C_{max} ↓ 14%* Rifabutina: AUC (0-48) ↔*</p> <p>25-O-desacetilrifabutina: C_{max} ↑ 6-volte* 25-O-desacetilrifabutina: AUC (0-48) ↑ 11-volte* *confrontato con rifabutina 300 mg una volta al giorno</p> <p>L'esposizione ad amprenavir non è cambiata se confrontata con i dati storici. (Induzione/inibizione mista CYP3A4)</p>	<p>L'aumento della 25-O-desacetilrifabutina (metabolita attivo) potrebbe potenzialmente portare ad un aumento degli eventi avversi correlate a rifabutina, soprattutto uveite.</p> <p>Si raccomanda un 75% di riduzione della dose standard di rifabutina (cioè a 150 mg a giorni alterni). Può rendersi necessaria una ulteriore riduzione della dose (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Rifampicina 600 mg una volta al giorno</p> <p>(Amprenavir senza ritonavir)</p> <p>Nessuno studio di interazione farmacologica con FPV/RTV</p>	<p>Amprenavir: AUC ↓ 82% Significativa ↓ APV attesa</p> <p>(induzione CYP3A4 da rifampicina)</p>	<p>Controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>La diminuzione della AUC di amprenavir può comportare un fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza. Durante i tentativi di superare la ridotta esposizione aumentando la dose degli altri inibitori della proteasi somministrati con ritonavir, sono state osservate, con elevata frequenza, reazioni epatiche.</p>
<i>Antifungini</i>		
<p>Ketoconazolo 200 mg una volta al giorno per quattro giorni</p> <p>Itraconazolo Nessuno studio di interazione farmacologica.</p>	<p>Ketoconazolo: C_{max} ↑ 25% Ketoconazolo: AUC ↑ 2,69 volte.</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔</p> <p>Itraconazolo: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)</p>	<p>Alte dosi di ketoconazolo o itraconazolo (> 200 mg/die) vanno evitate.</p>

ANTIACIDI ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELL'ISTAMINA H2 INIBITORI DI POMPA PROTONICA		
Singola dose di 30 ml di una sospensione di antiacido (equivalente a 3,6 g di alluminio idrossido e 1,8 g di magnesio idrossido) (Telzir 1400 mg singola dose)	Amprenavir: C_{max} ↓ 35% Amprenavir: AUC ↓ 18% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔	Con antiacidi, antagonisti dei recettori dell'istamina H ₂ ed inibitori di pompa protonica, nessun adattamento della dose è necessario.
Ranitidina 300 mg singola dose (Telzir 1400 mg singola dose)	Amprenavir: C_{max} ↓ 51% Amprenavir: AUC ↓ 30% Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔	
Esomeprazolo 20 mg una volta al giorno	Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} (C_{12h}) ↔ (Aumento del pH gastrico)	
ANTICONVULSIVANTI		
Fenitoina 300 mg una volta al giorno	Fenitoina: C_{max} ↓ 20% Fenitoina: AUC ↓ 22% Fenitoina: C_{min} ↓ 29% (modesta induzione CYP3A4 da FPV/RTV) Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20% Amprenavir: C_{min} ↑ 19%	Si raccomanda che le concentrazioni plasmatiche di fenitoina vengano controllate e la dose di fenitoina venga aumentata se appropriato.
Fenobarbital Carbamazepina Nessuno studio di interazione farmacologica.	Amprenavir: ↓ atteso (modesta induzione CYP3A4)	Usare con cautela (vedere paragrafo 4.4).
Lidocaina (per via sistemica) Nessuno studio di interazione farmacologica.	Lidocaina: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	L'uso concomitante va evitato. Ciò può causare gravi reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).
Alofantrina Nessuno studio di interazione farmacologica.	Alofantrina: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	L'uso concomitante va evitato. Ciò può causare gravi reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

INIBITORI PDE5		
<p>Sildenafil Vardenafil Tadalafil</p> <p>Nessuno studio di interazione farmacologica.</p>	<p>Inibitori PDE5: ↑ atteso</p> <p>(inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)</p>	<p>L'uso concomitante va evitato. Ciò può comportare un aumento delle reazioni avverse associate agli inibitori PDE5, inclusi ipotensione, alterazioni della visione e priapismo (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli inibitori PDE5). I pazienti devono essere avvertiti relativamente a questi possibili effetti collaterali quando usano gli inibitori PDE5 con Telzir/ritonavir (vedere paragrafo 4.4). Da notare che è controindicata la somministrazione concomitante di Telzir con una bassa dose di ritonavir con sildenafil, usato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa(vedere paragrafo 4.3).</p>
STEROIDI PER INALAZIONE E SOMMINISTRAZIONE NASALE		
<p>Fluticasone propionato 50 µg per via intranasale 4 volte al giorno per 7 giorni</p> <p>(Ritonavir 100 mg capsule due volte al giorno per 7 giorni)</p>	<p>Fluticasone propionato: ↑</p> <p>Livelli di cortisolo endogeno: ↓ 86 %.</p> <p>Gli effetti dell'elevata esposizione sistemica di fluticasone sui livelli plasmatici di ritonavir non sono ancora noti.</p> <p>E' possibile riscontrare maggiori effetti quando fluticasone propionato viene inalato.</p> <p>(inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)</p>	<p>La somministrazione concomitante va evitata, a meno che il potenziale beneficio del trattamento sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroide (vedere paragrafo 4.4). Si deve considerare una riduzione della dose del glucocorticoide con un attento monitoraggio degli effetti locali e sistemici o la sostituzione del glucocorticoide con un altro che non sia un substrato del CYP3A4 (ad esempio beclometasone). In caso di sospensione del glucocorticoide, la riduzione progressiva della dose dovrà essere effettuata in un periodo di tempo più lungo (vedere paragrafo 4.4).</p>
ANTAGONISTI DEGLI ADRENORECETTORI ALFA-1		
<p>Alfuzosina</p>	<p>Potenziati aumenti delle concentrazioni di alfuzosina che possono portare a ipotensione. Il meccanismo di interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di fosamprenavir/ritonavir.</p>	<p>È controindicata la somministrazione concomitante di Telzir/ritonavir con alfuzosina (vedere paragrafo 4.3).</p>

PRODOTTI ERBORISTICI		
Erba di S. Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprenavir: ↓ attesa (induzione CYP3A4 da Erba di S. Giovanni)	Le preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni non devono essere somministrate con Telzir (vedere paragrafo 4.3). Se un paziente sta già assumendo l'erba di S. Giovanni è necessario controllare i livelli di amprenavir, ritonavir e dell'HIV RNA e interrompere l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. I livelli di amprenavir e ritonavir possono aumentare interrompendo l'erba di S. Giovanni. L'effetto di induzione può persistere per almeno due settimane dopo la sospensione del trattamento con l'erba di S. Giovanni.
INIBITORI DELLA HMG-COA REDUTTASI		
Lovastatina Simvastatina Nessuno studio di interazione farmacologica.	Lovastatina: ↑ atteso Simvastatina: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). L'aumento delle concentrazioni degli inibitori della HMG-CoA reduttasi può causare miopia, inclusa rhabdomiolisi. Si raccomanda l'impiego di pravastatina o fluvastatina poiché il loro metabolismo non dipende dal CYP3A4 e non si attendono interazioni con gli inibitori della proteasi.
Atorvastatina 10 mg una volta al giorno per 4 giorni	Atorvastatina: C_{max} ↑ 184% Atorvastatina: AUC ↑ 153% Atorvastatina: C_{min} ↑ 73% Amprenavir: C_{max} ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C_{min} ↔ (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Devono essere somministrate dosi di atorvastatina non superiori a 20 mg/die, controllando attentamente la tossicità di atorvastatina.
IMMUNOSOPPRESSORI		
Ciclosporina Rapamicina Tacrolimus Nessuno studio di interazione farmacologica.	Ciclosporina: ↑ atteso Rapamicina: ↑ atteso Tacrolimus: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Si raccomanda un frequente monitoraggio delle concentrazioni terapeutiche degli immunosoppressori, fino alla stabilizzazione di questi (vedere paragrafo 4.4).

BENZODIAZEPINE		
<p>Midazolam</p> <p>Nessuno studio di interazione farmacologica.</p>	<p>Midazolam: ↑ atteso (3-4 volte per midazolam per via parenterale)</p> <p>Sulla base dei dati con altri inibitori della proteasi, ci si aspetta che le concentrazioni plasmatiche di midazolam siano significativamente più elevate rispetto a quando midazolam è somministrato per via orale.</p> <p>(inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)</p>	<p>Telzir/ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza con midazolam, assunto per via orale (vedere paragrafo 4.3), mentre deve essere usata cautela nella somministrazione concomitante di Telzir/ritonavir e midazolam, assunto per via parenterale.</p> <p>Se Telzir/ritonavir viene somministrato in concomitanza con midazolam per via parenterale, ciò deve essere effettuato in un'unità di terapia intensiva (UTI) o in condizioni similari, che assicurino un accurato monitoraggio e una gestione clinica appropriata in caso di depressione respiratoria e/o prolungata sedazione. Devono essere considerati adattamenti del dosaggio per midazolam, specialmente se è somministrata più di una singola dose di midazolam.</p>
ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI		
<p>Desipramina Nortriptilina</p> <p>Nessuno studio di interazione farmacologica.</p>	<p>Antidepressivi triciclici: ↑ atteso</p> <p>(lieve inibizione CYP2D6 da RTV)</p>	<p>Si raccomanda un attento controllo degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse degli antidepressivi triciclici (vedere paragrafo 4.4).</p>
OPPIOIDI		
<p>Metadone</p> <p>≤ 200 mg una volta al giorno</p>	<p>(R-) metadone: C_{max} ↓ 21%</p> <p>(R-) metadone: AUC ↓ 18%</p> <p>(induzione CYP da FPV/RTV)</p>	<p>Non ci si aspetta che la diminuzione dell'(R-) metadone (enantiomero attivo) sia clinicamente significativa. Come precauzione, i pazienti devono essere controllati per la sindrome da astinenza.</p>
ANTICOAGULANTI ORALI		
<p>Warfarin Altri anticoagulanti orali</p> <p>Nessuno studio di interazione farmacologica.</p>	<p>Possibile ↓ o ↑ dell'effetto antitrombotico.</p> <p>(Induzione e/o inibizione CYP2C9 da RTV)</p>	<p>Si raccomanda un controllo ravvicinato dell'International Normalised Ratio (Rapporto Internazionale Normalizzato/Tempo di Protrombina (vedere paragrafo 4.4).</p>

CONTRACCETTIVI ORALI		
<p>Etinilestradiolo 0,035 mg/noretisterone 0,5 mg una volta al giorno</p>	<p>Etinilestradiolo: C_{max} ↓28% Etinilestradiolo: AUC ↓37%</p> <p>Noretisterone: C_{max} ↓38% Noretisterone AUC ↓34% Noretisterone: C_{min} ↓26%</p> <p>(induzione CYP3A4 da FPV/RTV)</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* *confrontato con i dati storici.</p> <p>Ritonavir: C_{max} ↑63% * Ritonavir: AUC ↑45% * *confrontato con i dati storici.</p> <p>In alcuni soggetti si sono verificati aumenti clinicamente significativi delle transaminasi epatiche.</p>	<p>Per le donne in età fertile, si raccomandano metodi di contraccezione alternativi non ormonali (vedere paragrafo 4.4).</p>
INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA		
<p>Paroxetina 20 mg una volta al giorno</p>	<p>Paroxetina: C_{max} ↓ 51% Paroxetina: AUC ↓55%</p> <p>Amprenavir: C_{max} ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C_{min} ↔* *confrontato con i dati storici.</p> <p>Meccanismo sconosciuto.</p>	<p>Si raccomanda la titolazione della dose di paroxetina, sulla base di una valutazione clinica della risposta all'antidepressivo. I pazienti trattati con una dose stabile di paroxetina che iniziano il trattamento con Telzir e ritonavir devono essere monitorati per la risposta all'antidepressivo.</p>

AGENTI ANTINEOPLASTICI METABOLIZZATI DAL CYP3A		
<p>Esempi di medicinali antineoplastici: dasatinib nilotinib ibrutinib vinblastina everolimus</p> <p>Nessuno studio di interazione farmacologica (FPV/RTV)</p>	<p>dasatinib: ↑ atteso nilotinib: ↑ atteso ibrutinib: ↑ atteso vinblastina: ↑ atteso everolimus: ↑ atteso</p> <p>(inibizione CYP3A4)</p>	<p>Quando medicinali antineoplastici che sono metabolizzati dal CYP3A vengono co-somministrati con fosamprenavir/ritonavir, le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci antineoplastici possono essere aumentate e potrebbero aumentare il rischio di eventi avversi solitamente associati a questi agenti antineoplastici. In caso di somministrazione concomitante con medicinali antineoplastici metabolizzati dal CYP3A, fare riferimento al relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi medicinali.</p>

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Come regola generale, quando, nelle donne in gravidanza, si decide di usare un agente antiretrovirale per il trattamento dell'infezione da HIV e, di conseguenza, per ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, devono essere tenuti in considerazione i dati sull'impiego negli animali (vedere paragrafo 5.3), così come l'esperienza clinica nelle donne in gravidanza.

Esiste un'esperienza clinica limitata (meno di 300 esiti di gravidanze) dell'impiego di fosamprenavir nelle donne in gravidanza. Nell'uomo è stato dimostrato il verificarsi del passaggio di amprenavir attraverso la placenta.

In studi con animali esposti a concentrazioni sistemiche plasmatiche di amprenavir (AUC) inferiori all'esposizione terapeutica nei pazienti trattati con Telzir, sono stati osservati effetti tossici sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Alla luce della bassa esposizione negli studi di tossicità riproduttiva, non è stato pienamente determinato il potenziale degli effetti tossici di Telzir sullo sviluppo.

Telzir deve essere usato durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Metaboliti associati ad amprenavir sono stati trovati nel latte di ratto, ma non è noto se amprenavir sia escreto nel latte materno umano. I piccoli di ratto esposti ad amprenavir e fosamprenavir, prima e dopo la nascita, hanno mostrato effetti tossici sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3).

Si raccomanda che le donne con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini in nessuna circostanza, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

Non sono disponibili dati nell'uomo circa gli effetti di fosamprenavir sulla fertilità. Nei ratti, con

fosamprenavir, non vi è stato alcun effetto importante sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati svolti studi sugli effetti di Telzir in combinazione con ritonavir sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Il profilo delle reazioni avverse di Telzir deve essere tenuto presente quando venga presa in considerazione la capacità del paziente di guidare o usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Si deve tenere in considerazione che Telzir sospensione orale non è stato valutato clinicamente negli adulti e che il profilo degli effetti indesiderati riportato in questa paragrafo è basato sull'esperienza in adulti con Telzir compresse rivestite con film.

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo delle reazioni avverse era simile per tutti i rispettivi studi condotti sugli adulti: popolazioni di pazienti *naïve* alla terapia antiretrovirale (APV30002, ESS100732) e pazienti già trattati con inibitori della proteasi (dosaggio due volte al giorno, APV30003). Questo si basa su dati di sicurezza, in questi tre studi, su un totale di 864 pazienti esposti a fosamprenavir/ritonavir.

Le reazioni avverse riportate con maggior frequenza (>5% dei soggetti adulti trattati), con la combinazione fosamprenavir/ritonavir, sono state reazioni gastrointestinali (nausea, diarrea, dolore addominale e vomito) e cefalea. La maggior parte delle reazioni avverse associate alle terapie di combinazione fosamprenavir/ritonavir sono state di gravità da lieve a moderata, precoci nell'insorgenza e raramente limitanti il trattamento. Sono state anche riportate reazioni avverse più gravi quali gravi esantemi della cute e innalzamenti delle transaminasi epatiche (vedere paragrafo Descrizioni di reazioni avverse selezionate).

Riassunto tabulare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate per classificazione sistemica-organica e frequenza assoluta secondo MedDRA. Le frequenze sono definite come: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) o Molto raro ($< 1/10.000$) o Non nota.

Le categorie di frequenza per le reazioni sotto riportate sono state definite in base agli studi clinici e ai dati successivi all'immissione in commercio.

La maggior parte delle reazioni avverse di seguito elencate sono state osservate in tre grandi studi clinici negli adulti, in cui gli eventi avversi sono stati di intensità almeno moderata (grado 2 o più), si sono verificati in almeno l'1% dei pazienti e sono stati riportati dagli sperimentatori, come attribuibili ai farmaci impiegati nello studio.

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea, vertigini, parestesia orale	Comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Diarrea	Molto comune
	Feci liquide, nausea, vomito, dolore addominale	Comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Sindrome di Stevens Johnson	Raro
	Angioedema	Non comune
	Eruzione cutanea (vedere testo sotto riportato "Eruzione cutanea/reazioni cutanee")	Comune
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Stanchezza	Comune
<i>Esami diagnostici</i>	Colesterolo ematico aumentato	Molto comune
	Trigliceridi ematici aumentati	Comune
	Alanina aminotransferasi aumentata	Comune
	Aspartato aminotransferasi aumentata	Comune
	Lipasi aumentata	Comune

Descrizioni di reazioni avverse selezionate

Eruzione cutanea / reazioni cutanee: durante la terapia, possono verificarsi eruzioni cutanee eritematose o maculopapulari, con o senza prurito. L'eruzione cutanea generalmente si risolve spontaneamente, senza la necessità di sospendere il trattamento con fosamprenavir più ritonavir.

Episodi di eruzioni cutanee gravi o pericolose per la vita, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, sono rari. La terapia di combinazione fosamprenavir più ritonavir deve essere definitivamente interrotta in caso di grave eruzione cutanea o in caso di eruzione cutanea di intensità lieve o moderata, associata a segni/sintomi sistemici o a livello delle mucose (vedere paragrafo 4.4).

Anomalie chimico-cliniche: le anomalie chimico-cliniche (Grado 3 o 4), potenzialmente correlate al trattamento con fosamprenavir più ritonavir, e riportate nei pazienti adulti con una frequenza maggiore o

uguale all'1% comprendevano: aumento di ALT (*comune*), AST (*comune*), lipasi sieriche (*comune*) e trigliceridi (*comune*).

Parametri metabolici: durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Rabdomiolisi: sono stati segnalati innalzamenti dei livelli di CPK, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiolisi, in corso di trattamento con inibitori della proteasi, soprattutto in associazione con analoghi nucleosidici.

Sindrome da riattivazione immunitaria: in pazienti affetti da HIV, con grave deficienza immunitaria al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves e l'epatite autoimmune), in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi: sono stati osservati casi di osteonecrosi, soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici/altre popolazioni

Bambini e adolescenti: nei bambini e negli adolescenti il profilo delle reazioni avverse è basato su dati integrati di sicurezza ottenuti da due studi (APV29005 dati alla settimana 24 e APV20003 dati alla settimana 168 [dati finali]), nei quali 158 soggetti con infezione da HIV-1, di età compresa tra i 2 e i 18 anni, venivano trattati con fosamprenavir più ritonavir insieme ad una terapia di associazione con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (vedere paragrafo 5.1 per informazioni sui regimi posologici applicati per ciascun gruppo di età). Il 79% dei soggetti è stato esposto per più di 48 settimane.

Globalmente, il profilo di sicurezza in questi 158 bambini ed adolescenti era simile a quello osservato nella popolazione adulta. Il vomito si è verificato con maggior frequenza nei pazienti pediatrici. Le reazioni avverse correlate al farmaco sono state più comuni nello studio APV20003 (57%) in cui i soggetti erano trattati con fosamprenavir/ritonavir una volta al giorno, in confronto allo studio APV29005 (33%) in cui i soggetti erano trattati con fosamprenavir/ritonavir due volte al giorno.

Nessun nuovo problema di sicurezza è stato identificato dall'analisi dei dati a 48 settimane dagli studi APV29005 o APV20002, nei quali 54 soggetti da 4 settimane a < di 2 anni di età erano stati trattati con fosamprenavir/ritonavir due volte al giorno con terapia di *background* con inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa e 5 soggetti erano stati trattati solo con singole dosi di fosamprenavir con o senza ritonavir.

Pazienti emofilici: sono stati osservati casi di incrementi spontanei del tempo di sanguinamento in pazienti con emofilia trattati con inibitori antiretrovirali della proteasi (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto conosciuto contro Telzir. Non è noto se amprenavir possa essere rimosso mediante dialisi peritoneale o emodialisi. Se si verifica sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato

per evidenziare eventuale tossicità (vedere paragrafo 4.8) e deve essere fornito un trattamento standard di supporto, secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitore della proteasi, codice ATC: J05A E07

Meccanismo d'azione

L'attività antivirale *in vitro* osservata con fosamprenavir è dovuta a quantità di amprenavir presenti in tracce. Amprenavir è un inibitore competitivo della proteasi dell'HIV-1. Amprenavir si lega al sito attivo della proteasi dell'HIV-1 e in questo modo impedisce la formazione dei precursori poliproteici virali GAG e GAG-POL, determinando la formazione di particelle virali immature non infettive.

La somministrazione di fosamprenavir 700 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno (dati provenienti dallo studio APV30003 nei pazienti già trattati con antiretrovirali), determina concentrazioni plasmatiche di amprenavir che portano a rapporti mediani aggiustati per il legame proteico, rispettivamente, di C_{min}/IC_{50} e C_{min}/IC_{95} di 21,7 (intervallo 1,19-240) e di 3,21 (intervallo 0,26 - 30,0).

Attività antivirale *in vitro*

L'attività antivirale *in vitro* di amprenavir è stata valutata nei confronti dell'HIV-1 IIIB sia nelle linee cellulari linfoblastiche sviluppanti infezione acuta e cronica (MT-4, CEM-CCRF, H9) sia nei linfociti del sangue periferico. La concentrazione inibitoria del 50% di amprenavir (IC_{50}), nelle cellule con infezione acuta, era compresa in un intervallo tra 0,012 e 0,08 μ M mentre nelle cellule con infezione cronica era di 0,41 μ M (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Non è stata definita la relazione tra l'attività anti-HIV-1 *in vitro* di amprenavir e l'inibizione della replicazione dell'HIV-1 nell'uomo.

Resistenza

In vivo

a) pazienti *naïve* alla terapia antiretrovirale (ART) o *naïve* ai PI

Nel programma di sviluppo di amprenavir/fosamprenavir, sono stati valutati vari regimi con o senza la co-somministrazione di ritonavir. L'analisi dei campioni dei fallimenti virologici per tutti questi regimi ha definito quattro principali meccanismi di resistenza V32I+I47V, I50V, I54L/M e I84V. Ulteriori mutazioni osservate che possono contribuire alla resistenza sono state: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V e I93L.

Quando i pazienti adulti *naïve* alla ART sono stati trattati con dosaggi attualmente autorizzati di fosamprenavir/ritonavir, come per altri regimi di PI potenziati con ritonavir, le mutazioni descritte non sono state osservate frequentemente. Nello studio ESS100732, 16 pazienti su 434 soggetti *naïve* alla ART, trattati con fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg due volte al giorno, sono andati incontro a fallimento virologico entro la 48^a settimana con 14 isolati genotipizzati. Tre dei 14 isolati avevano mutazioni per la resistenza alla proteasi. Una sola mutazione di resistenza è stata osservata in ciascuno dei tre isolati: rispettivamente, K20K/R, I54I/L e I93I/L.

Degli 81 pazienti pediatriche *naïve* ai PI, trattati con fosamprenavir/ritonavir, 15 pazienti sono andati incontro a fallimento virologico, definito dal protocollo nel periodo di 48 settimane in APV29005 e fino a 108 settimane in APV20003. In virus isolati da 2 pazienti, sono state osservate mutazioni maggiori della

proteasi, emergenti con il trattamento o associate ad amprenavir . I *patterns* di resistenza erano simili a quelli osservati negli adulti.

b) Pazienti già trattati con PI

Amprenavir

Negli studi con pazienti adulti già trattati con PI, PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg due volte al giorno nello studio A e B, rispettivamente, con 80 e 37 pazienti), nei pazienti con fallimento virologico sono emerse le seguenti mutazioni: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M e I93L/M.

Fosamprenavir

Negli studi con pazienti adulti già trattati con PI, APV30003 e la sua estensione APV30005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg due volte al giorno: n=107), nei pazienti con fallimento virologico a 96 settimane, sono emerse le seguenti mutazioni: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V e L90M.

Negli studi pediatrici APV20003 e APV29005, 77 pazienti già trattati con PI, sono stati trattati con regimi a base di fosamprenavir / ritonavir e 43 pazienti sono andati incontro a fallimento virologico, definito dal protocollo nel periodo di 48 settimane in APV29005 e fino a 108 settimane in APV20003. Mutazioni maggiori della proteasi, emergenti con il trattamento o associate ad amprenavir, sono state osservate in virus isolati da 1 paziente in APV29005 e da 6 pazienti in APV20003. I profili delle mutazioni erano simili a quelli descritti per gli adulti già trattati con PI, trattati con fosamprenavir / ritonavir.

Attività antivirale in base alla resistenza genotipica/fenotipica

Test di resistenza genotipica

I sistemi di interpretazione del genotipo possono essere usati per valutare l'attività di amprenavir / ritonavir o fosamprenavir / ritonavir, nei soggetti con isolati resistenti ai PI. L'attuale algoritmo ANRS AC-11 per fosamprenavir / ritonavir (luglio 2006) definisce la resistenza come la presenza delle mutazioni V32I+I47A/V o I50V, o almeno di quattro mutazioni tra le seguenti: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V e L90M ed è associata con un'aumentata resistenza fenotipica a fosamprenavir più ritonavir, così come ad una ridotta probabilità di risposta virologica (resistenza). Le conclusioni circa la rilevanza di particolari mutazioni o di *patterns* di mutazioni sono soggette a cambiamento in funzione dell'aggiunta di nuovi dati e nell'analizzare i risultati del test di resistenza, si raccomanda di consultare sempre gli attuali sistemi di interpretazione.

Test di resistenza fenotipica

I sistemi di interpretazione del fenotipo, clinicamente validati, possono essere usati, in associazione con i dati genotipici, per stimare l'attività di amprenavir / ritonavir o fosamprenavir / ritonavir, nei soggetti con isolati resistenti ai PI. Aziende che producono test diagnostici di resistenza hanno sviluppato cut-off fenotipici clinici per FPV/RTV che possono essere usati per interpretare i risultati dei test di resistenza.

Esperienza clinica

L'esperienza clinica con fosamprenavir potenziato con ritonavir è basata principalmente su due studi, condotti in aperto, uno su pazienti *naïve* agli antiretrovirali (studio ESS100732) e uno studio su pazienti già trattati con antiretrovirali (studio APV30003). Entrambi questi studi hanno confrontato

fosamprenavir/ritonavir con lopinavir/ritonavir.

Pazienti adulti mai trattati con terapia antiretrovirale (naïve)

In uno studio randomizzato condotto in aperto (ESS100732 - KLEAN), su pazienti *naïve* agli antiretrovirali, fosamprenavir (700 mg), somministrato in concomitanza con una bassa dose di ritonavir (100 mg), in un regime posologico di due volte al giorno, che include l'associazione abacavir /lamivudina (600 mg / 300 mg) come associazione a dose fissa con una compressa una volta al giorno, ha mostrato, oltre le 48 settimane, un'efficacia simile a lopinavir /ritonavir (400 mg / 100 mg), somministrati due volte al giorno in combinazione con abacavir / lamivudina (600 mg / 300 mg una volta al giorno).

La non inferiorità tra fosamprenavir, somministrato in concomitanza con ritonavir e lopinavir / ritonavir, è stata dimostrata sulla base della quota di pazienti che raggiungevano livelli plasmatici di HIV-1 RNA inferiori a 400 copie/ml a 48 settimane (*endpoint* primario). Nell'analisi del tempo di perdita della risposta virologica (TLOVR) per la popolazione ITT (E), la quota di pazienti che hanno raggiunto livelli inferiori a 400 copie/ml è stata del 73% (315 / 434), nel gruppo fosamprenavir più ritonavir, in confronto al 71% (317 / 444) dei pazienti trattati con lopinavir / ritonavir, con un intervallo di confidenza del 95% della differenza di [-4,84%; 7;05%].

I risultati (*outcome*) di efficacia per sottogruppi, sono descritti nella tabella seguente.

Tabella 1 Risultati (*Outcome*) di efficacia alla 48^a settimana, nello studio ESS100732 (ART- Pazienti *Naïve*)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)
Popolazione ITT-E Analisi TLOVR	Proporzione con HIV-1 RNA < 400 copie/ml	
Tutti i soggetti	72,5 %	71,4%
HIV-1 RNA < 100.000 copie/ml al basale	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
HIV-1 RNA ≥ 100.000 copie/ml al basale	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Proporzione con HIV-1 RNA < 50 copie/ml	
Tutti i soggetti	66%	65%
HIV-1 RNA < 100.000 copie/ml al basale	67% (n=197)	64% (n=209)
HIV-1 RNA ≥ 100.000 copie/ml al basale	65% (n=237)	66% (n=235)
	Modifica della mediana dal valore basale, nelle cellule CD4 (cell./µl)	
Analisi osservata ITT-E	176 (n=323)	191 (n=336)

Dopo il completamento del periodo di trattamento di 48 settimane, i soggetti dei centri canadesi ed europei erano eleggibili a partecipare ad un'estensione dello studio a 144 settimane, mantenendo il proprio regime di trattamento relativo alla randomizzazione originale. Solo il 22% della popolazione originale dello studio KLEAN è stata arruolata nell'estensione dello studio.

I risultati (*outcome*) di efficacia sono descritti nella tabella di seguito.

Tabella 2 Risultati (*Outcome*) di efficacia alla 96^a e 144^a settimana, nell'estensione dello studio ESS100732 (ART- Pazienti Naïve)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)
Popolazione ITT (Ext) Analisi TLOVR	Proporzione con HIV-1 RNA < 400 copie/ml	
96^asettimana	93%	87%
144^asettimana	83%	70%
	Proporzione con HIV-1 RNA < 50 copie/ml	
96^asettimana	85%	75%
144^asettimana	73%	60%
ITT (Ext) Analisi osservata	Modifica della mediana, dal valore basale nelle cellule CD4 (cell./µl)	
96^asettimana	292 (n=100)	286 (n=84)
144^asettimana	300 (n=87)	335 (n=66)

Pazienti adulti già trattati con terapia antiretrovirale

Nello studio randomizzato, condotto in aperto (APV30003), sui pazienti già trattati (con due o meno inibitori della proteasi, PI), in fallimento virologico, la combinazione fosamprenavir più ritonavir (700 mg / 100 mg due volte al giorno o 1400 mg / 200 mg una volta al giorno), con riferimento alla soppressione virologica misurata come l'area media sotto la curva meno il valore al basale (AAUCMB) dell' HIV-1 RNA plasmatico, oltre le 48 settimane (*end point* primario), non ha dimostrato la non inferiorità rispetto al braccio trattato con lopinavir / ritonavir. I risultati erano quindi in favore del braccio lopinavir / ritonavir come riportato di seguito.

Tutti i pazienti di questo studio avevano fallito il trattamento con un precedente regime contenente un inibitore della proteasi. Tale fallimento veniva indicato dall' HIV-1 RNA plasmatico mai sceso al di sotto di 1.000 copie/ml, dopo almeno 12 settimane consecutive di terapia o da un'iniziale soppressione dell'HIV-1 RNA che successivamente è ritornato a valori \geq a 1000 copie/ml. Tuttavia, al momento dell'ingresso nello studio, solo il 65% dei pazienti era in trattamento con un PI.

La popolazione arruolata consisteva per la maggior parte di pazienti con una limitata esperienza di trattamento antiretrovirale. La durata mediana della precedente esposizione agli inibitori della trascrittasi inversa, NRTI, era stata di 257 settimane per i pazienti del braccio fosamprenavir più ritonavir due volte al

giorno (79% aveva ricevuto ≥ 3 NRTI in precedenza) e 210 settimane per i pazienti del braccio lopinavir / ritonavir (64% aveva ricevuto ≥ 3 NRTI in precedenza). Le durate mediane delle precedenti esposizioni agli inibitori della proteasi, PI, sono state di 149 settimane per i pazienti del braccio fosamprenavir più ritonavir due volte al giorno (49% aveva ricevuto ≥ 2 PI in precedenza) e di 130 settimane per i pazienti del braccio lopinavir / ritonavir (40% aveva ricevuto ≥ 2 PI in precedenza). Le AAUCMB medie (\log_{10} c/ml) nella popolazione ITT (E) (analisi osservata) a 48 settimane (*end-point* primario) e altri risultati (*outcome*) di efficacia per sottogruppi, sono descritte nelle tabelle qui di seguito:

Tabella 3 Risultati (*Outcome*) di efficacia alla 48^a settimana, nella popolazione ITT(E) dello studio APV30003 (ART- Pazienti già trattati)

	FPV/RTV BID (N=107)	LPV/RTV BID (N=103)
AAUCMB Analisi osservata	media (n)	media (n)
Tutti i pazienti	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1000 – 10.000 copie/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10.000 – 100.000 copie/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100.000 copie/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV BID vs LPV/RTV BID	AAUCMB Diff media (97,5% CI)	
Tutti i pazienti	0,244 (-0,047, 0,536)	
1000 – 10.000 copie/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
>10.000 – 100.000 copie/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
>100.000 copie/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
AAUCMB Analisi osservata	media (n)	media (n)
Tutti i pazienti	-1,53 (105)	-1,76 (103)
conta CD4- <50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
<200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥ 200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
GSS a OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)

Tutti i pazienti, RD=F Analisi²	n (%)	n (%)
Soggetti (%) con HIV-1 RNA plasmatico <50 copie/ml	49 (46%)	52 (50%)
Soggetti (%) con HIV-1 RNA plasmatico <400 copie/ml	62 (58%)	63 (61%)
Soggetti con modifica dal valore basale >1 log₁₀ nell' HIV-1 RNA plasmatico	62 (58%)	71 (69%)
Modifica dal basale nelle cellule CD4 (cell./µl)	Mediana (n)	Mediana (n)
Tutti i pazienti	81 (79)	91 (85)

Legenda: ¹GSS a OBT: *Genotypic Sensitivity Score a Optimised Background*. GSS è stato ricavato usando le linee guida ANRS 2007. ²RD=F: Ricaduta o Interruzione (*Rebound o Discontinuation*) uguale ad Analisi di insuccesso (*Failure analysis*) che equivale a TLOVR. FPV/RTV BID – Fosamprenavir con ritonavir due volte al giorno, LPV/RTV BID – Lopinavir / ritonavir due volte al giorno.

Tabella 4 AAUCMB alla 48^a settimana dal punteggio di sensibilità genotipica (*genotypic sensitivity score*) in OBT e resistenza al basale a FPV/RTV

Punteggio di Sensibilità Genotipica in OBT (<i>Genotypic Sensitivity Score in OBT</i>)	48^a settimana AAUCMB (n)		
	Tutti i soggetti	Sensibile a FPV/RTV < 4 mutazioni dal punteggio	Resistente a FPV/RTV ≥ 4 mutazioni dal punteggio
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)
Tutti i soggetti	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Come mostrato nella tabella soprastante vi erano solo 16 pazienti che al basale avevano il virus resistente a FPV/RTV, secondo il punteggio ANRS. I dati provenienti da questo piccolo numero ulteriormente analizzati dal GSS devono essere interpretati con cautela.

Non ci sono dati sufficienti per raccomandare l'uso di fosamprenavir più ritonavir nei pazienti pesantemente pre-trattati.

Bambini e adolescenti di età superiore a sei anni

L'associazione con NRTIs di fosamprenavir compresse e sospensione orale più ritonavir è stata valutata

su bambini e adolescenti sia *naïve* che già trattati. Il beneficio in questo gruppo di età è stato dimostrato soprattutto grazie allo studio APV29005, uno studio di 48 settimane, condotto in aperto, che ha valutato i profili di farmacocinetica, di sicurezza e di attività antivirale di fosamprenavir più ritonavir, in duplice somministrazione giornaliera, su pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni, sia già trattati che *naïve*, alla terapia con inibitori delle proteasi HIV 1. Di seguito sono illustrati i risultati fino a 48 settimane di trattamento.

Con lo studio APV29005 sono stati arruolati 30 pazienti di età compresa tra 6 ed 11 anni (la maggioranza dei quali erano stati trattati con fosamprenavir / ritonavir 18/3 mg/kg due volte al giorno o con il regime in compresse previsto per gli adulti), e 40 pazienti di età compresa tra 12 e 18 anni (la maggior parte dei quali erano stati trattati con il regime in compresse previsto per gli adulti).

Tabella 5 Caratteristiche al basale e risultati (*Outcome*) di efficacia alla 48^a settimana nella popolazione ITT(E) di APV29005

	Pazienti dai 6 agli 11 anni di età N=30	Pazienti dai 12 ai 18 anni di età N=40
Caratteristiche al basale		
ART/PI <i>status</i> , n (%)		
ART- <i>naïve</i>	2 (7)	14 (35)
ART- <i>experienced</i> , PI- <i>naïve</i>	8 (27)	12 (30)
PI- <i>experienced</i>	20 (67)	14 (35)
Durata mediana della precedente esposizione ART, in settimane		
NRTI	386	409
PI	253	209
Concentrazione plasmatica mediana HIV-1 RNA log ₁₀ copie/ml	4.6 (n=29)	4.7
>100.000 copie/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Mediana dei CD4 cell./µl	470	250
Conta dei CD4 < 350 cell./µl, n (%)	10 (33)	27 (68)
Risultati di efficacia (<i>Outcome</i>)		
Pazienti con HIV-1 RNA plasmatico <400 copie/ml, Analisi Snapshot	16 (53%)	25 (63%)
Mediana delle modifiche dal basale, nelle cellule CD4 (cell./µl), analisi osservata	210 (n=21)	140 (n=35)

Questi dati sono stati ulteriormente convalidati dallo studio di supporto APV20003; tuttavia in questo studio è stato usato un regime posologico diverso rispetto a quello dello studio APV29005.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale, fosamprenavir viene rapidamente e quasi completamente idrolizzato ad amprenavir e fosfato inorganico, prima di raggiungere la circolazione sistemica. La conversione di fosamprenavir ad amprenavir avviene principalmente a livello dell'epitelio intestinale.

Le proprietà farmacocinetiche di amprenavir, a seguito della somministrazione concomitante di Telzir e ritonavir, sono state valutate in soggetti adulti sani e in pazienti con infezione da HIV e nessuna differenza sostanziale è stata rilevata tra questi due gruppi.

Le formulazioni di Telzir, compresse e sospensione orale, somministrate entrambe a digiuno, hanno prodotto valori di AUC_{∞} plasmatici equivalenti di amprenavir; Telzir, come sospensione orale, ha fornito una C_{max} plasmatica di amprenavir maggiore del 14% in confronto a quella ottenuta con la formulazione in compresse. Tuttavia non si è potuto dimostrare la bioequivalenza quando la sospensione orale veniva somministrata con il cibo. Pertanto nei pazienti adulti la sospensione orale di Telzir deve essere assunta **senza** cibo e a stomaco vuoto (vedere paragrafo 4.2).

Assorbimento

Dopo somministrazione di una singola dose di fosamprenavir, il picco di concentrazioni plasmatiche di amprenavir si osservava circa due ore dopo la somministrazione. I valori di AUC di fosamprenavir sono in generale inferiori dell'1% rispetto a quelli osservati per amprenavir. La biodisponibilità assoluta di fosamprenavir nell'uomo non è stata stabilita.

Dopo somministrazione orale di una dose multipla di dosi equivalenti di fosamprenavir e amprenavir, sono stati osservati valori di AUC di amprenavir comparabili; tuttavia con fosamprenavir i valori di C_{max} erano circa il 30% più bassi e i valori di C_{min} erano circa il 28% più alti.

La somministrazione concomitante di ritonavir con fosamprenavir aumenta l'AUC plasmatica di amprenavir di circa 2 volte e la $C_{\tau,ss}$ da 4 a 6 volte, in confronto ai valori ottenuti quando fosamprenavir viene somministrato da solo.

Dopo somministrazione orale di una dose multipla di fosamprenavir 700 mg più ritonavir 100 mg, due volte al giorno, amprenavir veniva rapidamente assorbito con una media geometrica (95% CI) di 6,08 (5,38 – 6,86) $\mu\text{g/ml}$ allo stato stazionario (*steady state*) del suo picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) e che si rilevava dopo circa 1,5 ore (0,75-5,0) (t_{max}) dalla somministrazione. La media della concentrazione plasmatica minima di amprenavir allo stato stazionario (*steady state*) (C_{min}) è stata di 2,12 (1,77-2,54) $\mu\text{g/ml}$ e l' $AUC_{0-\tau}$ è stata di 39,6 (34,5 – 45,3) ora* $\mu\text{g/ml}$.

La formulazione di fosamprenavir sospensione orale somministrato con un pasto ad alto contenuto di grassi (967 Kcal, 67 grammi di grasso, 33 grammi di proteine, 58 grammi di carboidrati) ha ridotto l'AUC plasmatica di amprenavir (0- ∞) del 28% e la C_{max} del 46% e ha ritardato il T_{max} di 0,72 ore. Nei pazienti adulti la sospensione orale di fosamprenavir deve essere assunta **senza** cibo e a stomaco vuoto. Nei bambini e negli adolescenti la sospensione orale deve essere assunta **con il cibo**. Le raccomandazioni di dosaggio in questa popolazione pertanto tengono conto dell'effetto indotto dal cibo (vedere paragrafo 4.2).

La contemporanea somministrazione di fosamprenavir con succo di pompelmo non è stata associata a cambiamenti clinicamente significativi nella farmacocinetica plasmatica di amprenavir.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione di amprenavir dopo somministrazione di Telzir è di circa 430 litri (6 l/kg considerando un peso corporeo di 70 kg), che suggerisce un ampio volume di distribuzione con un passaggio di amprenavir che liberamente penetra nei tessuti dalla circolazione sistemica. Questo valore è ridotto di circa il 40% quando Telzir viene somministrato in concomitanza con ritonavir, molto probabilmente a causa dell'aumento della biodisponibilità di amprenavir.

In studi *in vitro*, amprenavir è per il 90% circa legato alle proteine. Esso è legato alla alfa-1 glicoproteina acida (AAG) e all'albumina, ma ha una maggior affinità per AAG. Le concentrazioni di AAG hanno mostrato una diminuzione durante il corso della terapia antiretrovirale. Tale cambiamento riduce la concentrazione plasmatica totale del principio attivo, tuttavia la quantità di amprenavir non legata, ovvero la parte farmacologicamente attiva, è probabile che rimanga immutata.

Nell'uomo il passaggio di amprenavir nel fluido cerebrospinale è trascurabile. Sembra che amprenavir passi nel liquido seminale, sebbene le concentrazioni siano inferiori a quelle plasmatiche.

Biotrasformazione

In seguito a somministrazione orale, fosamprenavir viene rapidamente e quasi completamente idrolizzato ad amprenavir e fosfato inorganico, poichè è assorbito attraverso l'epitelio intestinale. Amprenavir è principalmente metabolizzato dal fegato e meno del 1% viene escreto immodificato nelle urine. La via principale del metabolismo è quella dell'enzima citocromo P450 3A4. Il metabolismo di amprenavir è inibito da ritonavir attraverso l'inibizione del CYP3A4, comportando un incremento delle concentrazioni plasmatiche di amprenavir. Inoltre, amprenavir è anche un inibitore dell'enzima CYP3A4, anche se in misura minore rispetto a ritonavir. Pertanto i medicinali che risultano essere induttori, inibitori o substrati del CYP3A4, devono essere usati con precauzione se somministrati in concomitanza con Telzir più ritonavir (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Eliminazione

Dopo somministrazione di Telzir, l'emivita plasmatica di amprenavir è di 7,7 ore. Quando Telzir viene somministrato con ritonavir, l'emivita plasmatica di amprenavir aumenta fino a 15-23 ore. La via primaria di eliminazione di amprenavir è quella del metabolismo epatico; meno del 1% viene escreto immodificato nelle urine; non è rilevabile nelle feci. I metaboliti costituiscono circa il 14% e circa il 75% della dose somministrata di amprenavir, rispettivamente nelle urine e nelle feci.

Speciali categorie di pazienti

Bambini

In uno studio clinico di farmacocinetica di fosamprenavir condotto su pazienti pediatriche, 8 soggetti di età compresa tra 12 e 18 anni, hanno ricevuto il dosaggio standard per gli adulti di fosamprenavir, in compresse alla dose di 700 mg due volte al giorno (con ritonavir 100 mg due volte al giorno). In confronto con la popolazione adulta storica che riceveva fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg due volte al giorno, i soggetti di età compresa tra 12 e 18 anni avevano livelli plasmatici più bassi del 20% di APV AUC (0-24), valori di C_{max} inferiori del 23% e di C_{min} minori del 20%. I bambini da 6 a 11 anni di età (n=9) che ricevevano fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg due volte al giorno avevano valori di AUC (0-24) maggiori del 26% e valori simili di C_{max} e C_{min} , quando confrontati con la popolazione adulta storica che riceveva fosamprenavir /ritonavir 700/100 mg due volte al giorno.

Lo studio clinico APV20002 è uno studio a 48 settimane, di Fase II, condotto in aperto, disegnato al fine di valutare la farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'attività antivirale di fosamprenavir, con e senza ritonavir, su pazienti pediatriche di età compresa da 4 settimane a meno di 2 anni. Il confronto con la popolazione adulta storica, che riceveva fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg due volte al giorno, un sottogruppo di 5 pazienti pediatriche di età compresa dai 6 mesi a meno di 24 mesi, che ricevevano fosamprenavir/ritonavir 45/7 mg/kg due volte al giorno, ha dimostrato che, nonostante un incremento delle dosi di fosamprenavir e ritonavir di circa 5 volte su base mg/kg, nei pazienti pediatriche l'AUC (0- τ) plasmatica di amprenavir era inferiore del 48% circa, la C_{max} inferiore del 26%, e la C_t inferiore del 29%. Per pazienti molto giovani (bambini di età inferiore a 2 anni), nessuna raccomandazione può essere fatta circa il dosaggio e l'associazione di Telzir/ritonavir va evitata in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Nei pazienti di età superiore a 65 anni, la farmacocinetica di fosamprenavir in combinazione con ritonavir non è stata studiata.

Insufficienza renale

I pazienti con insufficienza renale non sono stati specificamente studiati. Meno del 1% della dose terapeutica di amprenavir viene escreta immodificata nelle urine. Anche la *clearance* renale di ritonavir è irrilevante; pertanto, l'impatto dell'insufficienza renale sull'eliminazione di amprenavir e ritonavir dovrebbe essere minima.

Insufficienza epatica

Nell'uomo, fosamprenavir è convertito in amprenavir. La via principale di eliminazione di amprenavir e ritonavir è costituita dal metabolismo epatico.

La farmacocinetica plasmatica di amprenavir è stata valutata in uno studio a dosi ripetute di 14 giorni, in soggetti adulti con infezione da HIV-1, con insufficienza epatica di grado lieve, moderato o grave, trattati con fosamprenavir più ritonavir, in confronto con soggetti di controllo con funzionalità epatica normale.

In soggetti con insufficienza epatica lieve (punteggio di Child-Pugh: 5-6), il regime posologico di fosamprenavir 700 mg, due volte al giorno, con una ridotta frequenza di dosaggio di ritonavir, 100 mg una volta al giorno, ha comportato una C_{max} plasmatica (17%) di amprenavir leggermente più alta, una AUC (0-12) plasmatica di amprenavir (22%) leggermente più alta, valori plasmatici totali di C12 di amprenavir simili e valori plasmatici di C12 di amprenavir non legato di circa il 117% maggiori, in confronto ai soggetti con funzionalità epatica normale trattati con il regime posologico standard di fosamprenavir/ritonavir di 700 mg/100 mg, di due volte al giorno.

In soggetti con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child-Pugh: 7-9) una dose ridotta di fosamprenavir, 450 mg due volte al giorno, con una ridotta frequenza di dosaggio di ritonavir 100 mg, una volta al giorno, ci si attende che origini C_{max} e AUC (0-12) plasmatiche di amprenavir simili, ma valori plasmatici totali di C12 di amprenavir di circa il 35% più bassi e valori plasmatici di C12 di amprenavir non legato di circa l'88% più alti rispetto ai valori ottenuti nei soggetti con funzionalità epatica normale, trattati con il regime posologico standard fosamprenavir più ritonavir di 700 mg/100 mg di due volte al giorno. Le esposizioni attese si basano su un'estrapolazione dai dati osservati dopo somministrazione di fosamprenavir 300 mg, due volte al giorno, con ritonavir 100 mg, una volta al giorno, in soggetti con insufficienza epatica moderata.

In soggetti con insufficienza epatica grave (punteggio di Child-Pugh: 10-13) una dose ridotta di fosamprenavir, 300 mg due volte al giorno, con una ridotta frequenza di dosaggio di ritonavir, 100 mg una volta al giorno, ha prodotto una C_{max} plasmatica di amprenavir più bassa del 19%, una AUC (0-12) più bassa del 23% e valori di C12 più bassi del 38%, ma valori plasmatici di C12 di amprenavir non legato simili ai valori ottenuti nei soggetti con funzionalità epatica normale trattati con il regime posologico standard, fosamprenavir più ritonavir di 700 mg/100 mg, due volte al giorno.

Nonostante la riduzione della frequenza di dosaggio di ritonavir, i soggetti con grave insufficienza epatica hanno avuto una C_{max} di ritonavir più alta del 64%, una AUC (0-24) di ritonavir più alta del 40% e una C12 di ritonavir più alta del 38%, rispetto ai valori ottenuti nei soggetti con funzionalità epatica normale trattati con il regime posologico standard, fosamprenavir più ritonavir di 700 mg/100 mg, due volte al giorno.

Fosamprenavir con ritonavir è stato generalmente ben tollerato nei soggetti con insufficienza epatica lieve, moderata o grave e tali regimi hanno avuto profili di eventi avversi e di parametri clinici di laboratorio simili a quelli riscontrati nei precedenti studi in soggetti con infezione da HIV-1 con funzionalità epatica normale.

Gravidanza

La farmacocinetica di amprenavir (APV) è stata studiata in donne in gravidanza trattate con FPV/RTV 700/100 mg, due volte al giorno, durante il secondo trimestre (n=6) o terzo trimestre (n=9) e dopo il parto. Durante la gravidanza, l'esposizione ad APV è stata più bassa del 25-35%. La media geometrica di APV (95% CI) e i valori di C_{τ} erano di 1,31 (0,97, 1,77), 1,34 (0,95, 1,89), e 2,03 (1,46, 2,83) $\mu\text{g/mL}$, rispettivamente, nel secondo trimestre, terzo trimestre e dopo il parto e all'interno dell'intervallo dei valori delle pazienti non in gravidanza con gli stessi regimi di trattamento contenenti FPV/RTV.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dopo trattamento con fosamprenavir più ritonavir, alla dose raccomandata, la tossicità è risultata simile a quella di amprenavir e si è verificata a livelli di esposizione plasmatici di amprenavir al di sotto delle esposizioni nell'uomo.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute nei cani e nei ratti adulti, fosamprenavir produceva disturbi gastrointestinali evidenti (salivazione, vomito e feci da molli a liquide) modifiche a livello epatico (aumento del peso del fegato, aumento dell'attività degli enzimi epatici sierici e alterazioni microscopiche, inclusa necrosi epatocitaria). La tossicità non peggiorava quando animali più giovani venivano trattati per un confronto con gli animali adulti, anche se i dati erano indicativi di una aumentata risposta alla dose.

Negli studi di tossicità riproduttiva con fosamprenavir, nei ratti, la fertilità maschile non è stata influenzata. Nelle femmine, a dosi elevate, si è verificata una riduzione del peso dell'utero gravido (da 0 a 16%), probabilmente dovuto ad una riduzione del numero di corpi lutei ovarici e di impianti. Nelle femmine gravide di ratto e coniglio non vi erano particolari effetti sullo sviluppo embrio-fetale. Tuttavia aumentava il numero degli aborti. Nei conigli l'esposizione sistemica a livelli di dosaggio elevati è stata solo di 0,3 volte l'esposizione umana alla dose massima clinica e, pertanto, gli effetti tossici di fosamprenavir sullo sviluppo non sono stati del tutto determinati. Nei ratti esposti a fosamprenavir prima e dopo la nascita, la prole mostrava una compromissione dello sviluppo fisico e funzionale e una crescita ridotta. La sopravvivenza della prole risultava ridotta. Inoltre, veniva diminuito il numero dei siti di impianto per cucciolata e si osservava un prolungamento del periodo di gestazione quando la prole, raggiunta la maturità, veniva fatta accoppiare.

Fosamprenavir non è risultato essere mutageno o genotossico in una serie di test sia *in vitro* che *in vivo*. In studi di cancerogenesi a lungo termine con fosamprenavir nei topi e nei ratti, vi sono stati, nel topo, aumenti degli adenomi epatocellulari e dei carcinomi epatocellulari, a livelli di esposizione equivalenti da 0,1 a 0,3 volte i livelli di esposizione nell'uomo dopo somministrazione di 700 mg di fosamprenavir più 100 mg di ritonavir, due volte al giorno, e aumenti degli adenomi epatocellulari e degli adenomi delle cellule follicolari tiroidee, nei ratti, a livelli di esposizione pari da 0,3 a 0,6 volte i livelli di esposizione nell'uomo dopo somministrazione di 700 mg di fosamprenavir più 100 mg di ritonavir, due volte al giorno. La rilevanza di queste osservazioni a livello epatocellulare nei roditori, per l'uomo è incerta; tuttavia, dagli studi clinici, o dall'esperienza successiva all'immissione in commercio, non vi è evidenza, che suggerisca che tali osservazioni siano clinicamente significative. Studi a dose ripetuta con fosamprenavir, nei ratti, hanno prodotto effetti coerenti l'induzione degli enzimi epatici, che predispone i ratti a neoplasie della tiroide. Il potenziale oncogeno nei confronti della tiroide è considerato essere specie-specifico. La rilevanza clinica di tali osservazioni è sconosciuta. Solo nel ratto vi è stato un aumento dell'iperplasia delle cellule interstiziali nei maschi a livelli di esposizioni equivalenti a 0,5 volte quelli raggiunti nell'uomo, e un aumento, nelle femmine, degli adenocarcinomi endometriali uterini, a livelli di esposizioni equivalenti a 1,1 volte quelli raggiunti nell'uomo. Nelle femmine di ratto l'incidenza di rilevamenti endometriali è risultata leggermente aumentata durante i controlli concomitanti, ma entro l'intervallo di base. La rilevanza degli adenocarcinomi endometriali uterini per l'uomo non è certa; tuttavia, dagli studi clinici o dall'esperienza successiva all'immissione in commercio, non vi è evidenza che suggerisca che tali osservazioni siano clinicamente significative.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa
Sucralosio
Glicole propilenico
Metile paraidrossibenzoato (E218)
Propile paraidrossibenzoato (E216)
Polisorbato 80
Calcio cloruro biidrato
Aroma artificiale di uva
Aroma naturale di menta
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

2 anni
Eliminare 28 giorni dopo la prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE), munito di chiusura di sicurezza, a prova di bambino, in polipropilene, contenente 225 millilitri di sospensione orale. La confezione contiene anche un adattatore per la siringa in polietilene e una siringa per dosaggio per uso orale da 10 ml, costituita da un corpo cilindrico in polipropilene (con graduazioni in ml) e da uno stantuffo in polietilene.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/282/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 Luglio 2004

Data di rinnovo: 15 Maggio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Comprese rivestite con film

Glaxo Wellcome Operations, Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Regno Unito

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

Sospensione orale

Aspen Bad Oldesloe GmbH, Industriestrasse 32-36, D-23843, Bad Oldesloe, Germania

o

Glaxo Operations UK Ltd (trading as GlaxoWellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, Co. Durham DL12 8DT, Regno Unito

o

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c (7) della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l’aggiornamento di un RMP coincidono, essi devono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA DI CARTONE - COMPRESSE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telzir 700 mg compresse rivestite con film
Fosamprenavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 700 mg di fosamprenavir come fosamprenavir sale di calcio (equivalenti a circa 600 mg di amprenavir).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO,

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/282/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Telzir 700 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE - COMPRESSE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Telzir 700 mg compresse rivestite con film
Fosamprenavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 700 mg di fosamprenavir come fosamprenavir sale di calcio (equivalenti a circa 600 mg di amprenavir).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/282/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Applicabile solamente sull'astuccio esterno

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO
SCATOLA DI CARTONE – SOSPENSIONE ORALE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telzir 50 mg/ml sospensione orale
Fosamprenavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni ml di sospensione orale contiene 50 mg di fosamprenavir come fosamprenavir sale di calcio (equivalenti a circa 43 mg di amprenavir).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo prodotto contiene anche conservanti:
metile paraidrossibenzoato (E218) e propile paraidrossibenzoato (E216), vedi foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Flacone contenente 225 ml di sospensione orale
La confezione contiene anche una siringa dosatrice graduata da 10 ml ed un adattatore.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Agitare energicamente il flacone prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Eliminare 28 giorni dopo la prima apertura.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/282/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Telzir 50 mg/ml

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE – SOSPENSIONE ORALE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telzir 50 mg/ml sospensione orale
Fosamprenavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni ml di sospensione orale contiene 50 mg di fosamprenavir come fosamprenavir sale di calcio (equivalenti a circa 43 mg di amprenavir).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo prodotto contiene anche conservanti:
metile paraidrossibenzoato (E218) e propile paraidrossibenzoato (E216), vedi foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

225 ml di sospensione orale

La confezione contiene anche una siringa dosatrice graduata da 10 ml ed un adattatore.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Agitare energicamente il flacone prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Eliminare 28 giorni dopo la prima apertura.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non congelare

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/282/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Applicabile solamente sull'astuccio esterno

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio Illustrativo: Informazioni per l'utente

Telzir 700 mg compresse rivestite con film Fosamprenavir

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone anche se i segni della malattia sono uguali ai suoi perché potrebbe essere pericoloso.
- **Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.**

Contenuto di questo foglio:

1. **Che cos'è Telzir e a cosa serve**
2. **Cosa deve sapere prima di prendere Telzir**
3. **Come prendere Telzir**
4. **Possibili effetti indesiderati**
5. **Come conservare Telzir**
6. **Contenuto della confezione e altre informazioni**

1. Che cos'è Telzir e a cosa serve

Telzir è usato nel trattamento dell'infezione da HIV (Virus dell'Immunodeficienza Umana).

Telzir è un tipo di medicinale noto come anti-retrovirale. È assunto con basse dosi di un altro medicinale, ritonavir, che innalza i livelli di Telzir nel sangue. Telzir appartiene ad un gruppo di farmaci anti-retrovirali chiamati *inibitori della proteasi*. La proteasi è un enzima prodotto dal virus dell'HIV che consente al virus di replicarsi nei globuli bianchi (*cellule CD4*) del sangue. Fermando l'azione della proteasi, Telzir blocca la replicazione del virus dell'HIV e l'infezione di ulteriori cellule CD4.

Telzir, assieme ad una bassa dose di ritonavir, è utilizzato in associazione ad altri farmaci anti-retrovirali ("terapia di combinazione") nel trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini di età superiore a 6 anni con infezione da HIV.

Il virus dell'HIV può diventare resistente ai farmaci anti-HIV. Per evitare che questo succeda e che la malattia peggiori, è molto importante che lei continui ad assumere tutti i farmaci esattamente come le sono stati prescritti.

Telzir non bloccherà la trasmissione del virus da HIV. L'infezione da HIV è trasmessa per contatto sessuale con soggetti che hanno già l'infezione, oppure per contatto di sangue infetto (ad esempio, usando il medesimo ago).

2. Cosa deve sapere prima di prendere Telzir

Telzir deve essere assunto in combinazione con basse dosi di ritonavir e altri medicinali antiretrovirali. E' quindi importante che lei legga attentamente il foglio illustrativo fornito con gli altri medicinali. In caso avesse ulteriori dubbi circa ritonavir o sugli altri medicinali prescritti, si rivolga al medico o al farmacista.

Non prenda Telzir:

- **se è allergico** a fosamprenavir, amprenavir, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o a ritonavir.
- **se in questo momento sta prendendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:**
 - alfuzosina (usata per trattare **problemi alla prostata**)
 - astemizolo o terfenadina (comunemente usati per trattare i sintomi dell'**allergia** – questi medicinali possono essere disponibili senza prescrizione medica)
 - pimozide (usato per trattare la **schizofrenia**)
 - quetiapina (usata per trattare la **schizofrenia**, i **disturbi bipolari** e i **disturbi depressivi maggiori**)
 - lurasidone (usato per trattare la **schizofrenia** e i **disturbi bipolari**)
 - cisapride (usato per trattare i **disturbi digestivi**)
 - derivati dell'ergot (usati nel trattamento del **mal di testa**)
 - rifampicina (usato nel trattamento della **tubercolosi**)
 - amiodarone, chinidina, flecainide e propafenone (**medicinali per il cuore**)
 - bepridil (usato nel trattamento della **pressione sanguigna elevata**)
 - midazolam per via orale o triazolam per via orale (usati nel trattamento dell'**ansia**)
 - prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*)
 - lovastatina, simvastatina (usati per abbassare il **colesterolo**)
 - sildenafil se usato per trattare l'**ipertensione polmonare arteriosa** (una condizione che riguarda i vasi sanguigni dei polmoni).
 - paritaprevir (usato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C)

→**Informi il medico qualora una delle situazioni sopra elencate la riguardi.**

Faccia particolare attenzione con Telzir

Parli con il medico o il farmacista prima di assumere Telzir:

- **se ha una allergia nota ai medicinali contenenti sulfonamide.** Lei può essere allergico anche a Telzir.
- **se ha una malattia del fegato.** Il medico può ridurre la dose di Telzir e ritonavir sulla base della gravità della malattia del fegato. Lei dovrà essere attentamente controllato mentre sta assumendo Telzir. Se la malattia del fegato peggiora, può rendersi necessario sospendere temporaneamente l'assunzione di Telzir o anche in modo definitivo. I pazienti con epatite B o C che assumono la terapia di combinazione hanno un rischio aumentato di andare incontro a gravi problemi del fegato.
- **se ha l'emofilia.** Possono verificarsi casi di aumento di sanguinamenti mentre sta assumendo inibitori della proteasi (come Telzir). La ragione di ciò è sconosciuta. Per controllare i sanguinamenti, lei può avere bisogno di ulteriori somministrazioni di fattore VIII.
- **se ha il diabete.** In alcuni pazienti che assumono medicinali anti-retrovirali, inclusi gli inibitori della proteasi, sono stati riportati casi di aumento del livello dello zucchero nel sangue e peggioramento del diabete. Inoltre alcuni pazienti sono diventati diabetici durante l'assunzione di questi farmaci.
- se sta assumendo qualunque altro medicinale. Vedere la sezione "Altri medicinali e Telzir".

→**Informi il medico qualora una delle situazioni sopra elencate la riguardi.** Mentre sta assumendo il farmaco, lei necessiterà di ulteriori controlli, compresi esami del sangue.

Il medico controllerà i livelli di zucchero nel sangue prima e durante il trattamento con Telzir.

Faccia attenzione ai sintomi importanti.

Alcuni pazienti che assumono farmaci per l'infezione da HIV sviluppano altre patologie, alcune delle quali possono essere gravi.

Queste includono:

- riacutizzazione di vecchie infezioni
- cambiamenti nella conformazione del corpo

- problemi alle ossa

E' necessario che lei sia informato circa segni e sintomi importanti, in modo tale da prestare attenzione durante la terapia con Telzir.

Legga le informazioni in 'Altri effetti indesiderati della terapia di combinazione per l'HIV' nel paragrafo 4 di questo foglio. In caso abbia qualsiasi dubbio su questa informazione o sui consigli dati:

→Si rivolga al medico.

In caso di una reazione cutanea, comunque può ancora continuare ad assumere Telzir. L'eruzione cutanea può essere trattata con antistaminici. Di rado la reazione cutanea può divenire grave e intensa (*sindrome di Stevens Johnson*). Se questo si verifica, Telzir deve essere interrotto immediatamente e non deve essere più assunto.

Protezione delle altre persone

L'infezione da HIV si diffonde attraverso rapporti sessuali con persone che hanno l'infezione o attraverso il trasferimento di sangue infetto (ad esempio, attraverso lo scambio di aghi da iniezione). Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Altri medicinali e Telzir

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, inclusi i farmaci a base di erbe o altri farmaci, anche quelli senza prescrizione medica. Il medico deciderà se questi farmaci sono adatti ad essere assunti insieme a Telzir e ritonavir. Questo è **molto importante**, poichè Telzir o ritonavir possono aumentare o diminuire l'effetto di altri medicinali. Ciò può causare, in alcuni casi, gravi condizioni patologiche.

Ci sono alcuni medicinali che non devono essere assunti con Telzir. Lei deve controllare l'elenco dei medicinali in 'Non prenda Telzir' all'inizio del paragrafo 2 di questo foglio.

Questi medicinali vanno evitati con Telzir/ritonavir:

- dosi di ketoconazolo e itraconazolo maggiori di 200 mg al giorno (usati nel trattamento di **infezioni fungine**)
- dosi di rifabutina (un **antibiotico**) maggiori di 150 mg a giorni alterni
- lidocaina somministrata per via iniettiva
- alofantrina (usata nel trattamento della **malaria**)
- sildenafil, vardenafil o tadalafil (usati nel trattamento della **disfunzione erettile**)
- dosi di atorvastatina superiori a 20 mg al giorno (usati per abbassare il livello di **colesterolo**)
- fluticasone propionato e farmaci analoghi usati nel trattamento dell'**asma**, a meno che non vengano considerati essenziali. In questo caso viene richiesto uno stretto controllo.
- associazione lopinavir/ritonavir (usata nel trattamento dell'**infezione da HIV**)
- raltegravir (usato nel trattamento dell'**infezione da HIV**)
- simeprevir, daclatasvir (usati nel trattamento dell'**infezione da virus dell'epatite C**)
- maraviroc (usato nel trattamento dell'**infezione da HIV**).

Lei verrà attentamente controllato se sta assumendo i seguenti farmaci con Telzir/ritonavir:

- atorvastatina fino a 20 mg al giorno (usato per abbassare il livello di **colesterolo**)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoina (usati nel trattamento dell'**epilessia**)
- ciclosporina, rapamicina, tacrolimus (usati per sopprimere il **sistema immunitario**)
- dolutegravir (usato nel trattamento dell'**infezione da HIV**)
- desipramina, nortriptilina, paroxetina e farmaci simili (usati nel trattamento della **depressione**)
- warfarin e altri farmaci che **bloccano la coagulazione del sangue**

- midazolam per via iniettiva (usato nel trattamento dell'**ansia**)
- claritromicina, eritromicina (un **antibiotico**)
- metadone (un **sostituto dell'eroina**)
- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastina ed everolimus (usati per trattare **diversi tipi di cancro**)

La dose di Telzir può dover essere cambiata se sta assumendo

- etravirina (usata per trattare l'infezione da HIV).

Contraccettivi ormonali

L'assunzione di Telzir e ritonavir insieme alla pillola contraccettiva può danneggiare il fegato e può bloccare la corretta azione del contraccettivo.

→**Usi metodi alternativi di contraccezione non ormonali, come il profilattico.**

Non sono stati eseguiti studi sull'uso di Telzir/ritonavir con altre terapie ormonali come, ad esempio, la terapia ormonale sostitutiva (TOS).

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza:

→**chieda consiglio al medico o al farmacista** prima di prendere questo medicinale.

Allattamento

Le donne che sono positive al test dell'HIV non devono allattare al seno perché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino attraverso il latte materno. Non è noto se i componenti di Telzir possano passare anche nel latte materno. Se sta allattando con latte materno, o pensa di farlo:

→**parli con il medico immediatamente.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Telzir può provocare capogiri ed avere altri effetti collaterali che provocano un calo di attenzione.

→**Non guidi o azioni macchinari** a meno che non si senta bene.

Rimanga in costante contatto con il medico

Telzir aiuta a controllare la sua condizione, ma non guarisce l'infezione da HIV. E' necessario che assuma ogni giorno Telzir per evitare che la malattia peggiori. Può ancora sviluppare altre infezioni e malattie legate all'infezione da HIV.

→**Stia in contatto con il medico, e non smetta di assumere Telzir** senza il consiglio del medico.

3. Come prendere Telzir

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. E' molto importante che assuma la dose **completa** giornaliera di Telzir e ritonavir, come prescritto dal medico. **Non si deve prendere più** della dose raccomandata. Controlli con il medico o il farmacista se non è sicuro.

Deglutisca le compresse intere con acqua o altre bevande. Le compresse di Telzir possono essere assunte con o senza cibo. Telzir è disponibile anche in forma liquida (sospensione orale), per le persone che non sono in grado di deglutire le compresse (Leggere il foglio illustrativo di Telzir sospensione orale per le indicazioni sull'assunzione con o senza cibo).

Adulti

La dose raccomandata è di **una compressa da 700 mg di Telzir due volte al giorno**, con 100 mg di ritonavir due volte al giorno.

Bambini dai 6 anni di età e con peso corporeo di almeno 39 kg

I bambini possono assumere la dose degli adulti di una compressa da 700 mg di **Telzir due volte al giorno**, con ritonavir 100 mg, due volte al giorno, se possono inghiottire le compresse intere.

Bambini dai 6 anni di età e con peso corporeo inferiore a 39 kg

Usare Telzir sospensione orale.

Adulti con malattia del fegato

In caso di malattia del fegato lieve, la dose è di **una compressa di Telzir (700 mg) due volte al giorno**, con 100 mg di ritonavir, **una sola volta al giorno**. In caso di malattia del fegato moderata o grave, la dose di Telzir deve essere ridotta. Questo adattamento della dose non può essere fatto con Telzir compresse. Deve essere usato Telzir sospensione orale.

Se prende più Telzir di quanto deve

Se ha preso una dose di Telzir maggiore di quella prescritta:

→**Contatti immediatamente il medico o il farmacista per un consiglio.**

Se dimentica di prendere Telzir

Se si dimentica di prendere una dose di Telzir, la prenda il più presto possibile appena se ne ricorda e poi continui il trattamento come prima. **Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.**

Non deve interrompere il trattamento con Telzir senza consultare il medico

Assuma Telzir per tutta la durata prescritta dal medico. Non deve interrompere il trattamento a meno che il medico non glielo abbia consigliato.

4. Possibili effetti indesiderati

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e dello zucchero nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e, nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Durante il trattamento dell'HIV, può essere difficile accertare se alcuni degli effetti indesiderati che si verificano siano causati da Telzir, da altri farmaci che vengono presi nello stesso tempo o dalla stessa malattia da HIV. Per questo motivo è molto importante **informare il proprio medico su eventuali cambiamenti dello stato di salute.**

Effetti indesiderati molto comuni

Questi possono colpire **più di 1 paziente su 10:**

- diarrea
- aumento del *colesterolo* (un tipo di grasso presente nel sangue).

Effetti indesiderati comuni

Questi possono colpire **fino a 1 paziente su 10:**

- aumento dei *trigliceridi* (un tipo di grassi presenti nel sangue)
- sensazione di malessere (*nausea o vomito*) o sentirsi male, dolore allo stomaco, feci liquide
- *eruzioni cutanee* (rosse, rilevate o pruriginose) – se l'eruzione cutanea è grave, può essere necessario interrompere l'assunzione di questo farmaco
- mal di testa, senso di capogiro
- senso di stanchezza
- aumento degli enzimi prodotti dal fegato chiamati *transaminasi*, aumento di un enzima prodotto dal

- pancreas chiamato *lipasi*
- formicolio o intorpidimento attorno alle labbra e alla bocca.

Effetti indesiderati non comuni

Questi possono colpire **fino ad 1 paziente su 100:**

- gonfiore di volto, labbra e lingua (*angioedema*)

Effetti indesiderati rari

Questi possono colpire **fino ad 1 paziente su 1000:**

- una reazione cutanea grave o pericolosa per la vita (*sindrome di Stevens Johnson*).

In caso di problemi muscolari

Sono stati osservati casi di dolore, dolorabilità o debolezza muscolare, in particolare con terapie antiretrovirali che includono inibitori della proteasi e analoghi nucleosidici. In rare occasioni, questi disturbi muscolari sono risultati gravi (*rabdomiolisi*). Se lei nota qualsiasi problema muscolare:

→**Informi il medico.**

Gli emofiliaci possono sanguinare di più

Fra i pazienti con **emofilia di tipo A e B**, sono stati osservati casi di incremento dei sanguinamenti durante il trattamento con inibitori della proteasi.

Qualora questo si verifichi:

→**Chieda immediatamente il consiglio del medico.**

Se riscontra qualsiasi effetto indesiderato

→Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, **si rivolga al medico o al farmacista.**

Altri effetti indesiderati della terapia di combinazione per l'HIV

Vecchie infezioni possono riacutizzarsi

Persone con infezione avanzata da HIV (AIDS) hanno il sistema immunitario indebolito e hanno maggiori probabilità di sviluppare infezioni gravi (infezioni opportunistiche). Quando queste persone iniziano il trattamento può verificarsi che vecchie infezioni, nascoste, possano riacutizzarsi causando segni e sintomi di infiammazione. Tali sintomi sono probabilmente dovuti ad un rafforzamento del sistema immunitario, tale che l'organismo inizia a combattere tali infezioni.

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, disturbi autoimmuni (una condizione che avviene quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) si possono anche verificare dopo che ha iniziato ad assumere i medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione o altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza che inizia nelle mani e nei piedi e si sposta verso il tronco, palpitazioni, tremore o iperattività, informi il medico immediatamente per ottenere il trattamento necessario.

Se durante l'assunzione di Telzi lei nota qualsiasi sintomo di infezione o segni di infiammazione:

→**Informi il medico immediatamente. Non assuma altri medicinali per l'infezione senza consiglio del medico.**

Può avere problemi alle ossa

Alcuni pazienti in terapia antiretrovirale di combinazione per l'HIV, sviluppano una condizione definita *osteonecrosi*. A seguito di questa condizione, parte del tessuto osseo muore a causa del ridotto afflusso di sangue all'osso.

Le persone possono essere più portate a sviluppare tale condizione:

- se hanno assunto la terapia di combinazione per un lungo periodo
- se assumono anche farmaci antinfiammatori chiamati corticosteroidi
- se assumono bevande alcoliche
- se il loro sistema immunitario è molto debole
- se sono in sovrappeso.

Segni a cui prestare attenzione:

- **rigidità delle articolazioni**
- **dolore** (specialmente all'anca, al ginocchio e alla spalla)
- **difficoltà di movimento.**

Se lei nota uno qualsiasi di questi sintomi:

→**Informi il medico.**

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Telzir

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone.

Telzir non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Telzir

- **Il principio attivo è fosamprenavir.** Ogni compressa contiene 700 mg di fosamprenavir come fosamprenavir sale di calcio (equivalenti a circa 600 mg di amprenavir).
- Gli eccipienti sono: cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, povidone K30, magnesio stearato, silice colloidale anidra, ipromellosa, titanio diossido (E171), glicerolo triacetato, ferro ossido rosso (E172).

Descrizione dell'aspetto di Telzir e contenuto della confezione

Telzir è confezionato in flaconi di plastica contenenti 60 compresse rivestite con film. Le compresse di colore rosa, sono a forma di capsula, biconvesse, con impresso 'GXLL7' su un lato.

Telzir è disponibile anche come sospensione orale per i pazienti che non sono in grado di inghiottire le compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Produttore

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Regno Unito

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Olanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien ViiV Healthcare sprl/bvba Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00	Lietuva GlaxoSmithKline Lietuva UAB Tel: + 370 5 264 90 00 info.lt@gsk.com
България ГлаксоСмитКлайн ЕООД Тел.: + 359 2 953 10 34	Luxembourg/Luxemburg ViiV Healthcare sprl/bvba 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 GlaxoSmithKline Kft. Tel.: + 36 1 225 5300
Danmark GlaxoSmithKline Pharma A/S Tlf: + 45 36 35 91 00 dk-info@gsk.com	Malta GlaxoSmithKline (Malta) Limited Tel: + 356 21 238131
Deutschland ViiV Healthcare GmbH Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10 viiiv.med.info@viiivhealthcare.com	Nederland ViiV Healthcare BV Tel: + 31 (0)30 6986060 contact-nl@viiivhealthcare.com
Eesti GlaxoSmithKline Eesti OÜ Tel: + 372 6676 900 estonia@gsk.com	Norge GlaxoSmithKline AS Tlf: + 47 22 70 20 00

<p>Ελλάδα GlaxoSmithKline A.E.B.E. Τηλ: + 30 210 68 82 100</p>	<p>Österreich GlaxoSmithKline Pharma GmbH Tel: + 43 (0)1 97075 0 at.info@gsk.com</p>
<p>España Laboratorios ViiV Healthcare, S.L. Tel: + 34 902 051 260 es-ci@viivhealthcare.com</p>	<p>Polska GSK Services Sp. z o.o. Tel.: + 48 (0)22 576 9000</p>
<p>France ViiV Healthcare SAS Tél: + 33 (0)1 39 17 6969 Infomed@viivhealthcare.com</p>	<p>Portugal VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA. Tel: + 351 21 094 08 01 viiv.fi.pt@viivhealthcare.com</p>
<p>Hrvatska GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 385 1 6051 999</p>	<p>România GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L. Tel: + 4021 3028 208</p>
<p>Ireland GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Tel: + 353 (0)1 4955000</p>	<p>Slovenija GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 386 (0)1 280 25 00 medical.x.si@gsk.com</p>
<p>Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000</p>	<p>Slovenská republika GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o. Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11 recepacia.sk@gsk.com</p>
<p>Italia ViiV Healthcare S.r.l. Tel: + 39 (0)45 9212611</p>	<p>Suomi/Finland GlaxoSmithKline Oy Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30 Finland.tuoteinfo@gsk.com</p>
<p>Κύπρος GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd Τηλ: + 357 22 39 70 00 gskcyprus@gsk.com</p>	<p>Sverige GlaxoSmithKline AB Tel: + 46 (0)8 638 93 00 info.produkt@gsk.com</p>
<p>Latvija GlaxoSmithKline Latvia SIA Tel: + 371 67312687 lv-epasts@gsk.com</p>	<p>United Kingdom ViiV Healthcare UK Ltd Tel: + 44 (0)800 221441 customercontactuk@gsk.com</p>

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il { mese AAAA }.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Foglio Illustrativo: Informazioni per l'utente

Telzir 50 mg/ml sospensione orale Fosamprenavir

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone anche se i segni della malattia sono uguali ai suoi perché potrebbe essere pericoloso.
- **Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.**

Contenuto di questo foglio:

1. **Che cos'è Telzir e a cosa serve**
2. **Cosa deve sapere prima di prendere Telzir**
3. **Come prendere Telzir**
4. **Possibili effetti indesiderati**
5. **Come conservare Telzir**
6. **Contenuto della confezione e altre informazioni**

1. Che cos'è Telzir e a cosa serve

Telzir è usato nel trattamento dell'infezione da HIV (Virus dell'Immunodeficienza Umana).

Telzir è un tipo di medicinale noto come anti-retrovirale. È assunto con basse dosi di un altro medicinale, ritonavir, che innalza i livelli di Telzir nel sangue. Telzir appartiene ad un gruppo di farmaci anti-retrovirali chiamati *inibitori della proteasi*. La proteasi è un enzima prodotto dal virus dell'HIV che consente al virus di replicarsi nei globuli bianchi (*cellule CD4*) del sangue. Fermando l'azione della proteasi, Telzir blocca la replicazione del virus dell'HIV e l'infezione di ulteriori cellule CD4.

Telzir, assieme ad una bassa dose di ritonavir, è utilizzato in associazione ad altri farmaci anti-retrovirali ("terapia di combinazione") nel trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini di età superiore a 6 anni con infezione da HIV.

Il virus dell'HIV può diventare resistente ai farmaci anti-HIV. Per evitare che questo succeda e che la malattia peggiori, è molto importante che lei continui ad assumere tutti i farmaci esattamente come le sono stati prescritti.

Telzir non bloccherà la trasmissione del virus da HIV. L'infezione da HIV è trasmessa per contatto sessuale con soggetti che hanno già l'infezione, oppure per contatto di sangue infetto (ad esempio, usando il medesimo ago).

2. Cosa deve sapere prima di prendere Telzir

Telzir deve essere assunto in combinazione con basse dosi di ritonavir e altri medicinali antiretrovirali. E' quindi importante che lei legga attentamente il foglio illustrativo fornito con gli altri medicinali. In caso avesse ulteriori dubbi circa ritonavir o sugli altri medicinali prescritti, si rivolga al medico o al farmacista.

Non prenda Telzir:

- **se è allergico** a fosamprenavir, amprenavir, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o a ritonavir.
- **se in questo momento sta prendendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:**
 - alfuzosina (usata per trattare **problemi alla prostata**)
 - astemizolo o terfenadina (comunemente usati per trattare i sintomi dell'**allergia** – questi medicinali possono essere disponibili senza prescrizione medica)
 - pimozide (usato per trattare la **schizofrenia**)
 - quetiapina (usata per trattare la **schizofrenia**, i **disturbi bipolari** e i **disturbi depressivi maggiori**)
 - lurasidone (usato per trattare la **schizofrenia** e i **disturbi bipolari**)
 - cisapride (usato per trattare i **disturbi digestivi**)
 - derivati dell'ergot (usati nel trattamento del **mal di testa**)
 - rifampicina (usato nel trattamento della **tubercolosi**)
 - amiodarone, chinidina, flecainide e propafenone (**medicinali per il cuore**)
 - bepridil (usato nel trattamento della pressione sanguigna elevata)
 - midazolam per via orale o triazolam per via orale (usati nel trattamento dell'**ansia**)
 - prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*)
 - lovastatina, simvastatina (usati per abbassare il **colesterolo**)
 - sildenafil se usato per trattare l'**ipertensione polmonare arteriosa** (una condizione che riguarda i vasi sanguigni dei polmoni).
 - paritaprevir (usato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C)

→**Informi il medico qualora una delle situazioni sopra elencate la riguardi.**

Faccia particolare attenzione con Telzir

Parli con il medico o il farmacista prima di assumere Telzir:

- **se ha una allergia nota ai medicinali contenenti sulfonamide.** Lei può essere allergico anche a Telzir.
- **se ha una malattia del fegato.** Il medico può ridurre la dose di Telzir e ritonavir sulla base della gravità della malattia del fegato. Lei dovrà essere attentamente controllato mentre sta assumendo Telzir. Se la malattia del fegato peggiora, può rendersi necessario sospendere temporaneamente l'assunzione di Telzir o anche in modo definitivo. I pazienti con epatite B o C che assumono la terapia di combinazione hanno un rischio aumentato di andare incontro a gravi problemi del fegato.
- **se ha l'emofilia.** Possono verificarsi casi di aumento di sanguinamenti mentre sta assumendo inibitori della proteasi (come Telzir). La ragione di ciò è sconosciuta. Per controllare i sanguinamenti, lei può avere bisogno di ulteriori somministrazioni di fattore VIII.
- **se ha il diabete.** In alcuni pazienti che assumono medicinali anti-retrovirali, inclusi gli inibitori della proteasi, sono stati riportati casi di aumento del livello dello zucchero nel sangue e peggioramento del diabete. Inoltre alcuni pazienti sono diventati diabetici durante l'assunzione di questi farmaci.
- se sta assumendo qualunque altro medicinale. Vedere la sezione "Altri medicinali e Telzir".

→**Informi il medico qualora una delle situazioni sopra elencate la riguardi.** Mentre sta assumendo il farmaco, lei necessiterà di ulteriori controlli, compresi esami del sangue.

Il medico controllerà i livelli di zucchero nel sangue prima e durante il trattamento con Telzir.

Faccia attenzione ai sintomi importanti.

Alcuni pazienti che assumono farmaci per l'infezione da HIV sviluppano altre patologie, alcune delle quali possono essere gravi.

Queste includono:

- riacutizzazione di vecchie infezioni
- cambiamenti nella conformazione del corpo

- problemi alle ossa

E' necessario che lei sia informato circa segni e sintomi importanti, in modo tale da prestare attenzione durante la terapia con Telzir.

Legga le informazioni in 'Altri effetti indesiderati della terapia di combinazione per l'HIV' nel paragrafo 4 di questo foglio. In caso abbia qualsiasi dubbio su questa informazione o sui consigli dati:

→Si rivolga al medico.

In caso di una reazione cutanea, comunque può ancora continuare ad assumere Telzir. L'eruzione cutanea può essere trattata con antistaminici. Di rado la reazione cutanea può divenire grave e intensa (*sindrome di Stevens Johnson*). Se questo si verifica, Telzir deve essere interrotto immediatamente e non deve essere più assunto.

Protezione delle altre persone

L'infezione da HIV si diffonde attraverso rapporti sessuali con persone che hanno l'infezione o attraverso il trasferimento di sangue infetto (ad esempio, attraverso lo scambio di aghi da iniezione). Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Altri medicinali e Telzir

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, inclusi i farmaci a base di erbe o altri farmaci, anche quelli senza prescrizione medica. Il medico deciderà se questi farmaci sono adatti ad essere assunti insieme a Telzir e ritonavir. Questo è **molto importante**, poichè Telzir o ritonavir possono aumentare o diminuire l'effetto di altri medicinali. Ciò può causare, in alcuni casi, gravi condizioni patologiche.

Ci sono alcuni medicinali che non devono essere assunti con Telzir. Lei deve controllare l'elenco dei medicinali in 'Non prenda Telzir' all'inizio del paragrafo 2 di questo foglio.

Questi medicinali vanno evitati con Telzir/ritonavir:

- dosi di ketoconazolo e itraconazolo maggiori di 200 mg al giorno (usati nel trattamento di **infezioni fungine**)
- dosi di rifabutina (un **antibiotico**) maggiori di 150 mg a giorni alterni
- lidocaina somministrata per via iniettiva
- alofantrina (usata nel trattamento della **malaria**)
- sildenafil, vardenafil o tadalafil (usati nel trattamento della **disfunzione erettile**)
- dosi di atorvastatina superiori a 20 mg al giorno (usati per abbassare il livello di **colesterolo**)
- fluticasone propionato e farmaci analoghi usati nel trattamento dell'**asma**, a meno che non vengano considerati essenziali. In questo caso viene richiesto uno stretto controllo.
- associazione lopinavir/ritonavir (usata nel trattamento dell'**infezione da 'HIV**)
- raltegravir (usato nel trattamento dell'**infezione da HIV**)
- simeprevir, daclatasvir (usati nel trattamento dell'**infezione da virus dell'epatite C**)
- maraviroc (usato nel trattamento dell'**infezione da HIV**).

Lei verrà attentamente controllato se sta assumendo i seguenti farmaci con Telzir/ritonavir:

- atorvastatina fino a 20 mg al giorno (usato per abbassare il livello di **colesterolo**)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoina (usati nel trattamento dell'**epilessia**)
- ciclosporina, rapamicina, tacrolimus (usati per sopprimere il **sistema immunitario**)
- dolutegravir (usato nel trattamento dell'**infezione da HIV**)
- desipramina, nortriptilina, paroxetina e farmaci simili (usati nel trattamento della **depressione**)
- warfarin e altri farmaci che **bloccano la coagulazione del sangue**.

- midazolam per via iniettiva (usato nel trattamento dell'**ansia**)
- claritromicina, eritromicina (un **antibiotico**)
- metadone (un **sostituto dell'eroina**)
- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastina ed everolimus (usati per trattare **diversi tipi di cancro**)

La dose di Telzir può dover essere cambiata se sta assumendo

- etravirina (usata per trattare l'infezione da HIV).

Contraccettivi ormonali

L'assunzione di Telzir e ritonavir insieme alla pillola contraccettiva può danneggiare il fegato e può bloccare la corretta azione del contraccettivo.

→**Usi metodi alternativi di contraccezione non ormonali, come il profilattico.**

Non sono stati eseguiti studi sull'uso di Telzir/ritonavir con altre terapie ormonali come, ad esempio, la terapia ormonale sostitutiva (TOS).

Assunzione di Telzir e cibo

Gli **adulti** devono assumere Telzir sospensione orale **senza** cibo e a stomaco vuoto.

I **bambini e gli adolescenti** devono assumere Telzir sospensione orale **con** cibo.

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza:

→**chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.**

Allattamento

Le donne che sono positive al test dell'HIV non devono allattare al seno perché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino attraverso il latte materno. Non è noto se i componenti di Telzir possano passare anche nel latte materno. Se sta allattando con latte materno, o pensa di farlo:

→**parli con il medico immediatamente.**

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Telzir sospensione orale

La sospensione orale di Telzir contiene **propil** e **metil paraidrossibenzoato**. Questi eccipienti possono causare reazioni allergiche (è possibile che esse siano ritardate).

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Telzir può provocare capogiri ed avere altri effetti collaterali che provocano un calo di attenzione.

→**Non guidi o azioni macchinari** a meno che non si senta bene.

Rimanga in costante contatto con il medico

Telzir aiuta a controllare la sua condizione, ma non guarisce l'infezione da HIV. E' necessario che assuma ogni giorno Telzir per evitare che la malattia peggiori. Può ancora sviluppare altre infezioni e malattie legate all'infezione da HIV.

→**Stia in contatto con il medico, e non smetta di assumere Telzir** senza il consiglio del medico.

3. Come prendere Telzir

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. E' molto importante che assuma la dose **completa** giornaliera di Telzir e ritonavir come prescritto dal medico. **Non si deve prendere più** della dose raccomandata. Controlli con il medico o il farmacista se non è sicuro.

Agitare il flacone per 20 secondi prima di utilizzarlo la prima volta. Agitare il flacone per 5 secondi nelle volte successive.

Con la confezione è fornita anche una siringa dosatrice graduata da 10 ml per misurare accuratamente la sua dose.

Adulti

Gli **adulti** devono assumere Telzir sospensione orale senza cibo e a stomaco vuoto.

La dose raccomandata è **14 ml di Telzir sospensione orale** (700 mg di fosamprenavir) **due volte al giorno** con 100 mg di ritonavir (in forma di capsule o soluzione orale) due volte al giorno.

Bambini dai 6 anni di età e con peso corporeo di almeno 25 kg

I **bambini** devono assumere Telzir sospensione orale con il cibo.

Il medico calcolerà la giusta dose sulla base del **peso corporeo**.

La dose raccomandata è di **0,36 ml/kg** di Telzir sospensione orale (18 mg per kg di fosamprenavir) **due volte al giorno** con 3 mg/kg di ritonavir soluzione orale due volte al giorno.

Nessuna raccomandazione posologica può essere fatta per i bambini di peso corporeo inferiore ai 25 kg.

I bambini possono assumere la dose degli adulti di ritonavir capsule (100 mg due volte al giorno) se il loro peso corporeo è di almeno 33 kg e se possono deglutire le capsule intere.

In alternativa all'assunzione di Telzir sospensione orale:

I bambini possono assumere la dose degli adulti di **una compressa da 700 mg di Telzir due volte al giorno** (con ritonavir 100 mg due volte al giorno) se il loro peso corporeo è di almeno 39 kg e se possono deglutire le compresse intere.

Bambini di età inferiore ai 6 anni

Telzir non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

Adulti con malattia del fegato

In caso di malattia del fegato lieve, la dose è di **14 ml di Telzir sospensione orale** (700 mg fosamprenavir) **due volte al giorno** con 100 mg di ritonavir una sola volta al giorno. In caso di malattia del fegato moderata la dose è di **9 ml di Telzir sospensione orale** (450 mg di fosamprenavir) due volte al giorno con 100 mg di ritonavir **una sola volta al giorno**. In caso di malattia del fegato grave, la dose è di 6 ml di Telzir sospensione orale (300 mg fosamprenavir) due volte al giorno con 100 mg di ritonavir **una sola volta al giorno**.

Istruzioni fase dopo fase

Non mescolare Telzir con qualsiasi altro medicinale nel flacone o nella siringa.

1. **Agitare il flacone** energicamente prima dell'uso.
2. **Rimuovere il tappo del flacone** e conservarlo in modo sicuro.
3. **Spingere l'adattatore in plastica all'interno dell'estremità superiore del flacone**, tenendo saldamente il flacone stesso.
4. **Inserire saldamente la siringa nell'adattatore.**
5. **Capovolgere il flacone** sotto sopra.
6. **Tirare lo stantuffo della siringa** fino ad ottenere la prima parte della sua dose piena.
7. **Riportare il flacone in posizione verticale** e togliere la siringa dall'adattatore.
8. **Inserire la siringa in bocca**, posizionando l'estremità superiore della siringa verso la parte interna della guancia. **Premere lentamente lo stantuffo**, lasciando il tempo per la deglutizione. **Non** premere troppo forte e **non** iniettare il liquido nella parte posteriore della gola altrimenti ciò può provocare soffocamento.
9. **Ripetere** le fasi dalla **4** alla **8** nella stessa maniera **fino a quando non sia stata assunta l'intera**

dose.

10. **Non lasciare la siringa nel flacone.** Togliere la siringa e l'adattatore e lavarli accuratamente con acqua. Lasciarli asciugare completamente prima di usarli di nuovo.
11. **Chiudere accuratamente il flacone** con il tappo.

Se prende più Telzir di quanto deve

Se ha preso una dose di Telzir maggiore di quella prescritta:

→**Contatti immediatamente il medico o il farmacista per un consiglio.**

Se dimentica di prendere Telzir

Se si dimentica di prendere una dose di Telzir, la prenda il più presto possibile appena se ne ricorda e poi continui il trattamento come prima. **Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.**

Non deve interrompere il trattamento con Telzir senza consultare il medico

Assuma Telzir per tutta la durata prescritta dal medico. Non deve interrompere il trattamento a meno che il medico non glielo abbia consigliato.

4. Possibili effetti indesiderati

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e dello zucchero nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Durante il trattamento dell'HIV, può essere difficile accertare se alcuni degli effetti indesiderati che si verificano siano causati da Telzir, da altri farmaci che vengono presi nello stesso tempo o dalla stessa malattia da HIV. Per questo motivo è molto importante **informare il proprio medico su eventuali cambiamenti dello stato di salute.**

Effetti indesiderati molto comuni

Questi possono colpire **più di 1 paziente su 10:**

- diarrea
- aumento del *colesterolo* (un tipo di grasso presente nel sangue).

Effetti indesiderati comuni

Questi possono colpire **fino a 1 paziente su 10:**

- aumento dei *trigliceridi* (un tipo di grassi presenti nel sangue)
- sensazione di malessere (*nausea o vomito*) o sentirsi male, dolore allo stomaco, feci liquide
- *eruzioni cutanee* (rosse, rilevate o pruriginose) – se l'eruzione cutanea è grave, può essere necessario interrompere l'assunzione di questo farmaco
- mal di testa, senso di capogiro
- senso di stanchezza
- aumento degli enzimi prodotti dal fegato chiamati *transaminasi*, aumento di un enzima prodotto dal pancreas chiamato *lipasi*
- formicolio o intorpidimento attorno alle labbra e alla bocca

Effetti indesiderati non comuni

Questi possono colpire **fino ad 1 paziente su 100:**

- gonfiore di volto, labbra e lingua (*angioedema*).

Effetti indesiderati rari

Questi possono colpire **fino ad 1 paziente su 1000**:

- una reazione cutanea grave o pericolosa per la vita (*sindrome di Stevens Johnson*).

In caso di problemi muscolari

Sono stati osservati casi di dolore, dolorabilità o debolezza muscolare, in particolare con terapie antiretrovirali che includono inibitori della proteasi e analoghi nucleosidici. In rare occasioni, questi disturbi muscolari sono risultati gravi (*rabdomiolisi*). Se lei nota qualsiasi problema muscolare:

→**Informi il medico.**

Gli emofiliaci possono sanguinare di più

Fra i pazienti con **emofilia di tipo A e B**, sono stati osservati casi di incremento dei sanguinamenti durante il trattamento con inibitori della proteasi.

Qualora questo si verifichi:

→**Chieda immediatamente il consiglio del medico.**

Se riscontra qualsiasi effetto indesiderato

→Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, **si rivolga al medico o al farmacista.**

Altri effetti indesiderati della terapia di combinazione per l'HIV

Vecchie infezioni possono riacutizzarsi

Persone con infezione avanzata da HIV (AIDS) hanno il sistema immunitario indebolito e hanno maggiori probabilità di sviluppare infezioni gravi (infezioni opportunistiche). Quando queste persone iniziano il trattamento può verificarsi che vecchie infezioni, nascoste, possano riacutizzarsi causando segni e sintomi di infiammazione. Tali sintomi sono probabilmente dovuti ad un rafforzamento del sistema immunitario, tale che l'organismo inizia a combattere tali infezioni.

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, disturbi autoimmuni (una condizione che avviene quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) si possono anche verificare dopo che ha iniziato ad assumere i medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione o altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza che inizia nelle mani e nei piedi e si sposta verso il tronco, palpitazioni, tremore o iperattività, informi il medico immediatamente per ottenere il trattamento necessario.

Se durante l'assunzione di Telzi lei nota qualsiasi sintomo di infezione o segni di infiammazione:

→**Informi il medico immediatamente. Non assuma altri medicinali per l'infezione senza consiglio del medico.**

Può avere problemi alle ossa

Alcuni pazienti in terapia antiretrovirale di combinazione per l'HIV, sviluppano una condizione definita *osteonecrosi*. A seguito di questa condizione, parte del tessuto osseo muore a causa del ridotto afflusso di sangue all'osso.

Le persone possono essere più portate a sviluppare tale condizione:

- se hanno assunto la terapia di combinazione per un lungo periodo
- se assumono anche farmaci antinfiammatori chiamati corticosteroidi
- se assumono bevande alcoliche
- se il loro sistema immunitario è molto debole
- se sono in sovrappeso.

Segni a cui prestare attenzione:

- **rigidità delle articolazioni**
- **dolore** (specialmente all'anca, al ginocchio e alla spalla)
- **difficoltà di movimento**

Se lei nota uno qualsiasi di questi sintomi:

→**Informi il medico**

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Telzir

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non congelare. Telzir non richiede nessun'altra speciale condizione di conservazione.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone.

Eliminare il flacone 28 giorni dopo la prima apertura, ma non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Telzir

- **Il principio attivo è fosamprenavir.** Ogni ml di sospensione contiene 50 mg di fosamprenavir come fosamprenavir sale di calcio (equivalenti a circa 43 mg di amprenavir).
- Gli eccipienti sono: ipromellosa, sucralosio, polisorbato 80, calcio cloruro biidrato, aroma artificiale di uva, aroma naturale di menta, acqua depurata, glicole propilenico, metile paraidrossibenzoato (E218), propile paraidrossibenzoato (E216).

Descrizione dell'aspetto di Telzir e contenuto della confezione

Telzir è confezionato in flaconi di plastica contenenti 225 ml di sospensione orale. La confezione contiene anche una siringa dosatrice graduata da 10 ml ed un adattatore. La sospensione è di colore bianco - biancastro.

Telzir è anche disponibile in compresse rivestite con film da 700 mg.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Produttore

Aspen Bad Oldesloe GmbH
 Industriestrasse 32-36
 D-23843 Bad Oldesloe
 Germania

o

Glaxo Operations UK Ltd
 (trading as GlaxoWellcome
 Operations)
 Harmire Road
 Barnard Castle
 Co. Durham DL12 8DT
 Regno Unito

o

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

ViiV Healthcare BV
 Huis ter Heideweg 62
 3705 LZ Zeist
 Olanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

<p>België/Belgique/Belgien ViiV Healthcare sprl/bvba Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00</p>	<p>Lietuva GlaxoSmithKline Lietuva UAB Tel: + 370 5 264 90 00 info.lt@gsk.com</p>
<p>България ГлаксоСмитКлайн ЕООД Тел.: + 359 2 953 10 34</p>	<p>Luxembourg/Luxemburg ViiV Healthcare sprl/bvba Belgique/Belgien Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00</p>
<p>Česká republika GlaxoSmithKline s.r.o. Tel: + 420 222 001 111 cz.info@gsk.com</p>	<p>Magyarország GlaxoSmithKline Kft. Tel.: + 36 1 225 5300</p>
<p>Danmark GlaxoSmithKline Pharma A/S Tlf: + 45 36 35 91 00 dk-info@gsk.com</p>	<p>Malta GlaxoSmithKline (Malta) Limited Tel: + 356 21 238131</p>

Deutschland ViiV Healthcare GmbH Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10 vii.med.info@viihealthcare.com	Nederland ViiV Healthcare BV Tel: + 31 (0)30 6986060 contact-nl@viihealthcare.com
Eesti GlaxoSmithKline Eesti OÜ Tel: + 372 6676 900 estonia@gsk.com	Norge GlaxoSmithKline AS Tlf: + 47 22 70 20 00
Ελλάδα GlaxoSmithKline A.E.B.E. 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: + 34 902 051 260 es-ci@viihealthcare.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@viihealthcare.com	Portugal VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA. Tel: + 351 21 094 08 01 vii.vi.pt@viihealthcare.com
Hrvatska GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 385 1 6051 999	România GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L. Tel: + 4021 3028 208
Ireland GlaxoSmithKline (Ireland) Limited Tel: + 353 (0)1 4955000	Slovenija GlaxoSmithKline d.o.o. Tel: + 386 (0)1 280 25 00 medical.x.si@gsk.com
Ísland Vistor hf. Sími: +354 535 7000	Slovenská republika GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o. Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11 repcia.sk@gsk.com
Italia ViiV Healthcare S.r.l. Tel: + 39 (0)45 9212611	Suomi/Finland GlaxoSmithKline Oy Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30 Finland.tuoteinfo@gsk.com
Κύπρος GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd Τηλ: + 357 22 39 70 00 gskcyprus@gsk.com	Sverige GlaxoSmithKline AB Tel: + 46 (0)8 638 93 00 info.produkt@gsk.com

Latvija GlaxoSmithKline Latvia SIA Tel: + 371 67312687 lv-epasts@gsk.com	United Kingdom ViiV Healthcare UK Ltd Tel: + 44 (0)800 221441 customercontactuk@gsk.com
--	---

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il { mese AAAA }.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu>