

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Telzir 700 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene 700 mg de fosamprenavir en forma de fosamprenavir cálcico (equivalente a aproximadamente 600 mg de amprenavir).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color rosa, con forma de cápsula, biconvexos, marcados con GXLL7 en una cara.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Telzir, en combinación con ritonavir a dosis bajas, está indicado para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de 6 años en adelante, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana Tipo 1 (VIH-1), en combinación con otros agentes antirretrovirales.

En adultos tratados previamente de forma moderada con antirretrovirales, Telzir en combinación con ritonavir a dosis bajas no ha demostrado ser tan eficaz como lopinavir / ritonavir. No se han realizado estudios comparativos en niños o adolescentes.

En pacientes altamente pretratados, no se ha estudiado suficientemente el uso de Telzir en combinación con ritonavir a dosis bajas.

En pacientes tratados previamente con inhibidores de la proteasa (IPs), la elección de Telzir debe basarse en pruebas individuales de resistencia viral y en los antecedentes de tratamiento (ver sección 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

Telzir sólo debe administrarse con ritonavir a dosis bajas a modo de potenciador farmacocinético de amprenavir y en combinación con otros agentes antirretrovirales. Por tanto, debe consultarse la Ficha Técnica de ritonavir, antes de comenzar el tratamiento con Telzir.
--

El tratamiento deberá ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Fosamprenavir es un profármaco de amprenavir y no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan amprenavir.

Deberá informarse a todos los pacientes acerca de la importancia que tiene el cumplimiento del régimen posológico completo recomendado.

Se recomienda precaución si se exceden las dosis recomendadas de Telzir con ritonavir detalladas a continuación (ver sección 4.4).

Los comprimidos de Telzir se administran por vía oral.  
Los comprimidos de Telzir y pueden tomarse con o sin alimentos.

Telzir también está disponible en forma de suspensión oral para utilizarlo en pacientes que no puedan tragar los comprimidos y en niños de menos de 39 kg (por favor consultar la Ficha Técnica de Telzir suspensión oral).

### Adultos

La dosis recomendada de fosamprenavir es 700 mg dos veces al día junto con 100 mg de ritonavir dos veces al día.

### Niños mayores de 6 años

En niños que pesen al menos 39 kg y sean capaces de tragar los comprimidos enteros, se puede utilizar el mismo régimen posológico de Telzir comprimidos recomendado en adultos, es decir 700 mg de fosamprenavir dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día.

Para niños que pesen menos de 39 kg se recomienda utilizar Telzir suspensión oral, para así poder realizar una dosificación más precisa en base al peso corporal del niño (por favor consultar la Ficha Técnica de Telzir suspensión oral).

### Niños menores de 6 años

No se recomienda el uso de Telzir con ritonavir en niños menores de 6 años debido a que no hay datos suficientes de la farmacocinética, seguridad y respuesta antiviral en este grupo de población (ver sección 5.2).

### Pacientes de edad avanzada (de más de 65 años)

No se ha estudiado la farmacocinética de fosamprenavir en esta población de pacientes (ver sección 5.2). Por tanto, no pueden hacerse recomendaciones en esta población de pacientes.

### Insuficiencia renal

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

### Insuficiencia hepática

En adultos con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh: 5-6), la dosis recomendada es de 700 mg de fosamprenavir dos veces al día, con 100 mg de ritonavir **una vez** al día.

En adultos con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh: 7-9), la dosis recomendada es de 450 mg de fosamprenavir dos veces al día, con 100 mg de ritonavir **una vez** al día. Este ajuste de dosis no se ha evaluado en ningún estudio clínico, deriva de una extrapolación (ver sección 5.2). Como no es posible conseguir esta dosis de fosamprenavir utilizando la formulación en comprimidos, estos pacientes deberán ser tratados con la suspensión oral de fosamprenavir.

En adultos con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh: 10-15), se debe utilizar fosamprenavir con precaución y a una dosis reducida de 300 mg de fosamprenavir dos veces al día, en combinación con 100 mg de ritonavir **una vez** al día. Como no es posible conseguir esta dosis de fosamprenavir utilizando la formulación en comprimidos, estos pacientes deberán ser tratados con la suspensión oral de fosamprenavir.

En general, incluso con estos ajustes de dosis para adultos con insuficiencia hepática, algunos pacientes pueden presentar concentraciones de amprenavir y/o ritonavir en plasma superiores o inferiores a las previstas en pacientes con la función hepática normal, debido al aumento de la variabilidad interindividual (ver sección 5.2), por ello se requiere una estrecha monitorización de la seguridad y la respuesta virológica.

Debido a que no se han realizado estudios en niños y adolescentes con insuficiencia hepática no se pueden hacer recomendaciones posológicas en estos grupos de edad.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a fosamprenavir, amprenavir, o ritonavir o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

No se debe administrar Telzir junto con medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4), por ejemplo alfuzosina, amiodarona, astemizol, bepridil, cisaprida, dihidroergotamina, ergotamina, pimoizida, quetiapina, quinidina, terfenadina, midazolam por vía oral (con precaución en pacientes a los que se les administra midazolam por vía parenteral, ver sección 4.5), triazolam por vía oral, sildenafil usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (para el uso de sildenafil en pacientes con disfunción eréctil, ver secciones 4.4 y 4.5).

La administración concomitante del medicamento antipsicótico lurasidona y fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) está contraindicada (ver sección 4.5).

La administración concomitante de paritaprevir y fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) está contraindicada debido al incremento esperado en la exposición a paritaprevir y a la falta de datos clínicos que evalúen la magnitud de este incremento (ver sección 4.5).

Está contraindicado el uso concomitante de Telzir con simvastatina o lovastatina, debido al aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina, que puede aumentar el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis (ver sección 4.5).

No se deben administrar Telzir con ritonavir junto con medicamentos de estrecho margen terapéutico que son altamente dependientes del metabolismo por CYP2D6, por ejemplo flecaínida y propafenona (ver sección 4.5).

Está contraindicada la combinación de rifampicina con Telzir junto con dosis bajas de ritonavir (ver sección 4.5).

No se deben utilizar preparados de plantas que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) mientras se toma Telzir, debido al riesgo de reducción de las concentraciones plasmáticas y de disminución de los efectos clínicos de amprenavir (ver sección 4.5).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debe informar a los pacientes de que el tratamiento con Telzir o con cualquier otro tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y de que pueden tener infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH.

Fosamprenavir contiene un grupo sulfonamida. Se desconoce si existe la posibilidad de que se produzca sensibilidad cruzada entre fosamprenavir y otros fármacos de la clase de las sulfonamidas. En los estudios pivotaes de Telzir, en pacientes que recibieron fosamprenavir con ritonavir no hubo evidencia de aumento del riesgo de erupciones en los que tenían antecedentes de alergia a las sulfonamidas en comparación con los que no eran alérgicos a las sulfonamidas. No obstante, Telzir se utilizará con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfonamidas.

No se ha evaluado clínicamente la administración conjunta de Telzir 700 mg dos veces al día con ritonavir a dosis mayores de 100 mg dos veces al día. El empleo de dosis más altas de ritonavir puede alterar el perfil de seguridad de la combinación y, por tanto, no está recomendado.

### Enfermedad hepática

Telzir en combinación con ritonavir debe utilizarse con precaución y en dosis reducidas en adultos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (ver sección 4.2).

En pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con un tratamiento antirretroviral combinado es mayor el riesgo de tener reacciones adversas hepáticas graves potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consulte también la pertinente Ficha Técnica de estos medicamentos.

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis activa crónica, es mayor la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado, debiendo ser objeto de un seguimiento según la práctica estándar. Si hubiera evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en tales pacientes, debe considerarse interrumpir o suprimir el tratamiento.

### Medicamentos – interacciones

No se recomienda la administración concomitante de Telzir con halofantrina o lidocaína (vía sistémica) (ver sección 4.5).

*Inhibidores de la PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil:* No se recomienda el uso concomitante de Telzir con inhibidores de la PDE5 (por ejemplo, sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo) (ver sección 4.5).

Cabe esperar que la administración concomitante de Telzir con dosis bajas de ritonavir y estos medicamentos provoquen un considerable aumento en sus concentraciones y puedan dar lugar a reacciones adversas asociadas a los inhibidores PDE5, tales como hipotensión, cambios visuales y priapismo (ver sección 4.5). Tenga en cuenta que la coadministración de Telzir con dosis bajas de ritonavir con sildenafilo, usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, está contraindicada (ver sección 4.3).

Se recomienda reducir la dosis de rifabutina en al menos un 75 % cuando se administra con Telzir con ritonavir. Puede ser necesario reducir aún más la dosis (ver sección 4.5).

Se recomienda que las mujeres en edad fértil usen métodos anticonceptivos no hormonales alternativos, debido a que puede haber un mayor riesgo de elevación de las transaminasas hepáticas y los niveles hormonales pueden alterarse con la co-administración de fosamprenavir, ritonavir y anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

No se dispone de datos sobre la co-administración de fosamprenavir y ritonavir con estrógenos y/o progestágenos cuando se usan como terapia hormonal sustitutiva. No se ha establecido la eficacia y seguridad de estos tratamientos con fosamprenavir y ritonavir.

El uso de anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital) debe realizarse con precaución. Telzir puede ser menos eficaz debido a una disminución de las concentraciones plasmáticas de amprenavir, en pacientes que toman concomitantemente estos medicamentos (ver sección 4.5).

Se recomienda realizar un seguimiento de la concentración terapéutica cuando se coadministran medicamentos inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, rapamicina) con Telzir (ver sección 4.5).

Se recomienda realizar un seguimiento de la concentración terapéutica cuando se coadministran antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, desipramina y nortriptilina) con Telzir (ver sección 4.5).

Cuando warfarina u otros anticoagulantes orales se administran junto con Telzir, es recomendable realizar un seguimiento reforzado del “INR” (“International Normalised Ratio”, Cociente Internacional Normalizado) (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso concomitante de Telzir con ritonavir y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por la CYP3A4, salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides, incluyendo Síndrome de Cushing y supresión adrenal (ver sección 4.5)

La administración concomitante de fosamprenavir/ritonavir con otros antineoplásicos metabolizados por CYP3A (por ejemplo dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastina y everolimus) puede incrementar las concentraciones de estos medicamentos, con un posible aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas asociadas con estos agentes. Por favor, consulte las fichas técnicas de estos medicamentos (ver sección 4.5).

*Antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C (VHC):* Cuando se administran de forma conjunta fármacos antivirales de acción directa (AAD) frente al virus de la hepatitis C, que sean metabolizados por CYP3A4 o sean inductores/inhibidores de dicho CYP3A4, con fosamprenavir/ritonavir, es de esperar que se alteren las concentraciones plasmáticas de los medicamentos debido a la inhibición o inducción de la actividad enzimática del CYP3A4 (ver las secciones 4.3 y 4.5).

#### Erupción / reacciones cutáneas

La mayoría de los pacientes con erupción leve o moderada pueden continuar con Telzir. Antihistamínicos adecuados (por ejemplo dihidrocloruro de cetirizina) pueden reducir el prurito y acelerar la resolución de la erupción. En menos del 1% de los pacientes incluidos en el programa de desarrollo clínico se comunicaron reacciones adversas cutáneas graves y potencialmente mortales, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson. En caso de erupción cutánea grave o de intensidad moderada con síntomas sistémicos o en mucosas, se suspenderá definitivamente la administración de Telzir (ver sección 4.8).

#### Pacientes hemofílicos

Ha habido informes de aumento de la incidencia de hemorragias, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa (IPs). En algunos pacientes fue necesario administrar factor VIII. En más de la mitad de los casos notificados, se continuó el tratamiento con inhibidores de la proteasa o fue reanudado si se había interrumpido. Se ha sugerido la existencia de una relación causal, aunque no se ha determinado el mecanismo de acción. En consecuencia, se debe informar a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de un incremento del sangrado.

#### Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

#### Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaure un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses

después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Cuando sea necesario se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**Cuando se administran conjuntamente fosamprenavir y ritonavir, el perfil de interacción metabólica de ritonavir puede predominar, debido a que ritonavir es un inhibidor más potente de la enzima CYP3A4. Debe consultarse, por consiguiente, la Ficha Técnica completa de ritonavir antes de iniciar el tratamiento con Telzir junto con ritonavir. Ritonavir también inhibe la enzima CYP2D6 pero en menor grado que la CYP3A4. Ritonavir induce las enzimas CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 y la glucuronosil transferasa.**

Además, tanto amprenavir, el metabolito activo de fosamprenavir, como ritonavir se metabolizan principalmente en el hígado por la enzima CYP3A4. Por tanto, los fármacos que o bien comparten esta ruta metabólica o bien modifican la actividad de la CYP3A4 pueden modificar la farmacocinética de amprenavir y ritonavir. De forma similar, la administración de fosamprenavir con ritonavir puede modificar la farmacocinética de otros fármacos que comparten esta ruta metabólica.

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

A menos que se indique lo contrario, los estudios detallados a continuación han sido realizados con la dosis recomendada de fosamprenavir/ritonavir (es decir 700/100 mg dos veces al día), y la interacción fue valorada bajo condiciones de estado estacionario donde los fármacos fueron administrados durante 10 a 21 días.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción  Cambio medio geométrico (%)  (Posible mecanismo)	Recomendación a la hora de co-administrar
<b>MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES</b>  <i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido:</i>		
<b>Efavirenz</b> 600 mg una vez al día	No se han observado interacciones clínicas relevantes.	No se requiere ajuste de dosis.
<b>Nevirapina</b> 200 mg dos veces al día	No se han observado interacciones clínicas relevantes.	No se requiere ajuste de dosis.
<b>Etravirina</b>  (Estudio realizado en 8 pacientes)	Amprenavir AUC ↑ 69% Amprenavir C <sub>min</sub> ↑ 77% Amprenavir C <sub>max</sub> ↑ 62%  Etravirina AUC ↔ <sup>a</sup> Etravirina C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> Etravirina C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>  <sup>a</sup> Comparación basada en el control histórico.	Puede que sea necesario una reducción de la dosis de Telzir (usar la suspensión oral).
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósido/nucleótido:</i>		
<b>Abacavir</b> <b>Lamivudina</b> <b>Zidovudina</b>  Estudio realizado con amprenavir.  Sin estudios de interacción con medicamentos FPV/RTV	No se esperan interacciones clínicas relevantes.	No se requiere ajuste de dosis.
<b>Didanosina comprimido masticable</b>  Sin estudios de interacción con medicamentos.	No se esperan interacciones clínicas relevantes.	No se requiere separación de dosis ni ajustes posológicos (ver Antiácidos).
<b>Didanosina cápsula gastro-resistente</b>  Sin estudios de interacción con medicamentos.	No se esperan interacciones clínicas relevantes.	No se requiere ajuste de dosis.

<b>Tenofovir disoproxilo</b> 245 mg una vez al día	No se han observado interacciones clínicas relevantes	No se requiere ajuste de dosis.
<i>Inhibidores de la proteasa:</i> De acuerdo con las guías actuales de tratamiento, el tratamiento dual con inhibidores de proteasa generalmente no esta recomendada.		
<b>Lopinavir / ritonavir</b> 400 mg/100 mg dos veces al día	Lopinavir: C <sub>max</sub> ↑ 30% Lopinavir: AUC ↑ 37% Lopinavir: C <sub>min</sub> ↑ 52%  Amprenavir: C <sub>max</sub> ↓ 58% Amprenavir: AUC ↓ 63% Amprenavir: C <sub>min</sub> ↓ 65%  Lopinavir: C <sub>max</sub> ↔* Lopinavir: AUC ↔* Lopinavir: C <sub>min</sub> ↔* * comparado con lopinavir / ritonavir 400 mg /100 mg dos veces al día	No se recomienda el uso concomitante.
<b>Lopinavir / ritonavir</b> 533 mg/133 mg dos veces al día  (Telzir 1.400 mg dos veces al día)	Amprenavir: C <sub>max</sub> ↓ 13%* Amprenavir: AUC ↓ 26%* Amprenavir: C <sub>min</sub> ↓ 42 %* * comparado con fosamprenavir / ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día  (Inducción/inhibición CYP3A4, inducción Pgp )	
<b>Indinavir</b> <b>Saquinavir</b>  Sin estudios de interacción con medicamentos		No se pueden dar recomendaciones posológicas.
<b>Atazanavir</b>  300 mg una vez al día	Atazanavir: C <sub>max</sub> ↓ 24%* Atazanavir: AUC ↓ 22%* Atazanavir: C <sub>min</sub> ↔* *comparado con atazanavir/ ritonavir 300 mg/ 100 mg una vez al día  Amprenavir: C <sub>max</sub> ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C <sub>min</sub> ↔	No se requiere ajuste de dosis.

<i>Inhibidores de la integrasa</i>		
<p><b>Raltegravir</b></p> <p>400 mg dos veces al día</p>	<p><u>En ayunas</u></p> <p>Amprenavir:  <math>C_{max} \downarrow 14\%</math> (-36%; +15%)  <math>AUC \downarrow 16\%</math> (-36%; +8%)  <math>C_{min} \downarrow 19\%</math> (-42%; +13%)</p> <p>Raltegravir:  <math>C_{max} \downarrow 51\%</math> (-75%; -3%)  <math>AUC \downarrow 55\%</math> (-76%; -16%)  <math>C_{min} \downarrow 36\%</math> (-57%; -3%)</p> <p><u>Tras la ingesta de alimento</u></p> <p>Amprenavir:  <math>C_{max} \downarrow 25\%</math> (-41%; -4%)  <math>AUC \downarrow 25\%</math> (-42%; -3%)  <math>C_{min} \downarrow 33\%</math> (-50%; -10%)</p> <p>Raltegravir:  <math>C_{max} \downarrow 56\%</math> (-70%; -34%)  <math>AUC \downarrow 54\%</math> (-66%; -37%)  <math>C_{min} \downarrow 54\%</math> (-74%; -18%)</p>	<p>No se recomienda el uso concomitante. Las reducciones significativas en la exposición y la <math>C_{min}</math> observadas tanto para amprenavir como para raltegravir (especialmente tras la ingesta de alimentos) pueden dar lugar a un fracaso virológico en los pacientes.</p>
<p><b>Dolutegravir</b></p> <p>50 mg una vez al día</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p><math>C_{max} \downarrow 24\%</math>  <math>AUC \downarrow 35\%</math>  <math>C_{\tau} \downarrow 49\%</math></p> <p><u>Amprenavir: <math>C_{max} \leftrightarrow</math></u>  <u>Amprenavir: <math>AUC \leftrightarrow</math></u>  <u>Amprenavir: <math>C_{min} \leftrightarrow</math></u></p>	<p>En base a la relación exposición-respuesta observada en los datos clínicos, no se requiere ajuste de dosis de fosamprenavir o dolutegravir. Cuando se administre esta combinación a pacientes resistentes a los inhibidores de la integrasa se debe tener precaución y se recomienda una estrecha monitorización</p>
<i>Antagonistas del receptor CCR5</i>		
<p><b>Maraviroc</b></p> <p>300 mg dos veces al día</p>	<p>Maraviroc: <math>AUC_{12} \uparrow 2,49</math>  Maraviroc: <math>C_{max} \uparrow 1,52</math>  Maraviroc: <math>C_{12} \uparrow 4,74</math></p> <p>Amprenavir: <math>AUC_{12} \downarrow 0,65</math>  Amprenavir: <math>C_{max} \downarrow 0,66</math>  Amprenavir: <math>C_{12} \downarrow 0,64</math></p> <p>Ritonavir <math>AUC_{12} \downarrow 0,66</math>  Ritonavir <math>C_{max} \downarrow 0,61</math>  Ritonavir <math>C_{12} \leftrightarrow 0,86</math></p>	<p>No se recomienda el uso concomitante. La reducción significativa en la <math>C_{min}</math> observada de amprenavir puede dar lugar a un fracaso virológico en los pacientes.</p>

<i>Medicamentos contra el virus de la hepatitis C</i>		
<b>Simeprevir</b> <b>Daclatasvir</b>	No estudiado. Resultados de estudios con otros inhibidores de la proteasa del VIH y simeprevir o daclatasvir, sugieren que la administración concomitante con fosamprenavir/ritonavir pueda probablemente conducir a un incremento en la exposición plasmática de simeprevir o daclatasvir, debido a la inhibición de la enzima CYP3A4.	No se recomienda.
<b>Paritaprevir</b> <b>(formulado conjuntamente con ritonavir y ombitasvir y administrado conjuntamente con dasabuvir)</b>	No estudiado. Resultados de estudios con otros inhibidores de la proteasa del VIH y paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir sugieren que la administración concomitante de fosamprenavir/ritonavir con paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir pueda probablemente conducir a un incremento en la exposición plasmática de paritaprevir, debido a la inhibición de la enzima CYP3A4 y a la mayor dosis de ritonavir.	Contraindicado (ver sección 4.3).
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
<b>Amiodarona</b> <b>Bepidil</b> <b>Quinidina</b> <b>Flecainida</b> <b>Propafenona</b>	Amiodarona: ↑ esperado Bepidil: ↑ esperado Quinidina: ↑ esperado  (Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)  Flecainida: ↑ esperado Propafenona: ↑ esperado  (Inhibición CYP2D6 por RTV)	Contraindicado (ver sección 4.3). Posible aparición de reacciones adversas graves y/o con riesgo para la vida, tales como arritmias cardíacas.
<b>DERIVADOS ERGÓTICOS</b>		
<b>Dihidroergotamina</b> <b>Ergotamina</b> <b>Ergonovina</b> <b>Metilergonovina</b>	Dihidroergotamina: ↑ esperado Ergonovina: ↑ esperado Ergotamina: ↑ esperado Metilergonovina: ↑ esperado  (Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)	Contraindicado (ver sección 4.3). Posible aparición de reacciones adversas graves y/o con riesgo para la vida, tales como toxicidad ergótica aguda, caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.

<b>AGENTES DE MOTILIDAD GASTROINTESTINAL</b>		
<b>Cisaprida</b>	Cisaprida: ↑esperado  (Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)	Contraindicado (ver sección 4.3). Posible aparición de reacciones adversas graves y/o con riesgo para la vida, tales como arritmias cardíacas.
<b>ANTI-HISTAMINICOS (ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H1 DE LA HISTAMINA )</b>		
<b>Astemizol Terfenadina</b>	Astemizol: ↑esperado Terfenadina: ↑ esperado  (Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)	Contraindicado (ver sección 4.3). Posible aparición de reacciones adversas graves y/o con riesgo para la vida, tales como arritmias cardíacas.
<b>NEUROLÉPTICOS</b>		
<b>Pimozida</b>	Pimozida: ↑ esperado  (Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)	Contraindicado (ver sección 4.3). Posible aparición de reacciones adversas graves y/o con riesgo para la vida, tales como arritmias cardíacas.
<b>ANTIPSICÓTICOS</b>		
<b>Quetiapina</b>	Debido a la inhibición de CYP3A por parte de Telzir, se esperan que las concentraciones de quetiapina aumenten.	La administración concomitante de Telzir y quetiapina esta contraindicada ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con quetiapina. El aumento de las concentraciones plasmáticas de quetiapina puede conducir al coma.
<b>Lurasidona</b>          Sin estudios de interacción medicamentosa con FPV/RTV	Lurasidona: ↑ esperado (inhibición de CYP3A4)	La administración concomitante de fosamprenavir/ritonavir con lurasidona está contraindicada debido a la posible aparición de reacciones adversas graves y/o con riesgo para la vida relacionadas con lurasidona (ver sección 4.3)

<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<i>Antibacterianos:</i>		
<b>Claritromicina</b>  Estudio realizado con amprenavir.  Sin estudios de interacción con medicamentos FPV/RTV.	Claritromicina: ↑ moderado esperado  (Inhibición CYP3A4)	Usar con precaución.
<b>Eritromicina</b>  Sin estudios de interacción con medicamentos.	Eritromicina: ↑ esperado  (Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)	Usar con precaución.
<i>Anti-micobacterianos:</i>		
<b>Rifabutina</b> 150 mg en días alternos	Rifabutina: $C_{max}$ ↓14%* Rifabutina: AUC(0-48) ↔*  25-O-desacetilrifabutina: $C_{max}$ ↑6-veces* 25-O-desacetilrifabutina: AUC(0-48) ↑11-veces* *comparado con rifabutina 300 mg una vez al día  La exposición a Amprenavir permanece inalterada cuando se compara con los datos históricos  (Inducción/inhibición CYP3A4)	El incremento de 25-O-desacetilrifabutina (metabolito activo) podría ocasionar un aumento de las reacciones adversas asociadas con rifabutina, especialmente uveítis.  Se recomienda una reducción del 75% de la dosis estándar de rifabutina (es decir a 150 mg en días alternos). Puede que sea necesario una mayor reducción de la dosis (ver sección 4.4).
<b>Rifampicina</b> 600 mg una vez al día  (Amprenavir sin ritonavir)  Sin estudios de interacción con medicamentos FPV/RTV.	Amprenavir: AUC ↓ 82%  Importante ↓ APV esperado  (Inducción CYP3A4 por rifampicina)	Contraindicado (ver sección 4.3).  El descenso en el AUC de amprenavir, puede dar lugar a un fracaso virológico y al desarrollo de resistencias. Durante los intentos para compensar la exposición disminuida se aumentó la dosis de otros inhibidores de la proteasa con ritonavir, observándose una alta frecuencia de reacciones hepáticas.
<i>Anti-fúngicos:</i>		
<b>Ketoconazol</b> 200 mg una vez al día durante cuatro días	Ketoconazol: $C_{max}$ ↑25% Ketoconazol: AUC ↑2,69-veces.  Amprenavir: $C_{max}$ ↔	No se recomiendan dosis altas (>200 mg/día) de ketoconazol o itraconazol.

<p><b>Itraconazol</b></p> <p>Sin estudios de interacción con medicamentos</p>	<p>Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C<sub>min</sub> ↔</p> <p>Itraconazol: ↑ esperado</p> <p>(Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)</p>	
<p><b>ANTIÁCIDOS</b> <b>ANTAGONISTAS DE LOS RECETORES DE LA HISTAMINA H2 E INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b></p>		
<p><b>Dosis única de 30 ml de suspensión de antiácido (equivalente a 3,6 gramos de hidróxido de aluminio y 1,8 gramos de hidróxido de magnesio)</b></p> <p>(Telzir 1.400 mg dosis única)</p> <p><b>Ranitidina</b> 300 mg dosis única</p> <p>(Telzir 1.400 mg dosis única)</p> <p><b>Esomeprazol</b> 20 mg una vez al día</p>	<p>Amprenavir: C<sub>max</sub> ↓ 35% Amprenavir: AUC ↓ 18% Amprenavir: C<sub>min</sub> (C<sub>12h</sub>) ↔</p> <p>Amprenavir: C<sub>max</sub> ↓ 51% Amprenavir: AUC ↓ 30% Amprenavir: C<sub>min</sub> (C<sub>12h</sub>) ↔</p> <p>Amprenavir C<sub>max</sub> ↔ Amprenavir AUC ↔ Amprenavir C<sub>min</sub> (C<sub>12h</sub>) ↔</p> <p>(Incremento del pH gástrico)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis con antiácidos, inhibidores de la bomba de protones o antagonistas del receptor H<sub>2</sub> de la histamina.</p>
<p><b>ANTICONVULSIVANTES</b></p>		
<p><b>Fenitoína</b> 300 mg una vez al día</p>	<p>Fenitoína: C<sub>max</sub> ↓ 20% Fenitoína: AUC ↓ 22% Fenitoína: C<sub>min</sub> ↓ 29%</p> <p>(Modesta inducción CYP3A4 por FPV/RTV)</p> <p>Amprenavir: C<sub>max</sub> ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20% Amprenavir: C<sub>min</sub> ↑ 19%</p>	<p>Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína y aumentar la dosis de fenitoína cuando sea apropiado.</p>
<p><b>Fenobarbital</b> <b>Carbamazepina</b></p> <p>Sin estudios de interacción con medicamentos.</p>	<p>Amprenavir: ↓ esperado</p> <p>(Modesta inducción CYP3A4)</p>	<p>Usar con precaución (ver sección 4.4).</p>

<p><b>Lidocaína</b> (por vía sistémica)</p> <p>Sin estudios de interacción con medicamentos.</p>	<p>Lidocaína: ↑ esperado</p> <p>(Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)</p>	<p>No se recomienda el uso concomitante. Puede causar reacciones adversas graves (ver sección 4.4).</p>
<p><b>Halofantrina</b></p> <p>Sin estudios de interacción con medicamentos.</p>	<p>Halofantrina: ↑ esperado</p> <p>(Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)</p>	<p>No se recomienda el uso concomitante. Puede causar reacciones adversas graves (ver sección 4.4).</p>
<p><b>INHIBIDORES PDE5</b></p>		
<p><b>Sildenafil</b> <b>Vardenafilo</b> <b>Tadalafilo</b></p> <p>Sin estudios de interacción con medicamentos.</p>	<p>Inhibidores PDE5: ↑ esperado</p> <p>(Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)</p>	<p>No se recomienda el uso concomitante. Puede ocasionar un aumento de las reacciones adversas relacionadas con el inhibidor de la PDE5, incluyendo hipotensión, alteraciones visuales y priapismo (consulte la ficha técnica del inhibidor de la PDE5). Se debe advertir a los pacientes sobre estos posibles efectos adversos cuando se utilizan inhibidores de la PDE5 con Telzir/ritonavir (ver sección 4.4). Tenga en cuenta que la coadministración de Telzir con dosis bajas de ritonavir con sildenafil, usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, está contraindicada (ver sección 4.3).</p>
<p><b>ESTEROIDES INHALADOS/NASALES</b></p>		
<p><b>Propionato de fluticasona</b> 50 µg intranasal 4 veces al día) durante 7 días</p> <p>(Ritonavir 100 mg cápsulas dos veces al día durante 7 días)</p>	<p>Propionato de fluticasona: ↑</p> <p>Niveles intrínsecos de cortisol: ↓86 %.</p> <p>Se desconocen los efectos de una alta exposición sistémica a fluticasona sobre los niveles plasmáticos de ritonavir.</p> <p>Cabe esperar mayores efectos cuando se administra propionato de fluticasona inhalado.</p> <p>(Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)</p>	<p>No se recomienda el uso concomitante salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides (ver sección 4.4). Se deberá considerar una reducción de la dosis del glucocorticoide, con un control riguroso de los efectos locales y sistémicos, o cambiar a un glucocorticoide que no se metabolice a través de la CYP3A4 (por ej. beclometasona). En caso de retirada del glucocorticoide, se debería realizar una reducción progresiva de la</p>

		dosis, durante un mayor período de tiempo (ver sección 4.4).
<b>ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES ALFA-1 ADRENÉRGICOS</b>		
Alfuzosina	Potencial aumento de las concentraciones de alfuzosina que puede producir hipotensión. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por fosamprenavir/ritonavir.	La administración conjunta de Telzir/ritonavir con alfuzosina está contraindicado (ver sección 4.3).
<b>MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>		
<b>Hierba de San Juan</b> <i>(Hypericum perforatum)</i>	Amprenavir ↓ esperado  (Inducción CYP3A4 por la hierba de San Juan)	Los preparados de plantas que contienen hipérico no deben combinarse con Telzir (ver sección 4.3). Si un paciente ya está tomando hipérico, compruebe los niveles de amprenavir, ritonavir y RNA VIH e interrumpa la administración de hipérico. Los niveles de amprenavir y ritonavir pueden aumentar al interrumpir la administración del hipérico. El efecto de inductor puede persistir durante al menos 2 semanas tras cesar el tratamiento con hipérico.
<b>INHIBIDORES DE LA REDUCTASA HMG-COA</b>		
<b>Lovastatina</b> <b>Simvastatina</b>  Sin estudios de interacción con medicamentos.	Lovastatina: ↑ esperado  Simvastatina: ↑ esperado  (Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)	Contraindicado (ver sección 4.3).  Concentraciones incrementadas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar miopatía, incluyendo rabdomiólisis, Se recomienda usar pravastatina o fluvastatina porque su metabolismo no depende de la CYP3A4 y no se espera que haya interacciones con los inhibidores de la proteasa.

<p><b>Atorvastatina</b> 10 mg una vez al día durante 4 días</p>	<p>Atorvastatina: <math>C_{max}</math> ↑184% Atorvastatina: AUC ↑153% Atorvastatina: <math>C_{min}</math> ↑73%</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔</p> <p>(Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)</p>	<p>La dosis de atorvastatina no debería ser superior a 20 mg/día, con un cuidadoso seguimiento de la toxicidad de atorvastatina.</p>
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
<p><b>Ciclosporina</b> <b>Rapamicina</b> <b>Tacrolimus</b></p> <p>Sin estudios de interacción con medicamentos.</p>	<p>Ciclosporina: ↑ esperado Rapamicina: ↑ esperado Tacrolimus: ↑ esperado</p> <p>(Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)</p>	<p>Se recomienda realizar un seguimiento frecuente de la concentración terapéutica de los niveles del inmunosupresor hasta que los niveles se hayan estabilizado (ver sección 4.4).</p>
<b>BENZODIAZEPINAS</b>		
<p><b>Midazolam</b></p> <p>Sin estudios de interacción con medicamentos.</p>	<p>Midazolam: ↑ esperado (3-4 veces para midazolam parenteral )</p> <p>En base a los datos con otros inhibidores de la proteasa, es de esperar que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente mayores cuando midazolam se administra oralmente.</p> <p>(Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)</p>	<p>No se debe administrar Telzir/ritonavir junto con midazolam administrado por vía oral (ver sección 4.3), mientras que debe tenerse precaución cuando se administra Telzir/ ritonavir junto con midazolam parenteral. Si se administra Telzir/ritonavir junto con midazolam parenteral, debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o similar, que asegure un seguimiento clínico estrecho y tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis del mismo.</p>

<b>ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLOS</b>		
<b>Desipramina</b> <b>Nortriptilina</b>  Sin estudios de interacción con medicamentos.	Antidepresivos tricíclicos: ↑ esperado  (Leve inhibición CYP2D6 por RTV)	Se recomienda realizar un seguimiento cuidadoso de los efectos terapéuticos y adversos de los antidepresivos tricíclicos (ver sección 4.4).
<b>OPIOIDES</b>		
<b>Metadona</b> ≤ 200 mg una vez al día	(R-) metadona: C <sub>max</sub> ↓21 % (R-) metadona: AUC ↓18%  (Inducción CYP por FPV/RTV)	El descenso de (R-) metadona (enantiómero activo) no se espera que sea clínicamente relevante. Como precaución, los pacientes deben ser controlados ante la posible aparición del síndrome de retirada.
<b>ANTICOAGULANTES ORALES</b>		
<b>Warfarina</b> <b>Otros anticoagulantes orales</b>  Sin estudios de interacción con medicamentos.	Posible ↓ o ↑ del efecto antitrombótico.  (Inducción y/o inhibición CYP2D6 por RTV)	Se recomienda realizar un seguimiento reforzado del Cociente Internacional Normalizado (ver sección 4.4).
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
<b>Etinil estradiol 0,035 mg/noretisterona 0,5 mg una vez al día</b>	Etinil estradiol: C <sub>max</sub> ↓28% Etinil estradiol: AUC ↓37%  Noretisterona: C <sub>max</sub> ↓38% Noretisterona: AUC ↓34% Noretisterona: C <sub>min</sub> ↓ 26  (Inducción CYP3A4 por FPV/RTV)  Amprenavir: C <sub>max</sub> ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C <sub>min</sub> ↔* * comparado con datos históricos  Ritonavir: C <sub>max</sub> ↑63%* Ritonavir: AUC ↑45%* * comparado con datos históricos  En algunos individuos se obtuvo una elevación clínicamente relevante de las transaminasas hepáticas.	Se recomienda que las mujeres en edad fértil usen métodos anticonceptivos alternativos no hormonales (ver sección 4.4).

<b>INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)</b>		
<b>Paroxetina</b>  20 mg una vez al día	Paroxetina: $C_{max}$ ↓ 51% Paroxetina: AUC ↓ 55%  Amprenavir: $C_{max}$ ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: $C_{min}$ ↔* * comparado con datos históricos  (Se desconoce el mecanismo)	Se recomienda ajustar la dosis de paroxetina en base a la valoración clínica de la respuesta antidepresiva. Se debe vigilar la respuesta antidepresiva de los pacientes que estén tomando una dosis fija de paroxetina y empiecen tratamiento con Telzir y ritonavir.
<b>AGENTES ANTINEOPLÁSICOS METABOLIZADOS POR CYP3A</b>		
Ejemplos de agentes antineoplásicos: <b>dasatinib</b> <b>nilotinib</b> <b>ibrutinib</b> <b>vinblastina</b> <b>everolimus</b>  Sin estudios de interacción medicamentosa con FPV/RTV	dasatinib: ↑ esperado nilotinib: ↑ esperado ibrutinib: ↑ esperado vinblastina: ↑ esperado everolimus: ↑ esperado (inhibición de CYP3A4)	Cuando se administran de forma concomitante agentes antineoplásicos que se metabolizan por el CYP3A con fosamprenavir/ritonavir, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos antineoplásicos y podría aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos generalmente relacionados con estos agentes antineoplásicos. En caso de administración concomitante con agentes antineoplásicos metabolizados por CYP3A, por favor, consulte las fichas técnicas de estos medicamentos.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Como regla general, al decidir utilizar medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en mujeres embarazadas y, en consecuencia, para reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta tanto los datos en animales (ver sección 5.3) como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

Existe una experiencia clínica limitada (datos en menos de 300 embarazos) relativa al uso de fosamprenavir en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que amprenavir pasa la barrera placentaria en humanos.

En los estudios realizados en animales, con exposiciones plasmáticas sistémicas (AUC) de amprenavir más bajas que la exposición terapéutica en pacientes tratadas con Telzir, se observó cierta toxicidad para el desarrollo (ver sección 5.3). En vista de la baja exposición en los estudios de toxicidad para la reproducción, no se ha determinado completamente la posible toxicidad de Telzir para el desarrollo.

Telzir debe utilizarse durante el embarazo sólo si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

## Lactancia

Se ha encontrado derivados de amprenavir en leche de rata, pero se desconoce si amprenavir se excreta en leche humana. En crías de rata expuestas en el período pre- y postnatal a amprenavir y fosamprenavir se observó toxicidad en el desarrollo (ver sección 5.3).

Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

## Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de fosamprenavir en la fertilidad. En ratas, no hubo un efecto importante sobre la fertilidad o en el rendimiento reproductivo con fosamprenavir (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos de Telzir en combinación con ritonavir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El perfil de reacciones adversas de Telzir deberá ser tenido en cuenta cuando se considere la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria (ver sección 4.8).

### **4.8 Reacciones adversas**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

El perfil de reacciones adversas fue similar en todos los estudios en adultos: en pacientes no tratados previamente con tratamiento antirretroviral (APV30002, ESS100732) y en pacientes tratados previamente con un inhibidor de la proteasa (dos veces al día, APV30003). Esto se basa en los datos de seguridad de un total de 864 pacientes expuestos a fosamprenavir/ritonavir en estos tres ensayos.

Las reacciones adversas que se notificaron con más frecuencia con la combinación fosamprenavir/ritonavir (> 5% de los pacientes adultos tratados) fueron las reacciones gastrointestinales (náuseas, diarrea, dolor abdominal y vómitos) y cefalea. La mayoría de las reacciones adversas asociadas con los tratamientos combinados de fosamprenavir/ritonavir fueron de gravedad leve a moderada, de aparición temprana y raramente limitan el tratamiento. También se han notificado reacciones adversas más graves como erupciones cutáneas graves y elevaciones de las transaminasas hepáticas (Véase el apartado Descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

#### **Tabla de reacciones adversas**

Las reacciones adversas se citan según la frecuencia absoluta y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) o Muy raras ( $< 1/10.000$ ) o de frecuencia no conocida.

Las categorías de frecuencias de las reacciones que se muestran a continuación se basan en datos de ensayos clínicos y de post-comercialización.

La mayoría de reacciones adversas que se muestran a continuación provienen de tres ensayos clínicos grandes en adultos, donde las reacciones adversas eran por lo menos de intensidad moderada (Grado 2 o superior) ocurridas en al menos el 1% de los pacientes y calificadas por los investigadores de atribuibles a los medicamentos usados en los estudios.

Sistema corporal	Reacciones adversas	Frecuencia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea, mareo, parestesia oral	Frecuentes
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea	Muy frecuentes
	Heces sueltas, náuseas, vómitos, dolor abdominal	Frecuentes
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Síndrome de Stevens Johnson	Raras
	Angioedema	Poco frecuentes
	Erupción cutánea (ver el texto a continuación “erupción/reacciones cutáneas”)	Frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Fatiga	Frecuentes
<i>Exploraciones complementarias</i>	Aumento del colesterol en sangre	Muy frecuentes
	Aumento de los triglicéridos en sangre	Frecuentes
	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)	Frecuentes
	Aumento de aspartato aminotransferasa (AST)	Frecuentes
	Aumento de la lipasa	Frecuentes

### **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

**Erupción / reacciones cutáneas:** Durante el tratamiento pueden aparecer erupciones cutáneas eritematosas o maculopapulares, con o sin prurito. La erupción cutánea, generalmente, se resuelve espontáneamente sin necesidad de suspender el tratamiento con fosamprenavir más ritonavir.

La aparición de casos con erupción grave o con riesgo para la vida, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson, son raros. En caso de erupción grave o en caso de erupción de intensidad leve a moderada asociada a signos sistémicos o mucosos, se suspenderá definitivamente la administración de fosamprenavir con ritonavir (ver sección 4.4).

**Anomalías analíticas clínicas:** Las anomalías analíticas clínicas (Grado 3 ó 4) potencialmente relacionadas con el tratamiento con fosamprenavir con ritonavir y comunicadas en un 1 % o más de los individuos incluyeron: aumento de ALT (*frecuentes*), AST (*frecuentes*), lipasa sérica (*frecuentes*) y triglicéridos (*frecuentes*).

**Peso y parámetros metabólicos:** El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

**Rabdomiólisis:** Se ha notificado aumento de la CPK, mialgia, miositis y, raramente, rabdomiólisis, con inhibidores de la proteasa, más específicamente en asociación con análogos de nucleósido.

**Síndrome de Reconstitución Inmune:** Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

**Osteonecrosis:** Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada al TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

### **Población pediátrica/otras poblaciones**

**Niños y adolescentes:** El perfil de reacciones adversas en niños y adolescentes está basado en los datos de seguridad de dos ensayos (APV29005 datos Semana 24 y APV20003 datos Semana 168 [datos finales]) en los que se administró fosamprenavir con ritonavir a 158 pacientes de 2 a 18 años infectados por el VIH-1 que previamente habían sido tratados con inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósido (para consultar la información sobre los regímenes posológicos utilizados en cada grupo de edad, ver sección 5.1). El 79% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 48 semanas.

En general, el perfil de seguridad de estos 158 niños y adolescentes fue similar al observado en la población adulta. Los vómitos ocurrieron con más frecuencia entre los pacientes pediátricos. Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco fueron más frecuentes en el ensayo APV20003 (57%), en el que los pacientes recibieron fosamprenavir/ritonavir una vez al día, que en el ensayo APV29005 (33%) en el que los pacientes recibieron fosamprenavir/ritonavir dos veces al día.

Tras el análisis de los datos de la semana 48 de los estudios APV29005 o APV20002, en donde 54 pacientes de 4 semanas a < 2 años de edad recibieron fosamprenavir/ritonavir dos veces al día junto con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido de tratamiento de fondo y 5 pacientes recibieron sólo dosis únicas de fosamprenavir con o sin ritonavir, no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

**Pacientes hemofílicos:** Se han notificado casos de aumento de hemorragia espontánea en pacientes hemofílicos que recibieron tratamiento antirretroviral con inhibidores de la proteasa (ver sección 4.4).

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

No existe antídoto conocido para Telzir. Se desconoce si amprenavir se puede eliminar por diálisis peritoneal o hemodiálisis. En caso de sobredosis, se vigilará al paciente para detectar signos de toxicidad (ver sección 4.8) y se proporcionará un tratamiento estándar de apoyo en caso necesario.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales sistémicos, inhibidor de la proteasa, Código ATC: J05AE07.

#### Mecanismo de acción

La actividad antiviral *in vitro* observada con fosamprenavir se debe a la presencia de cantidades traza de amprenavir. Amprenavir es un inhibidor competitivo de la proteasa del VIH-1. Amprenavir se une al sitio activo de la proteasa del VIH-1 y, por tanto, previene el procesado de las poliproteínas precursoras virales gag y gag-pol, lo que da lugar a la formación de partículas virales inmaduras no infecciosas.

La administración de 700 mg de fosamprenavir dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día da lugar a concentraciones plasmáticas de amprenavir (datos del estudio APV30003 en pacientes con tratamiento antirretroviral previo) que cuando se ajustaron en función de la fracción proteica produjeron una mediana de los índices  $C_{min}/CI_{50}$  y  $C_{min}/CI_{95}$  de 21,7 (intervalo 1,19-240) y 3,21 (intervalo 0,26-30,0), respectivamente.

#### Actividad antiviral *in vitro*

La actividad antiviral *in vitro* de amprenavir fue evaluada frente a VIH-1 IIIB en líneas de células linfoblásticas infectadas tanto aguda como crónicamente (MT-4, CEM-CCR5, H9) y en linfocitos de sangre periférica. La concentración inhibitoria al 50 % ( $CI_{50}$ ) de amprenavir osciló de 0,012 a 0,08  $\mu M$  en células con infección aguda y fue de 0,41  $\mu M$  en células con infección crónica (1  $\mu M$  = 0,50  $\mu g/ml$ ). La relación entre la actividad anti-VIH-1 *in vitro* de amprenavir y la inhibición de la replicación del VIH-1 en humanos no se ha establecido.

#### Resistencia

##### *In vivo*

##### a) Pacientes no tratados previamente con IPs o antirretrovirales

En los programas de desarrollo de amprenavir/fosamprenavir se han evaluado varios regímenes con o sin co-administración con ritonavir. Los análisis de las muestras de fracaso virológico realizados durante estos regímenes definieron cuatro vías principales de resistencia: V321+I47V, 150V, 154L/M y 184V. Otras mutaciones observadas que pueden contribuir a la resistencia fueron: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V e I93L

Cuando los pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo fueron tratados con dosis aprobadas de fosamprenavir/ritonavir, así como con otros regímenes con IPs potenciados, las mutaciones descritas fueron infrecuentes. Dieciséis de los 434 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo que recibieron fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día en ESS100732 experimentaron fracaso virológico en la semana 48 en los 14 aislados genotipados. Tres de los 14 aislados tuvieron mutaciones de resistencia a la proteasa. Se observó una mutación resistente en cada uno de los 3 aislados: K20K/R, 154I/L e I93I/L respectivamente.

Entre los 81 pacientes pediátricos tratados con fosamprenavir/ritonavir, que no fueron previamente tratados con IP, 15 pacientes presentaron fracaso virológico definido por protocolo a lo largo de 48 semanas en el ensayo APV29005 y hasta 108 semanas en el ensayo APV20003. En virus aislados de 2 pacientes se observó la aparición de mutaciones mayores a inhibidores de la proteasa o asociadas a APV. Los patrones de resistencia fueron similares a los observados en adultos.

##### b) Pacientes tratados previamente con IPs

## Amprenavir

En los ensayos en pacientes adultos previamente tratados con IPs, como el PRO30017 (600 mg de amprenavir/100 mg de ritonavir dos veces al día, en el sub-ensayo A y B con 80 y 37 pacientes respectivamente), en los pacientes que presentaron fracaso virológico se identificaron las siguientes mutaciones: 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

En los ensayos con pacientes adultos previamente tratados con IPs, como el APV30003 y su extensión, APV30005 (700 mg de fosamprenavir/100 mg de ritonavir dos veces al día, n=107), en los pacientes que presentaron fracaso virológico se identificaron las siguientes mutaciones a lo largo de 96 semanas: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V y L90M.

En los ensayos pediátricos APV20003 y APV29005, 77 pacientes que fueron previamente tratados con IP recibieron un régimen a base de fosamprenavir/ritonavir y 43 pacientes presentaron fracaso virológico definido por protocolo a lo largo de 48 semanas en el ensayo APV29005 y hasta 108 semanas en el ensayo APV20003. En virus aislados de 1 paciente en el ensayo APV29005 y de 6 pacientes en el ensayo APV20003 se observó la aparición de mutaciones en la proteasa asociada a APV o al tratamiento previo. Los perfiles mutacionales fueron similares a los descritos en los pacientes adultos tratados con fosamprenavir/ritonavir que habían recibido tratamiento previo con IPs.

## **Actividad antiviral de acuerdo con resistencia genotípica / fenotípica**

### Prueba de resistencia genotípica

Los sistemas de interpretación genotípica pueden utilizarse para estimar la actividad de amprenavir / ritonavir o fosamprenavir / ritonavir en pacientes con resistencias aisladas a IPs. El algoritmo vigente (Julio 2006) ANRS AC-11 para fosamprenavir / ritonavir define resistencia como la presencia de las mutaciones V32I+I47A/V ó I50V o al menos cuatro de entre las siguientes mutaciones: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V y L90M y se asocia con aumento de la resistencia fenotípica a fosamprenavir con ritonavir, así como con una reducción de la probabilidad de respuesta virológica (resistencia). Las conclusiones respecto a la importancia de mutaciones particulares o patrones mutacionales están sujetas a cambios en función de los datos adicionales, y se recomienda que siempre se consulten los sistemas de interpretación vigentes para analizar los resultados de la prueba de resistencia.

### Prueba de resistencia fenotípica

Los sistemas de interpretación fenotípica validados clínicamente pueden utilizarse, en asociación con datos genotípicos, para estimar la actividad de amprenavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir en pacientes con aislados resistentes a IPs. Las compañías de diagnóstico de prueba de resistencia han desarrollado límites fenotípicos clínicos para FPV/RTV que pueden utilizarse para interpretar los resultados de las pruebas de resistencia.

### Experiencia clínica

La experiencia clínica con fosamprenavir potenciado con ritonavir se basa fundamentalmente en dos estudios abiertos. Un estudio en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (estudio ESS100732) y un estudio en pacientes previamente tratados con antirretrovirales (estudio APV30003). En ambos estudios se comparó fosamprenavir/ritonavir frente a lopinavir / ritonavir.

### Pacientes adultos no tratados previamente con antirretrovirales

En un estudio abierto aleatorizado, (ESS100732- KLEAN) en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales, fosamprenavir (700 mg) coadministrado con dosis bajas de ritonavir (100 mg) administrado dos veces al día, incluyendo comprimidos de combinación a dosis fijas de abacavir / lamivudina (600 mg / 300 mg) una vez al día mostró eficacia comparable durante 48 semanas a lopinavir / ritonavir (400 mg / 100 mg) administrado dos veces al día en combinación con abacavir / lamivudina (600 mg / 300 mg una vez al día).

Se demostró la no inferioridad entre fosamprenavir coadministrado con ritonavir y lopinavir / ritonavir en base a la proporción de pacientes que alcanzaron niveles plasmáticos de ARN VIH-1 < de 400 copias/ml a las 48 semanas (objetivo primario). En el análisis del tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica (TLOVR) para la población ITT(E), la proporción de pacientes que alcanzaron <400 copias/ml fue de un 73% (315 / 434) en el grupo de fosamprenavir con ritonavir comparado con un 71% (317 / 444) de pacientes que recibieron lopinavir / ritonavir, con un intervalo de confianza del 95% de la diferencia de [-4,84%; 7,05%].

Los resultados de eficacia por subgrupos se describen en la tabla de abajo.

**Tabla 1 Resultados de eficacia en la semana 48 en ESS100732 (pacientes no tratados previamente con antirretrovirales)**

	<b>FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 434)</b>	<b>LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)</b>
<b>Población ITT-E Análisis TLOVR</b>	Proporción con ARN del VIH-1 < 400 copias/ml	
<b>Todos los pacientes</b>	72,5 %	71,4%
<b>ARN del VIH-1 basal &lt; 100.000 copias/ml</b>	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
<b>ARN del VIH-1 basal ≥ 100.000 copias/ml</b>	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Proporción con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	
<b>Todos los pacientes</b>	66%	65%
<b>ARN del VIH-1 basal &lt; 100.000 copias/ml</b>	67% (n=197)	64% (n=209)
<b>ARN del VIH-1 basal ≥ 100.000 copias/ml</b>	65% (n=237)	66% (n=235)
	Mediana de cambio en las células CD4 (cels/μl) respecto al valor basal	
<b>Análisis observado ITT-E</b>	176 (n=323)	191 (n=336)

Tras la finalización de la semana 48 de tratamiento, se ofreció a pacientes de Europa y Canadá la posibilidad de participar en una ampliación del estudio hasta la semana 144 manteniendo su pauta de

tratamiento como en la aleatorización original. Sólo el 22% de la población original del estudio KLEAN estaba inscrito en la ampliación del estudio.

Los resultados de eficacia se describen en la tabla de abajo.

**Tabla 2 Resultados de eficacia en las semanas 96 y 144 en la extensión del estudio ESS100732 (pacientes no tratados previamente con antirretrovirales)**

	<b>FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 105)</b>	<b>LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)</b>
<b>Población ITT (Ext) Análisis TLOVR</b>	Proporción con ARN del VIH-1 < 400 copias/ml	
<b>Semana 96</b>	93%	87%
<b>Semana 144</b>	83%	70%
	Proporción con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	
<b>Semana 96</b>	85%	75%
<b>Semana 144</b>	73%	60%
<b>Análisis observado ITT (Ext)</b>	Mediana de cambio en las células CD4 (cels/μl) respecto al valor basal	
<b>Semana 96</b>	292 (n=100)	286 (n=84)
<b>Semana 144</b>	300 (n=87)	335 (n=66)

#### Pacientes adultos previamente tratados con antirretrovirales

En un estudio abierto aleatorizado (APV30003) en pacientes tratados previamente con un inhibidor de la proteasa con fracaso virológico (menor o igual a dos IP), la combinación fosamprenavir con ritonavir (700 / 100 mg dos veces al día o 1.400 / 200 mg una vez al día) no demostró no-inferioridad frente a lopinavir / ritonavir con respecto a la supresión de virus tal como se determinó por la media del área bajo la curva menos el estado basal (AAUCMB) de ARN plasmático del VIH durante 48 semanas (variable principal). Los resultados fueron favorables para la rama de lopinavir / ritonavir, tal y como se detalla a continuación.

En todos los pacientes en este estudio había fracasado el tratamiento con un régimen mediante un inhibidor de la proteasa (definido como ARN del VIH-1 en plasma que nunca estuvo por debajo de las 1.000 copias/ml después de al menos 12 semanas consecutivas de terapia o supresión inicial del ARN del VIH-1 que posteriormente saltó a  $\geq 1.000$  copias/ml). Sin embargo, sólo el 65 % de los pacientes tenía un régimen basado en IP al entrar al estudio.

La población reclutada constaba principalmente de pacientes tratados previamente con antirretrovirales de forma moderada. La mediana de duración de la exposición previa a los INTI fue de 257 semanas en pacientes que recibieron fosamprenavir con ritonavir dos veces al día (79 % con  $\geq 3$  INTI previamente) y 210 semanas en pacientes que recibieron lopinavir/ritonavir (64 % con  $\geq 3$  INTI previamente). La mediana de duración de la exposición previa a los inhibidores de la proteasa fue de 149 semanas en pacientes que recibieron fosamprenavir con ritonavir dos veces al día (49 % recibió

≥ 2 IP previamente) y 130 semanas en pacientes que recibieron lopinavir/ritonavir (40 % recibió ≥ 2 IP previamente).

En las tablas siguientes se describe la media de las AAUCMB ( $\log_{10}$  c/ml) en la población ITT (E) (análisis observado) a las 48 semanas (variable principal), así como otros resultados de eficacia por subgrupos:

**Tabla 3 Resultados de eficacia en la semana 48 en APV30003, población ITT (E) (en pacientes previamente tratados con antirretrovirales)**

	<b>FPV/RTV BID (N=107)</b>	<b>LPV/RTV BID (N=103)</b>
<b>Análisis observado AAUCMB</b>	Media (n)	Media (n)
<b>Todos los pacientes</b>	-1,53 (105)	-1,76 (103)
<b>1.000 – 10.000 copias/ml</b>	-1,53 (41)	-1,43 (43)
<b>&gt;10.000 – 100.000 copias/ml</b>	-1,59 (45)	-1,81 (46)
<b>&gt;100.000 copias/ml</b>	-1,38 (19)	-2,61 (14)
<b>FPV/RTV BID vs LPV/RTV BID</b>	Dif. Media AAUCMB (97,5% IC)	
<b>Todos los pacientes</b>	0,244 (-0,047; 0,536)	
<b>1.000 – 10.000 copias/ml</b>	-0,104 (-0,550; 0,342)	
<b>&gt;10.000 – 100.000 copias/ml</b>	0,216 (-0,213; 0,664)	
<b>&gt;100.000 copias/ml</b>	1,232 (0,512; 1,952)	
<b>Análisis observado AAUCMB</b>	Media (n)	Media (n)
<b>Todos los pacientes</b>	-1,53 (105)	-1,76 (103)
<b>Recuento CD4 &lt;50</b>	-1,28 (7)	-2,45 (8)
<b>≥50</b>	-1,55 (98)	-1,70 (95)
<b>&lt;200</b>	-1,68 (32)	-2,07 (38)
<b>≥ 200</b>	-1,46 (73)	-1,58 (65)
<b>PSG en TBO<sup>1</sup> 0</b>	-1,42 (8)	-1,91 (4)
<b>1</b>	-1,30 (35)	-1,59 (23)
<b>≥ 2</b>	-1,68 (62)	-1,80 (76)
<b>Todos los pacientes, Análisis<sup>2</sup> RD=F</b>	n (%)	n (%)
<b>(%) Pacientes con ARN del VIH-1 plasmático &lt;50 copias/ml</b>	49 (46%)	52 (50%)

<b>(%) Pacientes con ARN del VIH-1 plasmático &lt;400 copias/ml</b>	62 (58%)	63 (61%)
<b>Pacientes con un cambio basal en ARN del VIH-1 plasmático &gt; 1 log<sub>10</sub></b>	62 (58%)	71 (69%)
<b>Cambio en las células CD4 desde los valores basales (cels/μl)</b>	Mediana (n)	Mediana (n)
<b>Todos los pacientes</b>	81 (79)	91 (85)

Clave: <sup>1</sup>PSG en TBO: puntuación de sensibilidad genotípica en el tratamiento de base optimizado. PSG se obtienen a partir de las guías ANRS de 2007. <sup>2</sup>Análisis ITT (Rebote o Abandono = Fallo) es equivalente a TLOVR. FPV / RTV BID - Fosamprenavir con ritonavir dos veces al día, LPV / RTV BID - Lopinavir / ritonavir dos veces al día.

**Tabla 4 AAUCMB en la semana 48 por puntuación de sensibilidad genotípica en el TBO y la resistencia basal para FPV / RTV**

	<b>Semana 48 AAUCMB</b>		
	<b>(n)</b>		
<b>Puntuación de sensibilidad genotípica en TBO</b>	<b>Todos los pacientes</b>	<b>Sensibles a FPV / RTV &lt;4 mutaciones de la puntuación</b>	<b>Resistentes a FPV/RTV ≥ 4 mutaciones de la puntuación</b>
<b>0</b>	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
<b>1</b>	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
<b>≥ 2</b>	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
<b>Todos los pacientes</b>	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Como se muestra en la tabla anterior, sólo había 16 pacientes portadores basalmente de virus con la resistencia a la FPV / RTV de acuerdo con la puntuación de ANRS. Los datos de este pequeño número analizados por subgrupos según PSG deben interpretarse con cautela.

No hay datos suficientes para recomendar el uso de fosamprenavir con ritonavir en pacientes altamente pretratados.

#### Adolescentes y niños mayores de 6 años.

Se ha evaluado la administración de fosamprenavir en comprimidos y suspensión oral con ritonavir en combinación con INTI en niños y adolescentes que hubieran tenido un tratamiento previo con inhibidores de la proteasa y en niños y adolescentes no tratados previamente. El beneficio en este grupo de edad se ha evidenciado mayoritariamente en el ensayo clínico APV29005 un ensayo clínico de 48 semanas de duración, abierto, en el que se evalúan los perfiles farmacocinéticos, la seguridad y la actividad antiviral de fosamprenavir con ritonavir administrado dos veces al día a pacientes entre 2 y 18 años tratados y no tratados previamente con inhibidores de la proteasa del VIH-1. A continuación se incluyen los resultados obtenidos durante 48 semanas de tratamiento.

APV29005 incluyó 30 pacientes entre 6 y 11 años (la mayoría tratados con fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg dos veces al día o con el régimen de comprimidos de adultos), y 40 pacientes de 12 a 18 años (la mayor parte fueron tratados con el régimen de comprimidos de adultos).

**Tabla 5. Características basales y resultados de eficacia en la semana 48 en APV29005, población ITT(E)**

	Pacientes con una edad comprendida entre 6 y 11 años N=30	Pacientes con una edad comprendida entre 12 y 18 años N=40
<b>Características basales</b>		
Estatus TAR/IP, n (%)		
No tratados previamente con TAR	2 (7)	14 (35)
Previamente tratados con TAR, no tratados previamente con IP	8 (27)	12 (30)
Previamente tratados con IP	20 (67)	14 (35)
Mediana de duración previa a la exposición de TAR, semanas		
INTI	386	409
IP	253	209
Mediana plasmática ARN VIH-1 log <sub>10</sub> copias/ml	4,6 (n=29)	4,7
>100.000 copias/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Mediana CD4 células/ $\mu$ l	470	250
recuento CD4 < 350 células/ $\mu$ l, n (%)	10 (33)	27 (68)
<b>Resultados de eficacia</b>		
Pacientes con ARN VIH-1 plasmático <400 copias/ml, análisis Snapshot	16 (53%)	25 (63%)
Mediana de cambio desde el inicio, en células CD4 (células/ $\mu$ l), observada en el análisis	210 (n=21)	140 (n=35)

Estos datos están corroborados por el ensayo de apoyo APV20003; en el que, sin embargo, se utilizó un régimen de dosificación diferente al del ensayo APV29005.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras su administración por vía oral, fosamprenavir es hidrolizado, rápidamente y casi por completo, a amprenavir y fosfato inorgánico antes de alcanzar la circulación sistémica. La conversión de fosamprenavir en amprenavir parece tener lugar principalmente en el epitelio intestinal.

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de amprenavir tras la administración conjunta de Telzir con ritonavir, en adultos sanos y en pacientes infectados por el VIH, y no se han observado diferencias sustanciales entre estos dos grupos.

Las formulaciones de Telzir en comprimidos y suspensión oral, administradas ambas en ayunas, proporcionaron valores equivalentes del AUC<sub>∞</sub> de amprenavir en plasma, y la suspensión oral de Telzir proporcionó una C<sub>máx</sub> de amprenavir en plasma un 14 % mayor que la obtenida con el comprimido.

### Absorción

Después de administrar una dosis única de fosamprenavir, las concentraciones plasmáticas máximas de amprenavir se observaron a las 2 horas aproximadamente tras la administración. Los valores del AUC de fosamprenavir son, en general, menos de un 1 % respecto de los observados para amprenavir. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de fosamprenavir en humanos.

Tras la administración por vía oral de dosis múltiples equivalentes de fosamprenavir y amprenavir, se observaron valores de AUC de amprenavir comparables; sin embargo, los valores de C<sub>máx</sub> fueron

aproximadamente un 30 % más bajos y los valores de  $C_{\min}$  aproximadamente un 28 % más altos con fosamprenavir.

La administración conjunta de ritonavir y fosamprenavir aumenta el AUC plasmática de amprenavir aproximadamente 2 veces y la  $C_{\tau,ss}$  plasmática de 4 a 6 veces, en comparación con los valores que se obtienen cuando fosamprenavir se administra solo.

Tras la administración oral de dosis múltiples de 700 mg de fosamprenavir con 100 mg de ritonavir dos veces al día, amprenavir fue rápidamente absorbido con una media geométrica (IC del 95 %) de la concentración plasmática máxima en fase de equilibrio de amprenavir ( $C_{\max}$ ) de 6,08 (5,38-6,86)  $\mu\text{g/ml}$  que tuvo lugar aproximadamente 1,5 (0,75-5,0) horas después de la administración ( $t_{\max}$ ). La concentración plasmática mínima ( $C_{\min}$ ) media en estado de equilibrio de amprenavir fue de 2,12 (1,77-2,54)  $\mu\text{g/ml}$  y el  $\text{AUC}_{0-\tau}$  fue de 39,6 (34,5-45,3)  $\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$ .

La administración de la formulación en comprimido de fosamprenavir en el estado postprandial (comida estandarizada rica en grasa: 967 kcal, 67 gramos de grasa, 33 gramos de proteína, 58 gramos de hidratos de carbono) no alteró la farmacocinética plasmática de amprenavir ( $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$  o  $\text{AUC}_{0-\infty}$ ), en comparación con la administración de esta formulación en ayunas. Los comprimidos de Telzir se pueden tomar independientemente de la ingesta de alimentos.

La administración de amprenavir con zumo de pomelo no se ha relacionado con cambios clínicamente significativos en la farmacocinética plasmática de amprenavir.

### Distribución

El volumen de distribución aparente de amprenavir tras la administración de Telzir es aproximadamente 430 litros (6 l/kg asumiendo un peso corporal de 70 kg), lo cual es indicativo de un volumen de distribución, con una libre penetración de amprenavir en los tejidos fuera de la circulación sistémica. Este valor disminuye un 40 % aproximadamente cuando Telzir se administra con ritonavir, muy probablemente debido al aumento de la biodisponibilidad de amprenavir.

En estudios *in vitro*, la unión a proteínas plasmáticas de amprenavir es aproximadamente del 90 %. El amprenavir se une a la glicoproteína ácida alfa 1 (GAA) y a la albúmina, pero con mayor afinidad por la GAA. Se ha demostrado que las concentraciones de GAA disminuyen durante el curso del tratamiento antirretroviral. Este cambio disminuirá la concentración total de principio activo en plasma, aunque es probable que la cantidad de amprenavir sin unir, que es la fracción activa, permanezca inalterada.

La penetración de fosamprenavir en el líquido cefalorraquídeo es despreciable, en humanos. Amprenavir parece penetrar en el semen, siendo las concentraciones en semen más bajas que las concentraciones plasmáticas.

### Biotransformación

Fosamprenavir es rápida y casi completamente hidrolizado en amprenavir y fosfato inorgánico ya que se absorbe en el epitelio intestinal cuando se administra por vía oral. El amprenavir se metaboliza principalmente en el hígado, excretándose menos del 1 % inalterado en la orina. La principal vía metabólica tiene lugar mediante la enzima CYP3A4 del citocromo P450. El ritonavir inhibe el metabolismo de amprenavir vía inhibición de la CYP3A4, dando lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de amprenavir. Además, el amprenavir es un inhibidor de la CYP3A4, aunque en menor grado que el ritonavir. Por consiguiente, los medicamentos que son inductores, inhibidores o sustratos de la CYP3A4 deben utilizarse con precaución cuando se administren concurrentemente con Telzir más ritonavir (ver secciones 4.3 y 4.5).

## Eliminación

Tras la administración de Telzir, la semivida de amprenavir es de 7,7 horas. Cuando Telzir se administra junto con ritonavir, la semivida de amprenavir aumenta a 15 – 23 horas.

La principal vía de eliminación de amprenavir es el metabolismo hepático, excretándose menos del 1 % inalterado en la orina y sin detectarse amprenavir en heces. Tras la administración de una dosis de amprenavir aproximadamente el 14 % de los metabolitos aparecen en orina y en torno a un 75 % en las heces.

## Poblaciones especiales

### Población pediátrica

En un ensayo clínico cuyo objetivo era evaluar la farmacocinética de fosamprenavir en pacientes pediátricos, ocho pacientes entre 12 y 18 años recibieron la dosis estándar en adultos, es decir, 700 mg de fosamprenavir comprimidos dos veces al día (con 100 mg de ritonavir dos veces al día). Los pacientes entre 12 y 18 años mostraron unos valores plasmáticos de AUC (0-24) de amprenavir,  $C_{max}$  y  $C_{min}$  fueron respectivamente un 20%, un 23% y un 20 % menores que los obtenidos en una población adulta histórica con el régimen fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día. Los niños entre 6 y 11 años (n=9) que recibieron fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg dos veces al día mostraron unos valores de AUC (0-24) un 26% mayor y de  $C_{max}$  y  $C_{min}$  similares, en comparación con los valores obtenidos en una población adulta histórica que había recibido el régimen fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día.

El ensayo APV20002 es un ensayo abierto, Fase II de 48 semanas, diseñado para evaluar la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y actividad antiviral de fosamprenavir con y sin ritonavir en pacientes pediátricos de 4 semanas a < 2 años. Los resultados obtenidos en un subgrupo de cinco pacientes pediátricos de 6 a < 24 meses a los que se les administró fosamprenavir/ritonavir 45/7 mg/kg dos veces al día, mostró que a pesar de que este régimen posológico supone un incremento de aproximadamente 5 veces las dosis de fosamprenavir/ritonavir calculadas en función del peso corporal (mg/kg), los valores plasmáticos de AUC (0- $\tau$ ) de amprenavir,  $C_{max}$  y  $C\tau$  fueron respectivamente un 48%, un 26% y un 29 % menores que los obtenidos en una población adulta histórica con el régimen fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día. No se pueden hacer recomendaciones de dosis en niños menores de 2 años y no se recomienda el uso de Telzir/ritonavir en esta población de pacientes (ver sección 4.2).

### Pacientes de edad avanzada

No se ha estudiado la farmacocinética de fosamprenavir en combinación con ritonavir en pacientes mayores de 65 años.

### Insuficiencia renal

No se han estudiado específicamente los pacientes con insuficiencia renal. Menos del 1 % de la dosis terapéutica de amprenavir se excreta inalterada en orina. El aclaramiento renal de ritonavir es también despreciable; por consiguiente, la influencia de la insuficiencia renal sobre la eliminación de amprenavir y ritonavir debería ser mínima.

### Insuficiencia hepática

En humanos, fosamprenavir se convierte en amprenavir. La principal vía de eliminación de amprenavir y ritonavir es el metabolismo hepático.

La farmacocinética de amprenavir en plasma se evaluó en un ensayo de dosis repetidas de 14 días de duración, en el que se comparó la administración de fosamprenavir con ritonavir en pacientes adultos infectados por el VIH-1 con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, frente a un grupo control de pacientes con función hepática normal.

En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh: 5-6) tras la administración de 700 mg de fosamprenavir dos veces al día con una dosis de 100 mg de ritonavir administrada únicamente una vez al día, se observaron unos valores de  $C_{max}$  de amprenavir en plasma ligeramente superiores (17%), valores de  $AUC_{(0-12)}$  de amprenavir en plasma ligeramente superiores (22%), valores similares de  $C_{12h}$  de amprenavir total en plasma y valores plasmáticos de  $C_{12h}$  de amprenavir libre aproximadamente un 117% más elevados, en comparación con los datos en pacientes con función hepática normal que reciben la dosis estándar de fosamprenavir /ritonavir de 700 mg /100 mg dos veces al día.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child Pugh: 7-9), tras la administración de una dosis reducida de 450 mg de fosamprenavir dos veces al día con una dosis de 100 mg de ritonavir administrada únicamente una vez al día, es previsible que se obtengan valores similares de  $C_{max}$  y  $AUC_{(0-12)}$  de amprenavir en plasma, pero valores de  $C_{12h}$  de amprenavir total en plasma aproximadamente un 35% más bajos y unos valores de  $C_{12h}$  de amprenavir libre aproximadamente un 88% más elevados, en comparación con los datos en pacientes con función hepática normal que reciben la dosis estándar de fosamprenavir/ritonavir de 700 mg/100 mg dos veces al día. Las exposiciones previstas se basan en la extrapolación de los datos observados tras la administración de 300 mg de fosamprenavir dos veces al día con 100 mg de ritonavir una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

En pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh : 10-13), una dosis reducida de 300 mg de fosamprenavir dos veces al día, en combinación con 100 mg de ritonavir a una frecuencia posológica inferior de una vez al día proporciona una reducción del 19% de la  $C_{max}$  plasmática de amprenavir , del 23% del  $AUC_{(0-12)}$ , y del 38% en los valores de  $C_{12h}$ , manteniéndose similares los valores de  $C_{12h}$  de amprenavir plasmático no unido a proteínas, en comparación con los alcanzados en pacientes con la función hepática normal, que reciben la dosis estándar de fosamprenavir con ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día. A pesar de reducir la frecuencia posológica de ritonavir, los pacientes con insuficiencia hepática grave tuvieron un incremento de la  $C_{max}$  de ritonavir del 64%, del 40% en el  $AUC_{(0-24)}$  de ritonavir y del 38% de la  $C_{12h}$  de ritonavir, respecto a las alcanzadas en pacientes con función hepática normal, que reciben la dosis estándar de fosamprenavir con ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día.

Fosamprenavir con ritonavir fue en general bien tolerado en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave y el perfil de acontecimientos adversos y los resultados de las pruebas analíticas fueron similares a los obtenidos en ensayos previos realizados en pacientes infectados por el VIH-1 con función hepática normal.

### Embarazo

Se estudió la farmacocinética de amprenavir (APV) en mujeres embarazadas que recibieron FPV/RTV 700/100 mg dos veces al día durante el segundo trimestre (n = 6) o tercer trimestre (n = 9) y posparto. La exposición a APV fue un 25-35% menor durante el embarazo. La media geométrica de APV (IC del 95%) y los valores de  $C_{tau}$  fueron 1,31 (0,97-1,77), 1,34 (0,95-1,89) y 2,03 (1,46-2,83)  $\mu\text{g/ml}$  para el segundo trimestre, el tercer trimestre y el posparto, respectivamente, y dentro del rango de valores en pacientes no embarazadas con la misma pauta que contiene FPV/RTV.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

La toxicidad fue similar a la de amprenavir y tuvo lugar cuando los niveles de exposición plasmática de amprenavir estaban por debajo de la exposición en humanos, después de un tratamiento con fosamprenavir en combinación con ritonavir a la dosis recomendada.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en ratas y perros adultos, la administración de fosamprenavir produjo trastornos gastrointestinales (salivación, vómitos y heces entre blandas y líquidas) y alteraciones hepáticas (aumento en el peso del hígado, aumento de la actividad de las enzimas hepáticas en suero y cambios microscópicos, incluyendo necrosis del hepatocito). En los

estudios llevados a cabo en animales jóvenes, no se ha observado un agravamiento de la toxicidad en comparación con los animales adultos, sin embargo, los datos indicaron una relación dosis-respuesta más pronunciada.

En estudios de toxicidad para la reproducción con fosamprenavir en ratas, la fertilidad en machos no se vio afectada. En hembras, a la dosis alta, hubo una reducción en el peso del útero grávido (del 0 a 16%) probablemente debido a una reducción en el número de cuerpos lúteos ováricos e implantaciones. En ratas y conejas preñadas no aparecieron efectos importantes sobre el desarrollo del embrión y del feto. No obstante, el número de abortos aumentó. En conejas, la exposición sistémica con la dosis más alta fue solamente 0,3 veces la exposición en humanos con la dosis clínica máxima y, por tanto no se ha determinado totalmente la toxicidad de fosamprenavir en el desarrollo. En ratas expuestas a fosamprenavir, antes y después del nacimiento, se alteró el desarrollo funcional y físico y se redujo el crecimiento de las crías. Disminuyó la supervivencia de las crías. Además, se observó un descenso del número de sitios de implantación por camada y una prolongación de la gestación cuando las crías se aparearon tras alcanzar la madurez.

Fosamprenavir no fue mutagénico ni genotóxico en una batería estándar de ensayos *in vivo* e *in vitro*. En estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados con fosamprenavir en ratones, y ratas, hubo un incremento de adenomas y carcinomas hepatocelulares en ratones con niveles de exposición equivalentes a 0,1-0,3 veces los correspondientes en humanos cuando se administra 700 mg de fosamprenavir más 100 mg de ritonavir dos veces al día, e incremento de adenomas hepatocelulares y de adenomas de las células foliculares tiroideas en ratas con niveles de exposición equivalentes a 0,3-0,6 veces los correspondientes a humanos cuando se administra 700 mg de fosamprenavir más 100 mg de ritonavir dos veces al día. La relevancia en humanos de los hallazgos hepatocelulares en roedores es incierta. Sin embargo, no hay evidencia en ensayos clínicos o en el uso post-comercialización que sugiera que estos hallazgos son clínicamente significativos. Estudios a dosis repetidas con fosamprenavir en ratas produjeron efectos concordantes con la inducción de enzimas hepáticos, lo que predispone a las ratas a neoplasias de tiroides. El desarrollo de tumores tiroideos se considera específico de la especie. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. En ratas sólo hubo un incremento de hiperplasia de células intersticiales en machos a unos niveles de exposición equivalentes a 0,5 veces las correspondientes en humanos y un incremento de adenocarcinoma uterino endometrial en hembras a un nivel de exposición equivalente a 1,1 veces la correspondiente en humanos. La incidencia de hallazgos endometriales fue ligeramente superior a la de los controles simultáneos, pero dentro de los límites generales para ratas hembras. La relevancia de adenocarcinomas uterinos endometriales en humanos es incierta. Sin embargo, no hay evidencia en ensayos clínicos o en el uso post-comercialización que sugiera que estos hallazgos son clínicamente significativos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina  
Croscarmelosa sódica  
Povidona K30  
Estearato de magnesio  
Sílice coloidal anhidra

#### Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Triacetato de glicerol  
Óxido de hierro rojo (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Período de validez**

3 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos de PEAD con cierre de polipropileno a prueba de niños que contienen 60 comprimidos.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/282/001

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 12 Julio 2004  
Fecha de la última renovación: 15 Mayo 2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Telzir 50 mg/ml suspensión oral

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de suspensión oral contiene 50 mg de fosamprenavir en forma de fosamprenavir cálcico (equivalente a aproximadamente 43 mg de amprenavir).

### Excipiente(s) con efecto conocido:

Parahidroxibenzoato de metilo (E218) 1,5 mg/ml

Parahidroxibenzoato de propilo (E216) 0,2 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.

La suspensión es de color blanco a blanquecino.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Telzir, en combinación con ritonavir a dosis bajas, está indicado para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de 6 años en adelante, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana Tipo 1 (VIH-1), en combinación con otros agentes antirretrovirales.

En adultos tratados previamente de forma moderada con antirretrovirales, Telzir en combinación con ritonavir a dosis bajas no ha demostrado ser tan eficaz como lopinavir / ritonavir. No se han realizado estudios comparativos en niños o adolescentes.

En pacientes altamente pretratados, no se ha estudiado suficientemente el uso de Telzir en combinación con ritonavir a dosis bajas.

En pacientes tratados previamente con inhibidores de la proteasa (IPs), la elección de Telzir debe basarse en pruebas individuales de resistencia viral y en los antecedentes de tratamiento (ver sección 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

Telzir sólo debe administrarse con ritonavir a dosis bajas a modo de potenciador farmacocinético de amprenavir y en combinación con otros agentes antirretrovirales. Por tanto, debe consultarse la Ficha Técnica de ritonavir, antes de comenzar el tratamiento con Telzir.

El tratamiento deberá ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Fosamprenavir es un profármaco de amprenavir y no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan amprenavir.

Deberá informarse a todos los pacientes acerca de la importancia que tiene el cumplimiento del régimen posológico completo recomendado.

Se recomienda precaución si se exceden las dosis recomendadas de Telzir con ritonavir detalladas a continuación (ver sección 4.4).

Telzir suspensión se administra por vía oral.

Antes de la primera dosis se deberá agitar vigorosamente el frasco durante 20 segundos; para el resto de las dosis bastará con agitarlo durante 5 segundos antes de retirar la dosis correspondiente.

Telzir también está disponible en forma de comprimidos recubiertos con película de 700 mg.

#### Adultos

En adultos, la suspensión oral **debe** tomarse **sin** alimentos y con el estómago vacío.

Para la administración en adultos, por favor siga las recomendaciones posológicas descritas en la tabla de abajo.

#### Niños mayores de 6 años

En niños, la suspensión oral **debe** tomarse junto **con** alimentos con el fin de mejorar el sabor y asegurar el cumplimiento (ver sección 5.2)

Telzir suspensión oral está recomendado en niños, ya que permite realizar una dosificación más precisa en base al peso corporal.

Para la administración en niños, por favor siga las recomendaciones posológicas descritas en la tabla de abajo.

No se pueden hacer recomendaciones posológicas para niños que pesen menos de 25 kg.

#### Niños menores de 6 años

No se recomienda el uso de Telzir con ritonavir en niños menores de 6 años debido a que no hay datos suficientes de la farmacocinética, seguridad y respuesta antiviral en este grupo de población (ver sección 5.2).

### Recomendaciones posológicas de Telzir en combinación con ritonavir

Edad	Peso corporal	Dosis de Telzir (DOS VECES AL DIA)	Dosis de ritonavir (DOS VECES AL DIA)
Adultos (≥18 años)		Comprimido o Suspensión oral 700 mg (1 comprimido o 14 ml suspensión) La suspensión oral debe tomarse <b>sin</b> alimentos	Cápsula o Solución 100 mg
6-17 años	≥39 kg	Comprimido o Suspensión oral 700 mg (1 comprimido o 14 ml suspensión) La suspensión oral debe tomarse <b>con</b> alimentos	Cápsula o Solución 100 mg
	33-38 kg	Suspensión oral 18 mg/kg (0,36 ml/kg ); máximo 700 mg o 14 ml La suspensión oral debe tomarse <b>con</b> alimentos	Cápsula o Solución 100 mg
	25-32 kg	Suspensión oral 18 mg/kg (0,36 ml/kg ) La suspensión oral debe tomarse <b>con</b> alimentos	Solución 3 mg/kg
	<25 kg	Sin recomendación posológica	
<6 años		No recomendado	

#### Pacientes de edad avanzada (de más de 65 años)

No se ha estudiado la farmacocinética de fosamprenavir en esta población de pacientes (ver sección 5.2). Por tanto, no pueden hacerse recomendaciones en esta población de pacientes.

#### Insuficiencia renal

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

#### Insuficiencia hepática

En adultos con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh: 5-6), la dosis recomendada es de 700 mg de fosamprenavir dos veces al día, con 100 mg de ritonavir **una vez** al día.

En adultos con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh: 7-9), la dosis recomendada es de 450 mg de fosamprenavir (que corresponde con 9 ml Telzir suspensión oral) dos veces al día, con 100 mg de ritonavir **una vez** al día. Este ajuste de dosis no se ha evaluado en ningún estudio clínico, deriva de una extrapolación (ver sección 5.2).

En adultos con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh: 10-15), se debe utilizar fosamprenavir con precaución y a una dosis reducida de 300 mg de fosamprenavir dos veces al día, en combinación con 100 mg de ritonavir **una vez** al día.

En general, incluso con estos ajustes de dosis para adultos con insuficiencia hepática, algunos pacientes pueden presentar concentraciones de amprenavir y/o ritonavir en plasma superiores o inferiores a las previstas en pacientes con la función hepática normal, debido al aumento de la variabilidad interindividual (ver sección 5.2), por ello se requiere una estrecha monitorización de la seguridad y la respuesta virológica.

En este grupo de pacientes, la suspensión oral **debe** tomarse **sin** alimentos y con el estómago vacío.

Debido a que no se han realizado estudios en niños y adolescentes con insuficiencia hepática no se pueden hacer recomendaciones posológicas en estos grupos de edad.

### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a fosamprenavir, amprenavir, o ritonavir o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

No se debe administrar Telzir junto con medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4), por ejemplo alfuzosina, amiodarona, astemizol, bepridil, cisaprida, dihidroergotamina, ergotamina, pimozida, quetiapina, quinidina, terfenadina, midazolam por vía oral (con precaución en pacientes a los que se les administra midazolam por vía parenteral, ver sección 4.5), triazolam por vía oral, sildenafil usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (para el uso de sildenafil en pacientes con disfunción eréctil, ver secciones 4.4 y 4.5).

La administración concomitante del medicamento antipsicótico lurasidona y fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) está contraindicada (ver sección 4.5).

La administración concomitante de paritaprevir y fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) está contraindicada debido al incremento esperado en la exposición a paritaprevir y a la falta de datos clínicos que evalúen la magnitud de este incremento (ver sección 4.5).

Está contraindicado el uso concomitante de Telzir con simvastatina o lovastatina, debido al aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina, que puede aumentar el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis (ver sección 4.5).

No se deben administrar Telzir con ritonavir junto con medicamentos de estrecho margen terapéutico que son altamente dependientes del metabolismo por CYP2D6, por ejemplo flecainida y propafenona (ver sección 4.5).

Está contraindicada la combinación de rifampicina con Telzir junto con dosis bajas de ritonavir (ver sección 4.5).

No se deben utilizar preparados de plantas que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) mientras se toma Telzir, debido al riesgo de reducción de las concentraciones plasmáticas y de disminución de los efectos clínicos de amprenavir (ver sección 4.5).

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe informar a los pacientes de que el tratamiento con Telzir o con cualquier otro tratamiento antirretroviral actual no cura la infección por el VIH y de que pueden tener infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH.

Fosamprenavir contiene un grupo sulfonamida. Se desconoce si existe la posibilidad de que se produzca sensibilidad cruzada entre fosamprenavir y otros fármacos de la clase de las sulfonamidas. En los estudios pivotaes de Telzir, en pacientes que recibieron fosamprenavir con ritonavir no hubo evidencia de aumento del riesgo de erupciones en los que tenían antecedentes de alergia a las sulfonamidas en comparación con los que no eran alérgicos a las sulfonamidas. No obstante, Telzir se utilizará con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfonamidas.

La suspensión oral de Telzir contiene parahidroxibenzoato de propilo y de metilo. Estos productos pueden causar una reacción alérgica en algunos individuos. Esta reacción puede aparecer tardíamente.

No se ha evaluado clínicamente la administración conjunta de Telzir 700 mg dos veces al día con ritonavir a dosis mayores de 100 mg dos veces al día. El empleo de dosis más altas de ritonavir puede alterar el perfil de seguridad de la combinación y, por tanto, no está recomendado.

### Enfermedad hepática

Telzir en combinación con ritonavir debe utilizarse con precaución y en dosis reducidas en adultos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (ver sección 4.2).

En pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con un tratamiento antirretroviral combinadoes mayor el riesgo de tener reacciones adversas hepáticas graves potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consulte también la pertinente Ficha Técnica de estos medicamentos.

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis activa crónica, es mayor la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado, debiendo ser objeto de un seguimiento según la práctica estándar. Si hubiera evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en tales pacientes, debe considerarse interrumpir o suprimir el tratamiento.

### Medicamentos – interacciones

No se recomienda la administración concomitante de Telzir con halofantrina o lidocaína (vía sistémica).

*Inhibidores de la PDE5 para el tratamiento de la disfunción eréctil:* No se recomienda el uso concomitante de Telzir con inhibidores de la PDE5 (por ejemplo, sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo) (ver sección 4.5).

Cabe esperar que la administración concomitante de Telzir con dosis bajas de ritonavir y estos medicamentos provoquen un considerable aumento en sus concentraciones y puedan dar lugar a reacciones adversas asociadas a los inhibidores PDE5, tales como hipotensión, cambios visuales y priapismo (ver sección 4.5). Tenga en cuenta que la coadministración de Telzir con dosis bajas de ritonavir con sildenafilo, usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, está contraindicada (ver sección 4.3).

Se recomienda reducir la dosis de rifabutina en al menos un 75 % cuando se administra con Telzir con ritonavir. Puede ser necesario reducir aún más la dosis (ver sección 4.5).

Se recomienda que las mujeres en edad fértil usen métodos anticonceptivos no hormonales alternativos, debido a que puede haber un mayor riesgo de elevación de las transaminasas hepáticas y los niveles hormonales pueden alterarse con la co-administración de fosamprenavir, ritonavir y anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

No se dispone de datos sobre la co-administración de fosamprenavir y ritonavir con estrógenos y/o progestágenos cuando se usan como terapia hormonal sustitutiva. No se ha establecido la eficacia y seguridad de estos tratamientos con fosamprenavir y ritonavir.

El uso de anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital) debe realizarse con precaución. Telzir puede ser menos eficaz debido a una disminución de las concentraciones plasmáticas de amprenavir, en pacientes que toman concomitantemente estos medicamentos (ver sección 4.5).

Se recomienda realizar un seguimiento de la concentración terapéutica cuando se coadministran medicamentos inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, rapamicina) con Telzir (ver sección 4.5).

Se recomienda realizar un seguimiento de la concentración terapéutica cuando se coadministran antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, desipramina y nortriptilina) con Telzir (ver sección 4.5).

Cuando warfarina u otros anticoagulantes orales se administran junto con Telzir, es recomendable realizar un seguimiento reforzado del “INR” (“International Normalised Ratio”, Cociente Internacional Normalizado) (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso concomitante de Telzir con ritonavir y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por la CYP3A4, salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides, incluyendo Síndrome de Cushing y supresión adrenal (ver sección 4.5).

La administración concomitante de fosamprenavir/ritonavir con otros antineoplásicos metabolizados por CYP3A (por ejemplo dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastina y everolimus) puede incrementar las concentraciones de estos medicamentos, con un posible aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas asociadas con estos agentes. Por favor, consulte las fichas técnicas de estos medicamentos (ver sección 4.5).

*Antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C (VHC):* Cuando se administran de forma conjunta fármacos antivirales de acción directa (AAD) frente al virus de la hepatitis C, que sean metabolizados por CYP3A4 o sean inductores/inhibidores de dicho CYP3A4, con fosamprenavir/ritonavir, es de esperar que se alteren las concentraciones plasmáticas de los medicamentos debido a la inhibición o inducción de la actividad enzimática del CYP3A4 (ver las secciones 4.3 y 4.5).

#### Erupción / reacciones cutáneas

La mayoría de los pacientes con erupción leve o moderada pueden continuar con Telzir. Antihistamínicos adecuados (por ejemplo dihidrocloruro de cetirizina) pueden reducir el prurito y acelerar la resolución de la erupción. En menos del 1% de los pacientes incluidos en el programa de desarrollo clínico se comunicaron reacciones adversas cutáneas graves y potencialmente mortales, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson. En caso de erupción cutánea grave o de intensidad moderada con síntomas sistémicos o en mucosas, se suspenderá definitivamente la administración de Telzir (ver sección 4.8).

#### Pacientes hemofílicos

Ha habido informes de aumento de la incidencia de hemorragias, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa (IPs). En algunos pacientes fue necesario administrar factor VIII. En más de la mitad de los casos notificados, se continuó el tratamiento con inhibidores de la proteasa o fue reanudado si se había interrumpido. Se ha sugerido la existencia de una relación causal, aunque no se ha determinado el mecanismo de acción. En consecuencia, se debe informar a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de un incremento del sangrado.

#### Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

#### Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaure un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses

después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Cuando sea necesario se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**Cuando se administran conjuntamente fosamprenavir y ritonavir, el perfil de interacción metabólica de ritonavir puede predominar, debido a que ritonavir es un inhibidor más potente de la enzima CYP3A4. Debe consultarse, por consiguiente, la Ficha Técnica completa de ritonavir antes de iniciar el tratamiento con Telzir junto con ritonavir. Ritonavir también inhibe la enzima CYP2D6 pero en menor grado que la CYP3A4. Ritonavir induce las enzimas CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 y la glucuronosil transferasa.**

Además, tanto amprenavir, el metabolito activo de fosamprenavir, como ritonavir se metabolizan principalmente en el hígado por la enzima CYP3A4. Por tanto, los fármacos que o bien comparten esta ruta metabólica o bien modifican la actividad de la CYP3A4 pueden modificar la farmacocinética de amprenavir y ritonavir. De forma similar, la administración de fosamprenavir con ritonavir puede modificar la farmacocinética de otros fármacos que comparten esta ruta metabólica.

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

A menos que se indique lo contrario, los estudios detallados a continuación han sido realizados con la dosis recomendada de fosamprenavir/ritonavir (es decir 700/100 mg dos veces al día), y la interacción fue valorada bajo condiciones de estado estacionario donde los fármacos fueron administrados durante 10 a 21 días.

<b>Medicamentos por área terapéutica</b>	<b>Interacción</b> <b>Cambio medio geométrico (%)</b> <b>(Posible mecanismo)</b>	<b>Recomendación a la hora de co-administrar</b>
<b>MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES</b>  <i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido:</i>		
<b>Efavirenz</b> 600 mg una vez al día	No se han observado interacciones clínicas relevantes.	No se requiere ajuste de dosis.
<b>Nevirapina</b> 200 mg dos veces al día	No se han observado interacciones clínicas relevantes.	No se requiere ajuste de dosis.
<b>Etravirina</b>  (Estudio realizado en 8 pacientes)	Amprenavir AUC ↑ 69% Amprenavir C <sub>min</sub> ↑ 77% Amprenavir C <sub>max</sub> ↑ 62%  Etravirina AUC ↔ <sup>a</sup> Etravirina C <sub>min</sub> ↔ <sup>a</sup> Etravirina C <sub>max</sub> ↔ <sup>a</sup>  <sup>a</sup> Comparación basada en el control histórico.	Puede que sea necesario una reducción de la dosis de Telzir (usar la suspensión oral)
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósido/nucleótido:</i>		
<b>Abacavir</b> <b>Lamivudina</b> <b>Zidovudina</b>  Estudio realizado con amprenavir.  Sin estudios de interacción con medicamentos FPV/RTV	No se esperan interacciones clínicas relevantes.	No se requiere ajuste de dosis.
<b>Didanosina comprimido masticable</b>  Sin estudios de interacción con medicamentos.	No se esperan interacciones clínicas relevantes.	No se requiere separación de dosis ni ajustes posológicos (ver Antiácidos).
<b>Didanosina cápsula gastro-resistente</b>  Sin estudios de interacción con medicamentos.	No se esperan interacciones clínicas relevantes.	No se requiere ajuste de dosis.

<b>Tenofovir disoproxilo</b> 245 mg una vez al día	No se han observado interacciones clínicas relevantes	No se requiere ajuste de dosis.
<i>Inhibidores de la proteasa:</i> De acuerdo con las guías actuales de tratamiento, el tratamiento dual con inhibidores de proteasa generalmente no esta recomendada.		
<b>Lopinavir / ritonavir</b> 400 mg/100 mg dos veces al día	Lopinavir: C <sub>max</sub> ↑ 30% Lopinavir: AUC ↑ 37% Lopinavir: C <sub>min</sub> ↑ 52%  Amprenavir: C <sub>max</sub> ↓ 58% Amprenavir: AUC ↓ 63% Amprenavir: C <sub>min</sub> ↓ 65%  Lopinavir: C <sub>max</sub> ↔* Lopinavir: AUC ↔* Lopinavir: C <sub>min</sub> ↔* * comparado con lopinavir / ritonavir 400 mg /100 mg dos veces al día	No se recomienda el uso concomitante.
<b>Lopinavir / ritonavir</b> 533 mg/133 mg dos veces al día  (Telzir 1.400 mg dos veces al día)	Amprenavir: C <sub>max</sub> ↓ 13%* Amprenavir: AUC ↓ 26%* Amprenavir: C <sub>min</sub> ↓ 42 %* * comparado con fosamprenavir / ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día  (Inducción/inhibición CYP3A4, inducción Pgp )	
<b>Indinavir</b> <b>Saquinavir</b>  Sin estudios de interacción con medicamentos		No se pueden dar recomendaciones posológicas.
<b>Atazanavir</b>  300 mg una vez al día	Atazanavir: C <sub>max</sub> ↓ 24%* Atazanavir: AUC ↓ 22%* Atazanavir: C <sub>min</sub> ↔* *comparado con atazanavir/ ritonavir 300 mg/ 100 mg una vez al día  Amprenavir: C <sub>max</sub> ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: C <sub>min</sub> ↔	No se requiere ajuste de dosis

<i>Inhibidores de la integrasa</i>		
<p><b>Raltegravir</b></p> <p>400 mg dos veces al día</p>	<p><u>En ayunas</u></p> <p>Amprenavir:  <math>C_{max} \downarrow 14\%</math> (-36%; +15%)  <math>AUC \downarrow 16\%</math> (-36%; +8%)  <math>C_{min} \downarrow 19\%</math> (-42%; +13%)</p> <p>Raltegravir:  <math>C_{max} \downarrow 51\%</math> (-75%; -3%)  <math>AUC \downarrow 55\%</math> (-76%; -16%)  <math>C_{min} \downarrow 36\%</math> (-57%; -3%)</p> <p><u>Tras la ingesta de alimento</u></p> <p>Amprenavir:  <math>C_{max} \downarrow 25\%</math> (-41%; -4%)  <math>AUC \downarrow 25\%</math> (-42%; -3%)  <math>C_{min} \downarrow 33\%</math> (-50%; -10%)</p> <p>Raltegravir:  <math>C_{max} \downarrow 56\%</math> (-70%; -34%)  <math>AUC \downarrow 54\%</math> (-66%; -37%)  <math>C_{min} \downarrow 54\%</math> (-74%; -18%)</p>	<p>No se recomienda el uso concomitante. Las reducciones significativas en la exposición y la <math>C_{min}</math> observadas tanto para amprenavir como para raltegravir (especialmente tras la ingesta de alimentos) pueden dar lugar a un fracaso virológico en los pacientes.</p>
<p><b>Dolutegravir</b></p> <p>50 mg una vez al día</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p><math>C_{max} \downarrow 24\%</math>  <math>AUC \downarrow 35\%</math>  <math>C_{\tau} \downarrow 49\%</math></p> <p><u>Amprenavir: <math>C_{max} \leftrightarrow</math></u>  <u>Amprenavir: <math>AUC \leftrightarrow</math></u>  <u>Amprenavir: <math>C_{min} \leftrightarrow</math></u></p>	<p>En base a la relación exposición-respuesta observada en los datos clínicos, no se requiere ajuste de dosis de fosamprenavir o dolutegravir. Cuando se administre esta combinación a pacientes resistentes a los inhibidores de la integrasa se debe tener precaución y se recomienda una estrecha monitorización</p>
<i>Antagonistas del receptor CCR5</i>		
<p><b>Maraviroc</b></p> <p>300 mg dos veces al día</p>	<p>Maraviroc: <math>AUC_{12} \uparrow 2,49</math>  Maraviroc: <math>C_{max} \uparrow 1,52</math>  Maraviroc: <math>C_{12} \uparrow 4,74</math></p> <p>Amprenavir: <math>AUC_{12} \downarrow 0,65</math>  Amprenavir: <math>C_{max} \downarrow 0,66</math>  Amprenavir: <math>C_{12} \downarrow 0,64</math></p> <p>Ritonavir <math>AUC_{12} \downarrow 0,66</math>  Ritonavir <math>C_{max} \downarrow 0,61</math>  Ritonavir <math>C_{12} \leftrightarrow 0,86</math></p>	<p>No se recomienda el uso concomitante. La reducción significativa en la <math>C_{min}</math> observada de amprenavir puede dar lugar a un fracaso virológico en los pacientes.</p>

<i>Medicamentos contra el virus de la hepatitis C</i>		
<b>Simeprevir Daclatasvir</b>	No estudiado. Resultados de estudios con otros inhibidores de la proteasa del VIH y simeprevir o daclatasvir, sugieren que la administración concomitante con fosamprenavir/ritonavir pueda probablemente conducir a un incremento en la exposición plasmática de simeprevir o daclatasvir, debido a la inhibición de la enzima CYP3A4.	No se recomienda.
<b>Paritaprevir (formulado conjuntamente con ritonavir y ombitasvir y administrado conjuntamente con dasabuvir)</b>	No estudiado. Resultados de estudios con otros inhibidores de la proteasa del VIH y paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir sugieren que la administración concomitante de fosamprenavir/ritonavir con paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir pueda probablemente conducir a un incremento en la exposición plasmática de paritaprevir, debido a la inhibición de la enzima CYP3A4 y a la mayor dosis de ritonavir.	Contraindicado (ver sección 4.3).
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
<b>Amiodarona Bepridil Quinidina Flecainida Propafenona</b>	Amiodarona: ↑ esperado Bepridil: ↑ esperado Quinidina: ↑ esperado  (Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)  Flecainida: ↑ esperado Propafenona: ↑ esperado  (Inhibición CYP2D6 por RTV)	Contraindicado (ver sección 4.3). Posible aparición de reacciones adversas graves y/o con riesgo para la vida, tales como arritmias cardíacas.
<b>DERIVADOS ERGÓTICOS</b>		
<b>Dihidroergotamina Ergotamina Ergonovina Metilergonovina</b>	Dihidroergotamina: ↑ esperado Ergonovina: ↑ esperado Ergotamina: ↑ esperado Metilergonovina: ↑ esperado  (Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)	Contraindicado (ver sección 4.3). Posible aparición de reacciones adversas graves y/o con riesgo para la vida, tales como toxicidad ergótica aguda, caracterizada por

		vasoespasma periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
<b>AGENTES DE MOTILIDAD GASTROINTESTINAL</b>		
<b>Cisaprida</b>	Cisaprida: ↑ esperado  (Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)	Contraindicado (ver sección 4.3). Posible aparición de reacciones adversas graves y/o con riesgo para la vida, tales como arritmias cardiacas.
<b>ANTIISTAMINICOS (ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H1 DE LA HISTAMINA )</b>		
<b>Astemizol Terfenadina</b>	Astemizol: ↑ esperado Terfenadina: ↑ esperado  (Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)	Contraindicado (ver sección 4.3). Posible aparición de reacciones adversas graves y/o con riesgo para la vida, tales como arritmias cardiacas.
<b>NEUROLÉPTICOS</b>		
<b>Pimozida</b>	Pimozida: ↑ esperado  (Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)	Contraindicado (ver sección 4.3). Posible aparición de reacciones adversas graves y/o con riesgo para la vida, tales como arritmias cardiacas.
<b>ANTIPSICÓTICOS</b>		
<b>Quetiapina</b>	Debido a la inhibición de CYP3A por parte de Telzir, se esperan que las concentraciones de quetiapina aumenten.	La administración concomitante de Telzir y quetiapina esta contraindicada ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con la quetiapina. El aumento de las concentraciones plasmáticas de quetiapina puede conducir al coma.
<b>Lurasidona</b>	Lurasidona: ↑ esperado (inhibición de CYP3A4)	La administración concomitante de fosamprenavir/ritonavir con lurasidona está contraindicada debido a la posible aparición de reacciones adversas graves y/o con riesgo para la vida relacionadas con lurasidona
Sin estudios de interacción		

medicamentosa con FPV/RTV		(ver sección 4.3)
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<i>Antibacterianos:</i>		
<b>Claritromicina</b>  Estudio realizado con amprenavir.  Sin estudios de interacción con medicamentos FPV/RTV.	Claritromicina: ↑ moderado esperado  (Inhibición CYP3A4)	Usar con precaución.
<b>Eritromicina</b>  Sin estudios de interacción con medicamentos.	Eritromicina: ↑ esperado  (Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)	Usar con precaución.
<i>Anti-micobacterianos:</i>		
<b>Rifabutina</b> 150 mg en días alternos	Rifabutina: C <sub>max</sub> ↓14%* Rifabutina: AUC(0-48) ↔*  25-O-desacetilrifabutina: C <sub>max</sub> ↑6-veces* 25-O-desacetilrifabutina: AUC(0-48) ↑11-veces* *comparado con rifabutina 300 mg una vez al día  La exposición a Amprenavir permanece inalterada cuando se compara con los datos históricos (Inducción/inhibición CYP3A4)	El incremento de 25-O-desacetilrifabutina (metabolito activo) podría ocasionar un aumento de las reacciones adversas asociadas con rifabutina, especialmente uveítis.  Se recomienda una reducción del 75% de la dosis estándar de rifabutina (es decir a 150 mg en días alternos). Puede que sea necesario una mayor reducción de la dosis (ver sección 4.4).
<b>Rifampicina</b> 600 mg una vez al día  (Amprenavir sin ritonavir)  Sin estudios de interacción con medicamentos FPV/RTV.	Amprenavir: AUC ↓ 82%  Importante ↓ APV esperado  (Inducción CYP3A4 por rifampicina)	Contraindicado (ver sección 4.3).  El descenso en el AUC de amprenavir, puede dar lugar a un fracaso virológico y al desarrollo de resistencias. Durante los intentos para compensar la exposición disminuida se aumentó la dosis de otros inhibidores de la proteasa con ritonavir, observándose una alta frecuencia de reacciones hepáticas.
<i>Anti-fúngicos:</i>		
<b>Ketoconazol</b> 200 mg una vez al día durante	Ketoconazol: C <sub>max</sub> ↑25% Ketoconazol: AUC ↑2,69-veces.	No se recomiendan dosis altas (>200 mg/día) de

cuatro días	Amprenavir: $C_{max} \leftrightarrow$ Amprenavir: $AUC \leftrightarrow$ Amprenavir: $C_{min} \leftrightarrow$  Itraconazol: $\uparrow$ esperado  (Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)	ketoconazol o itraconazol
<b>Itraconazol</b>  Sin estudios de interacción con medicamentos		
<b>ANTIÁCIDOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA HISTAMINA H2 E INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b>		
<b>Dosis única de 30 ml de suspensión de antiácido (equivalente a 3,6 gramos de hidróxido de aluminio y 1,8 gramos de hidróxido de magnesio)</b>  (Telzir 1.400 mg dosis única)	Amprenavir: $C_{max} \downarrow 35\%$ Amprenavir: $AUC \downarrow 18\%$ Amprenavir: $C_{min} (C_{12h}) \leftrightarrow$	No es necesario ajustar la dosis con antiácidos, inhibidores de la bomba de protones o antagonistas del receptor $H_2$ de la histamina
<b>Ranitidina</b> 300 mg dosis única  (Telzir 1.400 mg dosis única)	Amprenavir: $C_{max} \downarrow 51\%$ Amprenavir: $AUC \downarrow 30\%$ Amprenavir: $C_{min} (C_{12h}) \leftrightarrow$	
<b>Esomeprazol</b> 20 mg una vez al día	Amprenavir $C_{max} \leftrightarrow$ Amprenavir $AUC \leftrightarrow$ Amprenavir $C_{min} (C_{12h}) \leftrightarrow$  (Incremento del pH gástrico)	
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
<b>Fenitoína</b> 300 mg una vez al día	Fenitoína: $C_{max} \downarrow 20\%$ Fenitoína: $AUC \downarrow 22\%$ Fenitoína: $C_{min} \downarrow 29\%$  (Modesta inducción CYP3A4 por FPV/RTV)  Amprenavir: $C_{max} \leftrightarrow$ Amprenavir: $AUC \uparrow 20\%$ Amprenavir: $C_{min} \uparrow 19\%$	Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína y aumentar la dosis de fenitoína cuando sea apropiado.
<b>Fenobarbital Carbamazepina</b>  Sin estudios de interacción con	Amprenavir: $\downarrow$ esperado  (Modesta inducción CYP3A4)	Usar con precaución (ver sección 4.4).

medicamentos.		
<b>Lidocaína</b> (por vía sistémica)  Sin estudios de interacción con medicamentos.	Lidocaína: ↑ esperado  (Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)	No se recomienda el uso concomitante. Puede causar reacciones adversas graves (ver sección 4.4).
<b>Halofantrina</b>  Sin estudios de interacción con medicamentos.	Halofantrina: ↑ esperado  (Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)	No se recomienda el uso concomitante. Puede causar reacciones adversas graves (ver sección 4.4).
<b>INHIBIDORES PDE5</b>		
<b>Sildenafil</b> <b>Vardenafilo</b> <b>Tadalafilo</b>  Sin estudios de interacción con medicamentos.	Inhibidores PDE5: ↑ esperado  (Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)	No se recomienda el uso concomitante. Puede ocasionar un aumento de las reacciones adversas relacionadas con el inhibidor de la PDE5, incluyendo hipotensión, alteraciones visuales y priapismo (consulte la ficha técnica del inhibidor de la PDE5). Se debe advertir a los pacientes sobre estos posibles efectos adversos cuando se utilizan inhibidores de la PDE5 con Telzir/ritonavir (ver sección 4.4). Tenga en cuenta que la coadministración de Telzir con dosis bajas de ritonavir con sildenafil, usado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, está contraindicada (ver sección 4.3).
<b>ESTEROIDES INHALADOS/NASALES</b>		
<b>Propionato de fluticasona</b> 50 µg intranasal 4 veces al día) durante 7 días  (Ritonavir 100 mg cápsulas dos veces al día durante 7 días)	Propionato de fluticasona: ↑  Niveles intrínsecos de cortisol: ↓86 %.  Se desconocen los efectos de una alta exposición sistémica a fluticasona sobre los niveles plasmáticos de ritonavir.  Cabe esperar mayores efectos cuando se administra propionato de fluticasona inhalado.	No se recomienda el uso concomitante salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides (ver sección 4.4). Se deberá considerar una reducción de la dosis del glucocorticoide, con un control riguroso de los efectos locales y

	(Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)	sistémicos, o cambiar a un glucocorticoide que no se metabolice a través de la CYP3A4 (por ej. beclometasona). En caso de retirada del glucocorticoide, se debería realizar una reducción progresiva de la dosis, durante un mayor período de tiempo (ver sección 4.4).
--	---------------------------------	---

**ANTAGONISTA DE LOS  
RECEPTORES ALFA-1  
ADRENÉRGICOS**

Alfuzosina	Potencial aumento de las concentraciones de alfuzosina que puede producir hipotensión. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por fosamprenavir/ritonavir.	La administración conjunta de Telzir/ritonavir con alfuzosina está contraindicado (ver sección 4.3)
------------	---	---

<b>MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>		
<p><b>Hierba de San Juan</b> <i>(Hypericum perforatum)</i></p>	<p>Amprenavir ↓ esperado  (Inducción CYP3A4 por la hierba de San Juan)</p>	<p>Los preparados de plantas que contienen hipérico no deben combinarse con Telzir (ver sección 4.3). Si un paciente ya está tomando hipérico, compruebe los niveles de amprenavir, ritonavir y RNA VIH e interrumpa la administración de hipérico. Los niveles de amprenavir y ritonavir pueden aumentar al interrumpir la administración del hipérico. El efecto de inductor puede persistir durante al menos 2 semanas tras cesar el tratamiento con hipérico.</p>
<b>INHIBIDORES DE LA REDUCTASA HMG-COA</b>		
<p><b>Lovastatina</b> <b>Simvastatina</b></p> <p>Sin estudios de interacción con medicamentos.</p>	<p>Lovastatina: ↑ esperado  Simvastatina: ↑ esperado  (Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)</p>	<p>Contraindicado (ver sección 4.3). Concentraciones incrementadas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar miopatía, incluyendo rabdomiólisis, Se recomienda usar pravastatina o fluvastatina porque su metabolismo no depende de la CYP3A4 y no se espera que haya interacciones con los inhibidores de la proteasa</p>

<p><b>Atorvastatina</b> 10 mg una vez al día durante 4 días</p>	<p>Atorvastatina: <math>C_{max}</math> ↑184% Atorvastatina: AUC ↑153% Atorvastatina: <math>C_{min}</math> ↑73%</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔</p> <p>(Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)</p>	<p>La dosis de atorvastatina no debería ser superior a 20 mg/día, con un cuidadoso seguimiento de la toxicidad de atorvastatina.</p>
<p><b>INMUNOSUPRESORES</b></p>		
<p><b>Ciclosporina</b> <b>Rapamicina</b> <b>Tacrolimus</b></p> <p>Sin estudios de interacción con medicamentos.</p>	<p>Ciclosporina: ↑ esperado Rapamicina: ↑ esperado Tacrolimus: ↑ esperado</p> <p>(Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)</p>	<p>Se recomienda realizar un seguimiento frecuente de la concentración terapéutica de los niveles del inmunosupresor hasta que los niveles se hayan estabilizado (ver sección 4.4).</p>
<p><b>BENZODIAZEPINAS</b></p>		
<p><b>Midazolam</b></p> <p>Sin estudios de interacción con medicamentos.</p>	<p>Midazolam: ↑ esperado (3-4 veces para midazolam parenteral )</p> <p>En base a los datos con otros inhibidores de la proteasa, es de esperar que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente mayores cuando midazolam se administra oralmente.</p> <p>(Inhibición CYP3A4 por FPV/RTV)</p>	<p>No se debe administrar Telzir/ritonavir junto con midazolam administrado por vía oral (ver sección 4.3), mientras que debe tenerse precaución cuando se administra Telzir/ritonavir junto con midazolam parenteral. Si se administra Telzir/ritonavir junto con midazolam parenteral, debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o similar, que asegure un seguimiento clínico estrecho y tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis del mismo.</p>

<b>ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLOS</b>		
<b>Desipramina Nortriptilina</b>  Sin estudios de interacción con medicamentos.	Antidepresivos tricíclicos: ↑ esperado  (Leve inhibición CYP2D6 por RTV)	Se recomienda realizar un seguimiento cuidadoso de los efectos terapéuticos y adversos de los antidepresivos tricíclicos (ver sección 4.4).
<b>OPIOIDES</b>		
<b>Metadona</b> ≤ 200 mg una vez al día	(R-) metadona: C <sub>max</sub> ↓21 % (R-) metadona: AUC ↓18%  (Inducción CYP por FPV/RTV)	El descenso de (R-) metadona (enantiómero activo) no se espera que sea clínicamente relevante. Como precaución, los pacientes deben ser controlados ante la posible aparición del síndrome de retirada.
<b>ANTICOAGULANTES ORALES</b>		
<b>Warfarina Otros anticoagulantes orales</b>  Sin estudios de interacción con medicamentos.	Posible ↓ o ↑ del efecto antitrombótico.  (Inducción y/o inhibición CYP2D6 por RTV)	Se recomienda realizar un seguimiento reforzado del Cociente Internacional Normalizado (ver sección 4.4).
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
<b>Etinil estradiol 0,035 mg/noretisterona 0,5 mg una vez al día</b>	Etinil estradiol: C <sub>max</sub> ↓28% Etinil estradiol: AUC ↓37%  Noretisterona: C <sub>max</sub> ↓38% Noretisterona: AUC ↓34% Noretisterona: C <sub>min</sub> ↓ 26  (Inducción CYP3A4 por FPV/RTV)  Amprenavir: C <sub>max</sub> ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C <sub>min</sub> ↔* * comparado con datos históricos  Ritonavir: C <sub>max</sub> ↑63%* Ritonavir: AUC ↑45%* * comparado con datos históricos  En algunos individuos se obtuvo una elevación clínicamente relevante de las transaminasas hepáticas.	Se recomienda que las mujeres en edad fértil usen métodos anticonceptivos alternativos no hormonales (ver sección 4.4).

<b>INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)</b>		
<b>Paroxetina</b>  20 mg una vez al día	Paroxetina: C <sub>max</sub> ↓ 51% Paroxetina: AUC ↓ 55%  Amprenavir: C <sub>max</sub> ↔* Amprenavir: AUC ↔* Amprenavir: C <sub>min</sub> ↔* * comparado con datos históricos  (Se desconoce el mecanismo)	Se recomienda ajustar la dosis de paroxetina en base a la valoración clínica de la respuesta antidepresiva. Se debe vigilar la respuesta antidepresiva de los pacientes que estén tomando una dosis fija de paroxetina y empiecen tratamiento con Telzir y ritonavir.
<b>AGENTES ANTINEOPLÁSICOS METABOLIZADOS POR CYP3A</b>		
Ejemplos de agentes antineoplásicos: <b>dasatinib</b> <b>nilotinib</b> <b>ibrutinib</b> <b>vinblastina</b> <b>everolimus</b>  Sin estudios de interacción medicamentosa con FPV/RTV	dasatinib: ↑ esperado nilotinib: ↑ esperado ibrutinib: ↑ esperado vinblastina: ↑ esperado everolimus: ↑ esperado (inhibición de CYP3A4)	Cuando se administran de forma concomitante agentes antineoplásicos que se metabolizan por el CYP3A con fosamprenavir/ritonavir, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos antineoplásicos y podría aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos generalmente relacionados con estos agentes antineoplásicos. En caso de administración concomitante con agentes antineoplásicos metabolizados por CYP3A, por favor, consulte las fichas técnicas de estos medicamentos.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Como regla general, al decidir utilizar medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en mujeres embarazadas y, en consecuencia, para reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta tanto los datos en animales (ver sección 5.3) como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

Existe una experiencia clínica limitada (datos en menos de 300 embarazos) relativa al uso de fosamprenavir en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que amprenavir pasa la barrera placentaria en humanos.

En los estudios realizados en animales, con exposiciones plasmáticas sistémicas (AUC) de amprenavir más bajas que la exposición terapéutica en pacientes tratadas con Telzir, se observó cierta toxicidad

para el desarrollo (ver sección 5.3). En vista de la baja exposición en los estudios de toxicidad para la reproducción, no se ha determinado completamente la posible toxicidad de Telzir para el desarrollo.

Telzir debe utilizarse durante el embarazo sólo si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

#### Lactancia

Se ha encontrado derivados de amprenavir en leche de rata, pero se desconoce si amprenavir se excreta en leche humana. En crías de rata expuestas en el período pre- y postnatal a amprenavir y fosamprenavir se observó toxicidad en el desarrollo (ver sección 5.3).

Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

#### Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de fosamprenavir en la fertilidad. En ratas, no hubo un efecto importante sobre la fertilidad o en el rendimiento reproductivo con fosamprenavir (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos de Telzir en combinación con ritonavir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. El perfil de reacciones adversas de Telzir deberá ser tenido en cuenta cuando se considere la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria (ver sección 4.8).

### **4.8 Reacciones adversas**

Debe advertirse que no se ha realizado una evaluación clínica de la suspensión oral de Telzir y que el perfil de reacciones adversas que se relacionan en este apartado se basa en la experiencia con los comprimidos recubiertos con película de Telzir.

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de reacciones adversas fue similar en todos los estudios en adultos: en pacientes no tratados previamente con tratamiento antirretroviral (APV30002, ESS100732) y en pacientes tratados previamente con un inhibidor de la proteasa (dos veces al día, APV30003). Esto se basa en los datos de seguridad de un total de 864 pacientes expuestos a fosamprenavir/ritonavir en estos tres ensayos.

Las reacciones adversas que se notificaron con más frecuencia con la combinación fosamprenavir/ritonavir (> 5% de los pacientes adultos tratados) fueron las reacciones gastrointestinales (náuseas, diarrea, dolor abdominal y vómitos) y cefalea. La mayoría de las reacciones adversas asociadas con los tratamientos combinados de fosamprenavir/ritonavir fueron de gravedad leve a moderada, de aparición temprana y raramente limitan el tratamiento. También se han notificado reacciones adversas más graves como erupciones cutáneas graves y elevaciones de las transaminasas hepáticas (Véase el apartado Descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se citan según la frecuencia absoluta y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) o Muy raras ( $< 1/10.000$ ) o de frecuencia no conocida.

Las categorías de frecuencias de las reacciones que se muestran a continuación se basan en datos de ensayos clínicos y de post-comercialización.

La mayoría de reacciones adversas que se muestran a continuación provienen de tres ensayos clínicos grandes en adultos, donde las reacciones adversas eran por lo menos de intensidad moderada (Grado 2 o superior) ocurridas en al menos el 1% de los pacientes y calificadas por los investigadores de atribuibles a los medicamentos usados en los estudios.

Sistema corporal	Reacciones adversas	Frecuencia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea, mareo, parestesia oral	Frecuentes
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea	Muy frecuentes
	Heces sueltas, náuseas, vómitos, dolor abdominal	Frecuentes
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Síndrome de Stevens Johnson	Raras
	Angioedema	Poco frecuentes
	Erupción cutánea (ver el texto a continuación “erupción/reacciones cutáneas”)	Frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Fatiga	Frecuentes
<i>Exploraciones complementarias</i>	Aumento del colesterol en sangre	Muy frecuentes
	Aumento de los triglicéridos en sangre	Frecuentes
	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)	Frecuentes
	Aumento de aspartato aminotransferasa (AST)	Frecuentes
	Aumento de la lipasa	Frecuentes

### **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

Erupción / reacciones cutáneas: Durante el tratamiento pueden aparecer erupciones cutáneas eritematosas o maculopapulares, con o sin prurito. La erupción cutánea, generalmente, se resuelve espontáneamente sin necesidad de suspender el tratamiento con fosamprenavir más ritonavir.

La aparición de casos con erupción grave o con riesgo para la vida, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson, son raros. En caso de erupción grave o en caso de erupción de intensidad leve a moderada asociada a signos sistémicos o mucosos, se suspenderá definitivamente la administración de fosamprenavir con ritonavir (ver sección 4.4).

Anomalías analíticas clínicas: Las anomalías analíticas clínicas (Grado 3 ó 4) potencialmente relacionadas con el tratamiento con fosamprenavir con ritonavir y comunicadas en un 1 % o más de los individuos incluyeron: aumento de ALT (*frecuentes*), AST (*frecuentes*), lipasa sérica (*frecuentes*) y triglicéridos (*frecuentes*).

Peso y parámetros metabólicos: El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Rabdomiólisis: Se ha notificado aumento de la CPK, mialgia, miositis y, raramente, rabdomiólisis, con inhibidores de la proteasa, más específicamente en asociación con análogos de nucleósido.

Síndrome de Reconstitución Inmune: Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Osteonecrosis: Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada al TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

### **Población pediátrica/otras poblaciones**

Niños y adolescentes: El perfil de reacciones adversas en niños y adolescentes está basado en los datos de seguridad de dos ensayos (APV29005 datos Semana 24 y APV20003 datos Semana 168 [datos finales]) en los que se administró fosamprenavir con ritonavir a 158 pacientes de 2 a 18 años infectados por el VIH-1 que previamente habían sido tratados con inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósido (para consultar la información sobre los regímenes posológicos utilizados en cada grupo de edad, ver sección 5.1). El 79% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 48 semanas.

En general, el perfil de seguridad de estos 158 niños y adolescentes fue similar al observado en la población adulta. Los vómitos ocurrieron con más frecuencia entre los pacientes pediátricos. Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco fueron más frecuentes en el ensayo APV20003 (57%), en el que los pacientes recibieron fosamprenavir/ritonavir una vez al día, que en el ensayo APV29005 (33%) en el que los pacientes recibieron fosamprenavir/ritonavir dos veces al día.

Tras el análisis de los datos de la semana 48 de los estudios APV29005 o APV20002, en donde 54 pacientes de 4 semanas a < 2 años de edad recibieron fosamprenavir/ritonavir dos veces al día junto con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido de tratamiento de fondo y 5 pacientes recibieron sólo dosis únicas de fosamprenavir con o sin ritonavir, no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Pacientes hemofílicos: Se han notificado casos de aumento de hemorragia espontánea en pacientes hemofílicos que recibieron tratamiento antirretroviral con inhibidores de la proteasa (ver sección 4.4).

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

No existe antídoto conocido para Telzir. Se desconoce si amprenavir se puede eliminar por diálisis peritoneal o hemodiálisis. En caso de sobredosis, se vigilará al paciente para detectar signos de toxicidad (ver sección 4.8) y se proporcionará un tratamiento estándar de apoyo en caso necesario.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales sistémicos, inhibidor de la proteasa, Código ATC: J05AE07.

#### Mecanismo de acción

La actividad antiviral *in vitro* observada con fosamprenavir se debe a la presencia de cantidades traza de amprenavir. Amprenavir es un inhibidor competitivo de la proteasa del VIH-1. Amprenavir se une al sitio activo de la proteasa del VIH-1 y, por tanto, previene el procesado de las poliproteínas precursoras virales gag y gag-pol, lo que da lugar a la formación de partículas virales inmaduras no infecciosas.

La administración de 700 mg de fosamprenavir dos veces al día con 100 mg de ritonavir dos veces al día da lugar a concentraciones plasmáticas de amprenavir (datos del estudio APV30003 en pacientes con tratamiento antirretroviral previo) que cuando se ajustaron en función de la fracción proteica produjeron una mediana de los índices  $C_{\min}/CI_{50}$  y  $C_{\min}/CI_{95}$  de 21,7 (intervalo 1,19-240) y 3,21 (intervalo 0,26-30,0), respectivamente.

#### Actividad antiviral *in vitro*

La actividad antiviral *in vitro* de amprenavir fue evaluada frente a VIH-1 IIB en líneas de células linfoblásticas infectadas tanto aguda como crónicamente (MT-4, CEM-CCRF, H9) y en linfocitos de sangre periférica. La concentración inhibitoria al 50 % ( $CI_{50}$ ) de amprenavir osciló de 0,012 a 0,08  $\mu\text{M}$  en células con infección aguda y fue de 0,41  $\mu\text{M}$  en células con infección crónica (1  $\mu\text{M}$  = 0,50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). La relación entre la actividad anti-VIH-1 *in vitro* de amprenavir y la inhibición de la replicación del VIH-1 en humanos no se ha establecido.

#### Resistencia

##### *In vivo*

a) Pacientes no tratados previamente con IPs o antirretrovirales

En los programas de desarrollo de amprenavir/fosamprenavir se han evaluado varios regímenes con o sin co-administración con ritonavir. Los análisis de las muestras de fracaso virológico realizados durante estos regímenes definieron cuatro vías principales de resistencia: V321+I47V, 150V, 154L/M y 184V. Otras mutaciones observadas que pueden contribuir a la resistencia fueron: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V e I93L

Cuando los pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo fueron tratados con dosis aprobadas de fosamprenavir/ritonavir, así como con otros regímenes con IPs potenciados, las mutaciones descritas fueron infrecuentes. Dieciséis de los 434 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo que recibieron fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día en ESS100732 experimentaron fracaso virológico en la semana 48 en los 14 aislados genotipados. Tres de los 14 aislados tuvieron mutaciones de resistencia a la proteasa. Se observó una mutación resistente en cada uno de los 3 aislados: K20K/R, 154I/L e I93I/L respectivamente.

Entre los 81 pacientes pediátricos tratados con fosamprenavir/ritonavir, que no fueron previamente tratados con IP, 15 pacientes presentaron fracaso virológico definido por protocolo a lo largo de 48 semanas en el ensayo APV29005 y hasta 108 semanas en el ensayo APV20003. En virus aislados de 2 pacientes se observó la aparición de mutaciones mayores a inhibidores de la proteasa o asociadas a APV. Los patrones de resistencia fueron similares a los observados en adultos.

b) Pacientes tratados previamente con IPs

#### Amprenavir

En los ensayos en pacientes adultos previamente tratados con IPs, como el PRO30017 (600 mg de amprenavir/100 mg de ritonavir dos veces al día, en el sub-ensayo A y B con 80 y 37 pacientes respectivamente), en los pacientes que presentaron fracaso virológico se identificaron las siguientes mutaciones: 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

En los ensayos con pacientes adultos previamente tratados con IPs, como el APV30003 y su extensión, APV30005 (700 mg de fosamprenavir/100 mg de ritonavir dos veces al día, n=107), en los pacientes que presentaron fracaso virológico se identificaron las siguientes mutaciones a lo largo de 96 semanas: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V y L90M.

En los ensayos pediátricos APV20003 y APV29005, 77 pacientes que fueron previamente tratados con IP recibieron un régimen a base de fosamprenavir/ritonavir y 43 pacientes presentaron fracaso virológico definido por protocolo a lo largo de 48 semanas en el ensayo APV29005 y hasta 108 semanas en el ensayo APV20003. En virus aislados de 1 paciente en el ensayo APV29005 y de 6 pacientes en el ensayo APV20003 se observó la aparición de mutaciones en la proteasa asociada a APV o al tratamiento previo. Los perfiles mutacionales fueron similares a los descritos en los pacientes adultos tratados con fosamprenavir/ritonavir que habían recibido tratamiento previo con IPs.

### **Actividad antiviral de acuerdo con resistencia genotípica / fenotípica**

#### Prueba de resistencia genotípica

Los sistemas de interpretación genotípica pueden utilizarse para estimar la actividad de amprenavir / ritonavir o fosamprenavir / ritonavir en pacientes con resistencias aisladas a IPs. El algoritmo vigente (Julio 2006) ANRS AC-11 para fosamprenavir / ritonavir define resistencia como la presencia de las mutaciones V32I+I47A/V ó I50V o al menos cuatro de entre las siguientes mutaciones: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V y L90M y se asocia con aumento de la resistencia fenotípica a fosamprenavir con ritonavir, así como con una reducción de la probabilidad de respuesta virológica (resistencia). Las conclusiones respecto a la importancia de mutaciones particulares o patrones mutacionales están sujetas a cambios en función de los datos adicionales, y se recomienda que siempre se consulten los sistemas de interpretación vigentes para analizar los resultados de la prueba de resistencia.

#### Prueba de resistencia fenotípica

Los sistemas de interpretación fenotípica validados clínicamente pueden utilizarse, en asociación con datos genotípicos, para estimar la actividad de amprenavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir en pacientes con aislados resistentes a IPs. Las compañías de diagnóstico de prueba de resistencia han desarrollado límites fenotípicos clínicos para FPV/RTV que pueden utilizarse para interpretar los resultados de las pruebas de resistencia.

## Experiencia clínica

La experiencia clínica con fosamprenavir potenciado con ritonavir se basa fundamentalmente en dos estudios abiertos. Un estudio en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (estudio ESS100732) y un estudio en pacientes previamente tratados con antirretrovirales (estudio APV30003). En ambos estudios se comparó fosamprenavir/ritonavir frente a lopinavir / ritonavir.

### Pacientes adultos no tratados previamente con antirretrovirales

En un estudio abierto aleatorizado, (ESS100732 - KLEAN) en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales, fosamprenavir (700 mg) coadministrado con dosis bajas de ritonavir (100 mg) administrado dos veces al día, incluyendo comprimidos de combinación a dosis fijas de abacavir / lamivudina (600 mg / 300 mg) una vez al día mostró eficacia comparable durante 48 semanas a lopinavir / ritonavir (400 mg /100 mg) administrado dos veces al día en combinación con abacavir / lamivudina (600 mg / 300 mg una vez al día).

Se demostró la no inferioridad entre fosamprenavir coadministrado con ritonavir y lopinavir / ritonavir en base a la proporción de pacientes que alcanzaron niveles plasmáticos de ARN VIH-1 < de 400 copias/ml a las 48 semanas (objetivo primario). En el análisis del tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica (TLOVR) para la población ITT(E), la proporción de pacientes que alcanzaron <400 copias/ml fue de un 73% (315 / 434) en el grupo de fosamprenavir con ritonavir comparado con un 71% (317 / 444) de pacientes que recibieron lopinavir / ritonavir, con un intervalo de confianza del 95% de la diferencia de [-4,84%; 7,05%].

Los resultados de eficacia por subgrupos se describen en la tabla de abajo.

**Tabla 1 Resultados de eficacia en la semana 48 en ESS100732 (pacientes no tratados previamente con antirretrovirales)**

	<b>FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 434)</b>	<b>LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=444)</b>
<b>Población ITT-E Análisis TLOVR</b>	Proporción con ARN del VIH-1 < 400 copias/ml	
<b>Todos los pacientes</b>	72,5 %	71,4%
<b>ARN del VIH-1 basal &lt; 100.000 copias/ml</b>	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
<b>ARN del VIH-1 basal ≥ 100.000 copias/ml</b>	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Proporción con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	
<b>Todos los pacientes</b>	66%	65%
<b>ARN del VIH-1 basal &lt; 100.000 copias/ml</b>	67% (n=197)	64% (n=209)
<b>ARN del VIH-1 basal ≥ 100.000 copias/ml</b>	65% (n=237)	66% (n=235)
	Mediana de cambio en las células CD4 (cels/μl) respecto al valor basal	

<b>Análisis observado ITT-E</b>	176 (n=323)	191 (n=336)
---------------------------------	-------------	-------------

Tras la finalización de la semana 48 de tratamiento, se ofreció a pacientes de Europa y Canadá la posibilidad de participar en una ampliación del estudio hasta la semana 144 manteniendo su pauta de tratamiento como en la aleatorización original. Sólo el 22% de la población original del estudio KLEAN estaba inscrito en la ampliación del estudio.

Los resultados de eficacia se describen en la tabla de abajo.

**Tabla 2 Resultados de eficacia en las semanas 96 y 144 en la extensión del estudio ESS100732 (pacientes no tratados previamente con antirretrovirales)**

	<b>FPV/RTV 700 mg/100 mg BID (n= 105)</b>	<b>LPV/RTV 400 mg/100 mg BID (n=91)</b>
<b>Población ITT (Ext) Análisis TLOVR</b>	Proporción con ARN del VIH-1 < 400 copias/ml	
<b>Semana 96</b>	93%	87%
<b>Semana 144</b>	83%	70%
	Proporción con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	
<b>Semana 96</b>	85%	75%
<b>Semana 144</b>	73%	60%
<b>Análisis observado ITT (Ext)</b>	Mediana de cambio en las células CD4 (cels/μl) respecto al valor basal	
<b>Semana 96</b>	292 (n=100)	286 (n=84)
<b>Semana 144</b>	300 (n=87)	335 (n=66)

#### Pacientes adultos previamente tratados con antirretrovirales

En un estudio abierto aleatorizado (APV30003) en pacientes tratados previamente con un inhibidor de la proteasa con fracaso virológico (menor o igual a dos IP), la combinación fosamprenavir con ritonavir (700 / 100 mg dos veces al día o 1.400 / 200 mg una vez al día) no demostró no-inferioridad frente a lopinavir / ritonavir con respecto a la supresión de virus tal como se determinó por la media del área bajo la curva menos el estado basal (AAUCMB) de ARN plasmático del VIH durante 48 semanas (variable principal). Los resultados fueron favorables para la rama de lopinavir / ritonavir, tal y como se detalla a continuación.

En todos los pacientes en este estudio había fracasado el tratamiento con un régimen mediante un inhibidor de la proteasa (definido como ARN del VIH-1 en plasma que nunca estuvo por debajo de las 1.000 copias/ml después de al menos 12 semanas consecutivas de terapia o supresión inicial del ARN del VIH-1 que posteriormente saltó a  $\geq 1.000$  copias/ml). Sin embargo, sólo el 65 % de los pacientes tenía un régimen basado en IP al entrar al estudio

La población reclutada constaba principalmente de pacientes tratados previamente con antirretrovirales de forma moderada. La mediana de duración de la exposición previa a los INTI fue de 257 semanas en pacientes que recibieron fosamprenavir con ritonavir dos veces al día (79 % con  $\geq 3$  INTI previamente) y 210 semanas en pacientes que recibieron lopinavir/ritonavir (64 % con  $\geq 3$  INTI previamente). La mediana de duración de la exposición previa a los inhibidores de la proteasa fue de 149 semanas en pacientes que recibieron fosamprenavir con ritonavir dos veces al día (49 % recibió  $\geq 2$  IP previamente) y 130 semanas en pacientes que recibieron lopinavir/ritonavir (40 % recibió  $\geq 2$  IP previamente).

En las tablas siguientes se describe la media de las AAUCMB ( $\log_{10}$  c/ml) en la población ITT (E) (análisis observado) a las 48 semanas (variable principal), así como otros resultados de eficacia por subgrupos:

**Tabla 3 Resultados de eficacia en la semana 48 en APV30003, población ITT (E) (en pacientes previamente tratados con antirretrovirales)**

	<b>FPV/RTV BID (N=107)</b>	<b>LPV/RTV BID (N=103)</b>
<b>Análisis observado AAUCMB</b>	Media (n)	Media (n)
<b>Todos los pacientes</b>	-1,53 (105)	-1,76 (103)
<b>1.000 – 10.000 copias/ml</b>	-1,53 (41)	-1,43 (43)
<b>&gt;10.000 – 100.000 copias/ml</b>	-1,59 (45)	-1,81 (46)
<b>&gt;100.000 copias/ml</b>	-1,38 (19)	-2,61 (14)
<b>FPV/RTV BID vs LPV/RTV BID</b>	Dif. Media AAUCMB (97,5% IC)	
<b>Todos los pacientes</b>	0,244 (-0,047; 0,536)	
<b>1.000 – 10.000 copias/ml</b>	-0,104 (-0,550; 0,342)	
<b>&gt;10.000 – 100.000 copias/ml</b>	0,216 (-0,213; 0,664)	
<b>&gt;100.000 copias/ml</b>	1,232 (0,512; 1,952)	
<b>Análisis observado AAUCMB</b>	Media (n)	Media (n)
<b>Todos los pacientes</b>	-1,53 (105)	-1,76 (103)
<b>Recuento CD4 &lt;50</b>	-1,28 (7)	-2,45 (8)
<b><math>\geq 50</math></b>	-1,55 (98)	-1,70 (95)
<b>&lt;200</b>	-1,68 (32)	-2,07 (38)
<b><math>\geq 200</math></b>	-1,46 (73)	-1,58 (65)
<b>PSG en TBO1 0</b>	-1,42 (8)	-1,91 (4)
<b>1</b>	-1,30 (35)	-1,59 (23)

$\geq 2$	-1,68 (62)	-1,80 (76)
<b>Todos los pacientes, Análisis<sup>2</sup> RD=F</b>	n (%)	n (%)
<b>(%) Pacientes con ARN del VIH-1 plasmático &lt;50 copias/ml</b>	49 (46%)	52 (50%)
<b>(%) Pacientes con ARN del VIH-1 plasmático &lt;400 copias/ml</b>	62 (58%)	63 (61%)
<b>Pacientes con un cambio basal en ARN del VIH-1 plasmático &gt; 1 log<sub>10</sub></b>	62 (58%)	71 (69%)
<b>Cambio en las células CD4 desde los valores basales (cels/<math>\mu</math>l)</b>	Mediana (n)	Mediana (n)
<b>Todos los pacientes</b>	81 (79)	91 (85)

Clave: <sup>1</sup>PSG en TBO: puntuación de sensibilidad genotípica en el tratamiento de base optimizado. PSG se obtienen a partir de las guías ANRS de 2007. <sup>2</sup>Análisis ITT (Rebote o Abandono = Fallo) es equivalente a TLOVR. FPV / RTV BID - Fosamprenavir con ritonavir dos veces al día, LPV / RTV BID - Lopinavir / ritonavir dos veces al día.

**Tabla 4 AAUCMB en la semana 48 por puntuación de sensibilidad genotípica en el TBO y la resistencia basal para FPV / RTV**

	Semana 48 AAUCMB		
	(n)		
<b>Puntuación de sensibilidad genotípica en TBO</b>	<b>Todos los pacientes</b>	<b>Sensibles a FPV / RTV &lt;4 mutaciones de la puntuación</b>	<b>Resistentes a FPV/RTV <math>\geq 4</math> mutaciones de la puntuación</b>
<b>0</b>	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
<b>1</b>	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
<b><math>\geq 2</math></b>	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
<b>Todos los pacientes</b>	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Como se muestra en la tabla anterior, sólo había 16 pacientes portadores basalmente de virus con la resistencia a la FPV / RTV de acuerdo con la puntuación de ANRS. Los datos de este pequeño número analizados por subgrupos según PSG deben interpretarse con cautela.

No hay datos suficientes para recomendar el uso de fosamprenavir con ritonavir en pacientes altamente pretratados.

#### Adolescentes y niños mayores de 6 años

Se ha evaluado la administración de fosamprenavir en comprimidos y suspensión oral con ritonavir en combinación con INTI en niños y adolescentes que hubieran tenido un tratamiento previo con inhibidores de la proteasa y en niños y adolescentes no tratados previamente. El beneficio en este grupo de edad se ha evidenciado mayoritariamente en el ensayo clínico APV29005 un ensayo clínico de 48 semanas de duración, abierto, en el que se evalúan los perfiles farmacocinéticos, la seguridad y

la actividad antiviral de fosamprenavir con ritonavir administrado dos veces al día a pacientes entre 2 y 18 años, tratados y no tratados previamente con inhibidores de la proteasa del VIH-1. A continuación se incluyen los resultados obtenidos durante 48 semanas de tratamiento.

APV29005 incluyó 30 pacientes entre 6 y 11 años (la mayoría tratados con fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg dos veces al día o con el régimen de comprimidos de adultos), y 40 pacientes de 12 a 18 años (la mayor parte fueron tratados con el régimen de comprimidos de adultos).

**Tabla 5. Características basales y resultados de eficacia en la semana 48 en APV29005, población ITT(E)**

	Pacientes con una edad comprendida entre 6 y 11 años N=30	Pacientes con una edad comprendida entre 12 y 18 años N=40
<b>Características basales</b>		
Estatus TAR/IP, n (%)		
No tratados previamente con TAR	2 (7)	14 (35)
Previamente tratados con TAR, no tratados previamente con IP	8 (27)	12 (30)
Previamente tratados con IP	20 (67)	14 (35)
Mediana de duración previa a la exposición de TAR, semanas		
INTI	386	409
IP	253	209
Mediana plasmática ARN VIH-1 log <sub>10</sub> copias/ml	4,6 (n=29)	4,7
>100.000 copias/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Mediana CD4 células/μl	470	250
recuento CD4 < 350 células/μl, n (%)	10 (33)	27 (68)
<b>Resultados de eficacia</b>		
Pacientes con ARN VIH-1 plasmático <400 copias/ml, análisis Snapshot	16 (53%)	25 (63%)
Mediana de cambio desde el inicio, en células CD4 (células/μl), observada en el análisis	210 (n=21)	140 (n=35)

Estos datos están corroborados por el ensayo de apoyo APV20003; en el que, sin embargo, se utilizó un régimen de dosificación diferente al del ensayo APV29005.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras su administración por vía oral, fosamprenavir es hidrolizado, rápidamente y casi por completo a amprenavir y fosfato inorgánico antes de alcanzar la circulación sistémica. La conversión de fosamprenavir en amprenavir parece tener lugar principalmente en el epitelio intestinal.

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de amprenavir tras la administración conjunta de Telzir con ritonavir, en adultos sanos y en pacientes infectados por el VIH, y no se han observado diferencias sustanciales entre estos dos grupos.

Las formulaciones de Telzir en comprimidos y suspensión oral, administradas ambas en ayunas, proporcionaron valores equivalentes del AUC<sub>∞</sub> de amprenavir en plasma, y la suspensión oral de Telzir proporcionó una C<sub>máx</sub> de amprenavir en plasma un 14 % mayor que la obtenida con el comprimido. Sin embargo, no pudo demostrarse que hubiera bioequivalencia cuando la suspensión oral se administró con alimentos. Por consiguiente, en pacientes adultos la suspensión oral de Telzir debe tomarse **sin** alimentos y con el estómago vacío (ver sección 4.2).

## Absorción

Después de administrar una dosis única de fosamprenavir, las concentraciones plasmáticas máximas de amprenavir se observaron a las 2 horas aproximadamente tras la administración. Los valores del AUC de fosamprenavir son, en general, menos de un 1 % respecto de los observados para amprenavir. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de fosamprenavir en humanos.

Tras la administración por vía oral de dosis múltiples equivalentes de fosamprenavir y amprenavir, se observaron valores de AUC de amprenavir comparables; sin embargo, los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  fueron aproximadamente un 30 % más bajos y los valores de  $C_{m\acute{i}n}$  aproximadamente un 28 % más altos con fosamprenavir.

La administración conjunta de ritonavir y fosamprenavir aumenta el AUC plasmática de amprenavir aproximadamente 2 veces y la  $C_{t,ss}$  plasmática de 4 a 6 veces, en comparación con los valores que se obtienen cuando fosamprenavir se administra solo.

Tras la administración oral de dosis múltiples de 700 mg de fosamprenavir con 100 mg de ritonavir dos veces al día, amprenavir fue rápidamente absorbido con una media geométrica (IC del 95 %) de la concentración plasmática máxima en fase de equilibrio de amprenavir ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de 6,08 (5,38-6,86)  $\mu\text{g/ml}$  que tuvo lugar aproximadamente 1,5 (0,75-5,0) horas después de la administración ( $t_{m\acute{a}x}$ ). La concentración plasmática mínima ( $C_{m\acute{i}n}$ ) media en estado de equilibrio de amprenavir fue de 2,12 (1,77-2,54)  $\mu\text{g/ml}$  y el  $\text{AUC}_{0-\text{tau}}$  fue de 39,6 (34,5-45,3)  $\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$ .

La administración de la formulación en suspensión oral de fosamprenavir con una comida rica en grasa (967 kcal, 67 gramos de grasa, 33 gramos de proteína, 58 gramos de hidratos de carbono) redujo el  $\text{AUC}_{0-\infty}$  de amprenavir en plasma en un 28% aproximadamente y la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 46% y retrasó la  $T_{m\acute{a}x}$  en 0,72 horas. En pacientes adultos la suspensión oral de fosamprenavir **debe** tomarse **sin** alimentos y con el estómago vacío. En niños y adolescentes la suspensión oral de fosamprenavir **debe** tomarse **con** alimentos. Por tanto, las recomendaciones de dosis en este grupo de pacientes tienen en cuenta el efecto de los alimentos observado (ver sección 4.2).

La administración de amprenavir con zumo de pomelo no se ha relacionado con cambios clínicamente significativos en la farmacocinética plasmática de amprenavir.

## Distribución

El volumen de distribución aparente de amprenavir tras la administración de Telzir es aproximadamente 430 litros (6 l/kg asumiendo un peso corporal de 70 kg), lo cual es indicativo de un volumen de distribución, con una libre penetración de amprenavir en los tejidos fuera de la circulación sistémica. Este valor disminuye un 40 % aproximadamente cuando Telzir se administra con ritonavir, muy probablemente debido al aumento de la biodisponibilidad de amprenavir.

En estudios *in vitro*, la unión a proteínas plasmáticas de amprenavir es aproximadamente del 90 %. El amprenavir se une a la glicoproteína ácida alfa 1 (GAA) y a la albúmina, pero con mayor afinidad por la GAA. Se ha demostrado que las concentraciones de GAA disminuyen durante el curso del tratamiento antirretroviral. Este cambio disminuirá la concentración total de principio activo en plasma, aunque es probable que la cantidad de amprenavir sin unir, que es la fracción activa, permanezca inalterada.

La penetración de fosamprenavir en el líquido cefalorraquídeo es despreciable, en humanos. Amprenavir parece penetrar en el semen, siendo las concentraciones en semen más bajas que las concentraciones plasmáticas.

## Biotransformación

Fosamprenavir es rápida y casi completamente hidrolizado en amprenavir y fosfato inorgánico ya que se absorbe en el epitelio intestinal cuando se administra por vía oral. El amprenavir se metaboliza

principalmente en el hígado, excretándose menos del 1 % inalterado en la orina. La principal vía metabólica tiene lugar mediante la enzima CYP3A4 del citocromo P450. El ritonavir inhibe el metabolismo de amprenavir vía inhibición de la CYP3A4, dando lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de amprenavir. Además, el amprenavir es un inhibidor de la CYP3A4, aunque en menor grado que el ritonavir. Por consiguiente, los medicamentos que son inductores, inhibidores o sustratos de la CYP3A4 deben utilizarse con precaución cuando se administren concurrentemente con Telzir más ritonavir (ver secciones 4.3 y 4.5).

### Eliminación

Tras la administración de Telzir, la semivida de amprenavir es de 7,7 horas. Cuando Telzir se administra junto con ritonavir, la semivida de amprenavir aumenta a 15 – 23 horas.

La principal vía de eliminación de amprenavir es el metabolismo hepático, excretándose menos del 1 % inalterado en la orina y sin detectarse amprenavir en heces. Tras la administración de una dosis de amprenavir aproximadamente el 14 % de los metabolitos aparecen en orina y en torno a un 75 % en las heces.

### Poblaciones especiales

#### Población pediátrica

En un ensayo clínico cuyo objetivo era evaluar la farmacocinética de fosamprenavir en pacientes pediátricos, ocho pacientes entre 12 y 18 años recibieron la dosis estándar en adultos, es decir, 700 mg de fosamprenavir comprimidos dos veces al día (con 100 mg de ritonavir dos veces al día). Los pacientes entre 12 y 18 años mostraron unos valores plasmáticos de AUC (0-24) de amprenavir,  $C_{max}$  y  $C_{min}$  fueron respectivamente un 20% , un 23% y un 20% menores que los obtenidos en una población adulta histórica con el régimen fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día. Los niños entre 6 y 11 años (n=9) que recibieron fosamprenavir/ritonavir 18/3 mg/kg dos veces al día mostraron unos valores de AUC (0-24) un 26% mayor y de  $C_{max}$  y  $C_{min}$  similares, en comparación con los valores obtenidos en una población adulta histórica que había recibido el régimen fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día.

El ensayo APV20002 es un ensayo abierto, Fase II de 48 semanas, diseñado para evaluar la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y actividad antiviral de fosamprenavir con y sin ritonavir en pacientes pediátricos de 4 semanas a < 2 años. Los resultados obtenidos en un subgrupo de cinco pacientes pediátricos de 6 a < 24 meses a los que se les administró fosamprenavir/ritonavir 45/7 mg/kg dos veces al día, mostró que a pesar de que este régimen posológico supone un incremento de aproximadamente 5 veces las dosis de fosamprenavir/ritonavir calculadas en función del peso corporal (mg/kg), los valores plasmáticos de AUC (0- $\tau$ ) de amprenavir,  $C_{max}$  y  $C_{\tau}$  fueron respectivamente un 48%, un 26% y un 29 % menores que los obtenidos en una población adulta histórica con el régimen fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día. No se pueden hacer recomendaciones de dosis en niños menores de 2 años y no se recomienda el uso de Telzir/ritonavir en esta población de pacientes (ver sección 4.2).

#### Pacientes de edad avanzada

No se ha estudiado la farmacocinética de fosamprenavir en combinación con ritonavir en pacientes mayores de 65 años.

#### Insuficiencia renal

No se han estudiado específicamente los pacientes con insuficiencia renal. Menos del 1 % de la dosis terapéutica de amprenavir se excreta inalterada en orina. El aclaramiento renal de ritonavir es también despreciable; por consiguiente, la influencia de la insuficiencia renal sobre la eliminación de amprenavir y ritonavir debería ser mínima.

## Insuficiencia hepática

En humanos, fosamprenavir se convierte en amprenavir. La principal vía de eliminación de amprenavir y ritonavir es el metabolismo hepático.

La farmacocinética de amprenavir en plasma se evaluó en un ensayo de dosis repetidas de 14 días de duración, en el que se comparó la administración de fosamprenavir con ritonavir en pacientes adultos infectados por el VIH-1, con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, frente a un grupo control de pacientes con función hepática normal.

En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh: 5-6) tras la administración de 700 mg de fosamprenavir dos veces al día con una dosis de 100 mg de ritonavir administrada únicamente una vez al día, se observaron unos valores de  $C_{max}$  de amprenavir en plasma ligeramente superiores (17%), valores de  $AUC_{(0-12)}$  de amprenavir en plasma ligeramente superiores (22%), valores similares de  $C_{12h}$  de amprenavir total en plasma y valores plasmáticos de  $C_{12h}$  de amprenavir libre aproximadamente un 117% más elevados, en comparación con los datos en pacientes con función hepática normal que reciben la dosis estándar de fosamprenavir/ritonavir de 700 mg /100 mg dos veces al día.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child Pugh: 7-9), tras la administración de una dosis reducida de 450 mg de fosamprenavir dos veces al día con una dosis de 100 mg de ritonavir administrada únicamente una vez al día, es previsible que se obtengan valores similares de  $C_{max}$  y  $AUC_{(0-12)}$  de amprenavir en plasma, pero valores de  $C_{12h}$  de amprenavir total en plasma aproximadamente un 35% más bajos y unos valores de  $C_{12h}$  de amprenavir libre aproximadamente un 88% más elevados, en comparación con los datos en pacientes con función hepática normal que reciben la dosis estándar de fosamprenavir/ritonavir de 700 mg/ 100 mg dos veces al día. Las exposiciones previstas se basan en la extrapolación de los datos observados tras la administración de 300 mg de fosamprenavir dos veces al día con 100 mg de ritonavir una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

En pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh : 10-13), una dosis reducida de 300 mg de fosamprenavir dos veces al día, en combinación con 100 mg de ritonavir a una frecuencia posológica inferior de una vez al día, proporciona una reducción del 19% de la  $C_{max}$  plasmática de amprenavir, del 23% del  $AUC_{(0-12)}$ , y del 38% en los valores de  $C_{12h}$ , manteniéndose similares los valores de  $C_{12h}$  de amprenavir plasmático no unido a proteínas, en comparación con los alcanzados en pacientes con la función hepática normal, que reciben la dosis estándar de fosamprenavir con ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día. A pesar de reducir la frecuencia posológica de ritonavir, los pacientes con insuficiencia hepática grave tuvieron un incremento de la  $C_{max}$  de ritonavir del 64%, del 40% en el  $AUC_{(0-24)}$  de ritonavir y del 38% de la  $C_{12h}$  de ritonavir, respecto a las alcanzadas en pacientes con función hepática normal, que reciben la dosis estándar de fosamprenavir con ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día.

Fosamprenavir con ritonavir fue en general bien tolerado en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave y el perfil de acontecimientos adversos y los resultados de las pruebas analíticas fueron similares a los obtenidos en ensayos previos realizados en pacientes infectados por el VIH-1 con función hepática normal.

## Embarazo

Se estudió la farmacocinética de amprenavir (APV) en mujeres embarazadas que recibieron FPV/RTV 700/100 mg dos veces al día durante el segundo trimestre (n = 6) o tercer trimestre (n = 9) y posparto. La exposición a APV fue un 25-35% menor durante el embarazo. La media geométrica de APV (IC del 95%) y los valores de  $C_{tau}$  fueron 1,31 (0,97-1,77), 1,34 (0,95-1,89) y 2,03 (1,46-2,83)  $\mu\text{g/ml}$  para el segundo trimestre, el tercer trimestre y el posparto, respectivamente, y dentro del rango de valores en pacientes no embarazadas con la misma pauta que contiene FPV/RTV.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad fue similar a la de amprenavir y tuvo lugar cuando los niveles de exposición plasmática de amprenavir estaban por debajo de la exposición en humanos, después de un tratamiento con fosamprenavir en combinación con ritonavir a la dosis recomendada.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en ratas y perros adultos, la administración de fosamprenavir produjo trastornos gastrointestinales (salivación, vómitos y heces entre blandas y líquidas) y alteraciones hepáticas (aumento en el peso del hígado, aumento de la actividad de las enzimas hepáticas en suero y cambios microscópicos, incluyendo necrosis del hepatocito). En los estudios llevados a cabo en animales jóvenes, no se ha observado un agravamiento de la toxicidad en comparación con los animales adultos, sin embargo, los datos indicaron una relación dosis-respuesta más pronunciada.

En estudios de toxicidad para la reproducción con fosamprenavir en ratas, la fertilidad en machos no se vio afectada. En hembras, a la dosis alta, hubo una reducción en el peso del útero grávido (del 0 a 16%) probablemente debido a una reducción en el número de cuerpos lúteos ováricos e implantaciones. En ratas y conejas preñadas no aparecieron efectos importantes sobre el desarrollo del embrión y del feto. No obstante, el número de abortos aumentó. En conejas, la exposición sistémica con la dosis más alta fue solamente 0,3 veces la exposición en humanos con la dosis clínica máxima y, por tanto no se ha determinado totalmente la toxicidad de fosamprenavir en el desarrollo. En ratas expuestas a fosamprenavir antes y después del nacimiento, se alteró el desarrollo funcional y físico y se redujo el crecimiento de las crías. Disminuyó la supervivencia de las crías. Además, se observó un descenso del número de sitios de implantación por camada y una prolongación de la gestación cuando las crías se aparearon tras alcanzar la madurez.

Fosamprenavir no fue mutagénico ni genotóxico en una batería estándar de ensayos *in vivo* e *in vitro*. En estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados con fosamprenavir en ratones, y ratas, hubo un incremento de adenomas y carcinomas hepatocelulares en ratones con niveles de exposición equivalentes a 0,1-0,3 veces los correspondientes en humanos cuando se administra 700 mg de fosamprenavir más 100 mg de ritonavir dos veces al día, e incremento de adenomas hepatocelulares y de adenomas de las células foliculares tiroideas en ratas con niveles de exposición equivalentes a 0,3-0,6 veces los correspondientes a humanos cuando se administra 700 mg de fosamprenavir más 100 mg de ritonavir dos veces al día. La relevancia en humanos de los hallazgos hepatocelulares en roedores es incierta. Sin embargo, no hay evidencia en ensayos clínicos o en el uso post-comercialización que sugiera que estos hallazgos son clínicamente significativos. Estudios a dosis repetidas con fosamprenavir en ratas produjeron efectos concordantes con la inducción de enzimas hepáticas, lo que predispone a las ratas a neoplasias de tiroides. El desarrollo de tumores tiroideos se considera específico de la especie. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. En ratas sólo hubo un incremento de hiperplasia de células intersticiales en machos a unos niveles de exposición equivalentes a 0,5 veces las correspondientes en humanos y un incremento de adenocarcinoma uterino endometrial en hembras a un nivel de exposición equivalente a 1,1 veces la correspondiente en humanos. La incidencia de hallazgos endometriales fue ligeramente superior a la de los controles simultáneos, pero dentro de los límites generales para ratas hembras. La relevancia de adenocarcinomas uterinos endometriales en humanos es incierta. Sin embargo, no hay evidencia en ensayos clínicos o en el uso post-comercialización que sugiera que estos hallazgos son clínicamente significativos.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Hipromelosa  
Sucralosa  
Propilenglicol  
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)

Parahidroxibenzoato de propilo (E216)  
Polisorbato 80  
Cloruro de calcio dihidrato  
Sabor artificial a uva  
Sabor a menta natural  
Agua purificada

## **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

## **6.3 Período de validez**

2 años.

Desechar transcurridos 28 días desde que se abrió por primera vez.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No congelar.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos de PEAD con cierre de polipropileno a prueba de niños que contienen 225 mililitros de suspensión oral.

El envase también incluye una jeringa-adaptador de polietileno y una jeringa de 10 ml para la dosificación oral, compuesta por un cilindro de polipropileno (con graduaciones en ml) y un émbolo de polietileno.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/282/002

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 12 Julio 2004

Fecha de la última renovación: 15 Mayo 2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Comprimidos recubiertos con película:

Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero (Burgos), España.

Suspensión oral:

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de as Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR DE LOS COMPRIMIDOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Telzir 700 mg comprimidos recubiertos con película  
Fosamprenavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto contiene 700 mg de fosamprenavir como fosamprenavir cálcico (equivalente a aproximadamente 600 mg de amprenavir)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/282/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

telzir 700 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO  
ETIQUETA DEL FRASCO DE LOS COMPRIMIDOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Telzir 700 mg comprimidos recubiertos con película  
Fosamprenavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto contiene 700 mg de fosamprenavir como fosamprenavir cálcico (equivalente a aproximadamente 600 mg de amprenavir)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/282/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Sólo aplicable al embalaje exterior

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR DE LA SUSPENSIÓN ORAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Telzir 50 mg/ml suspensión oral  
Fosamprenavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de suspensión oral contiene 50 mg de fosamprenavir en forma de fosamprenavir cálcico (equivalente a aproximadamente 43 mg de amprenavir)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este producto también contiene conservantes:  
parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216); para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Frasco conteniendo 225 ml de suspensión oral  
En el envase se incluye una jeringa graduada de 10 ml y un adaptador

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Agitar bien el frasco antes de utilizar

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Desechar transcurridos 28 días desde que se abrió por primera vez

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No congelar

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/282/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

telzir 50 mg/ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO DE LA SUSPENSIÓN ORAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Telzir 50 mg/ml suspensión oral  
Fosamprenavir

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml de suspensión oral contiene 50 mg de fosamprenavir en forma de fosamprenavir cálcico (equivalente a aproximadamente 43 mg de amprenavir)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Este producto también contiene conservantes:  
parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216); Para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

225 ml de suspensión oral

En el envase se incluye una jeringa graduada de 10 ml y un adaptador

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Agitar bien el frasco antes de utilizar

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Desechar transcurridos 28 días desde que se abrió por primera vez

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No congelar

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/04/282/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

Sólo aplicable al embalaje exterior

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: Información para el usuario

### Telzir 700 mg comprimidos recubiertos con película fosamprenavir

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- **Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.**

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Telzir y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Telzir
3. Cómo tomar Telzir
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Telzir
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Telzir y para qué se utiliza

**Telzir se utiliza para tratar la infección por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana).**

Telzir es un tipo de medicamento conocido como antirretroviral. Telzir se toma con dosis bajas de otro medicamento, ritonavir, el cual aumenta los niveles de Telzir en sangre. Telzir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales denominados *inhibidores de la proteasa*. La proteasa es una enzima producida por el VIH que permite al virus multiplicarse en los leucocitos en sangre (*células CD4*). Al impedir la actividad de la proteasa, Telzir paraliza la multiplicación del VIH y la infección de más células CD4.

Telzir administrado con dosis bajas de ritonavir se emplea en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (“tratamiento combinado”) en el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de más de 6 años infectados por el VIH.

El VIH puede hacerse resistente a los medicamentos anti-VIH. Para evitar que esto ocurra, y para frenar el empeoramiento de su enfermedad, es muy importante que continúe tomando todos los medicamentos tal y como su médico se los ha prescrito.

Telzir no evita el contagio por el VIH. La infección por el VIH se transmite por contacto sexual con personas infectadas, o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo por compartir agujas).

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Telzir

**Telzir se toma en combinación con dosis bajas de ritonavir y otros agentes antirretrovirales.** Por tanto, es importante que lea atentamente el prospecto proporcionado con este medicamento. Si tiene alguna pregunta adicional sobre ritonavir o los otros medicamentos prescritos, por favor consulte a su médico o farmacéutico.

#### No tome Telzir

- **si es alérgico** a fosamprenavir, amprenavir, a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o a ritonavir
- **si está tomando alguno de estos medicamentos:**

- alfuzosina (utilizado para tratar **un problema de próstata**)
- astemizol o terfenadina (utilizados frecuentemente para tratar los síntomas de la **alergia**; estos medicamentos pueden ser dispensados sin receta médica)
- pimozida (utilizada para tratar la **esquizofrenia**)
- quetiapina (utilizada para tratar la **esquizofrenia**, el **trastorno bipolar** y el **trastorno depresivo mayor**)
- lurasidona (utilizada para tratar la **esquizofrenia** y el **trastorno bipolar**)
- cisaprida (utilizada para tratar la **indigestión**)
- derivados de la ergotamina (utilizados para tratar el **dolor de cabeza**)
- rifampicina (utilizada para tratar la **tuberculosis**)
- amiodarona, quinidina, flecainida y propafenona (**medicamentos para el corazón**)
- bepridil (utilizado para tratar la **presión arterial elevada**)
- midazolam oral y triazolam oral (utilizados para tratar la **ansiedad**)
- productos que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- lovastatina, simvastatina (utilizados para disminuir los niveles de **colesterol**)
- sildenafil si se utiliza para tratar la **hipertensión arterial pulmonar** (una enfermedad que afecta a los vasos sanguíneos de los pulmones)
- paritaprevir (utilizado para tratar la infección por el virus de la hepatitis C).

→Informe a su médico si se encuentra en alguna de estas situaciones.

### Tenga especial cuidado con Telzir

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Telzir:

- **Si tiene alergia a los medicamentos que contienen sulfonamida**, ya que también puede ser alérgico a Telzir.
- **Si tiene una enfermedad hepática**. Su médico puede reducir las dosis que recibe de Telzir y ritonavir en función de la gravedad de su enfermedad hepática. Debe estar vigilado por su médico mientras toma Telzir. Si su enfermedad hepática empeora, puede ser necesario que deje de tomar Telzir durante un tiempo, o permanentemente. Los pacientes con hepatitis B o C tratados con un tratamiento combinado de antirretrovirales tienen un mayor riesgo de que sus problemas hepáticos se agraven.
- **Si tiene hemofilia**. Puede producirse un aumento del sangrado mientras toma inhibidores de la proteasa (como Telzir). Se desconoce el motivo. Puede necesitar factor VIII adicional para controlar la hemorragia.
- **Si tiene diabetes**. En algunos pacientes que reciben medicamentos antirretrovirales, incluyendo inhibidores de la proteasa, ha habido casos de aumento del azúcar en la sangre y empeoramiento de la diabetes.  
También algunos pacientes pueden desarrollar diabetes durante el tratamiento con estos medicamentos.
- Si está usando cualquier otro medicamento. Ver la sección “Otros medicamentos y Telzir”.

→Informe a su médico si se encuentra en alguna de estas situaciones. Mientras esté tomando este medicamento requerirá revisiones extra, incluyendo análisis sanguíneos.

Su médico le controlará sus niveles de glucosa en sangre antes y durante el tratamiento con Telzir.

### Esté alerta frente a síntomas importantes

Algunos pacientes que reciben medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros síntomas, que pueden ser graves.

Estos pueden ser:

- Reaparición de infecciones anteriores
- Cambios en su silueta corporal
- Problemas con sus huesos.

Es importante que conozca los signos y síntomas que pueden aparecer mientras toma Telzir.

**Por favor, lea la información sobre “Otros efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH” en la sección 4 de este prospecto.** Si tiene alguna pregunta sobre esta información o las recomendaciones dadas:

→Consulte con su médico.

### **Puede sufrir erupciones en la piel**

Sin embargo, si le aparecen erupciones en la piel puede continuar tomando Telzir. Se le puede tratar con antihistamínicos. Raramente la erupción cutánea es intensa y grave (*síndrome de Stevens Johnson*). Si esto ocurre, se debe suspender el tratamiento con Telzir inmediatamente y nunca debe volver a tomarlo.

### **Otros medicamentos y Telzir**

**Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento**, incluso medicamentos a base de plantas o aquellos adquiridos sin receta médica. Su médico decidirá si estos medicamentos son adecuados para que usted los tome con Telzir y ritonavir. Esto es **muy importante**, dado que la toma de ciertos tipos de medicamentos al mismo tiempo que Telzir y ritonavir puede potenciar o debilitar el efecto de otros medicamentos. Esto puede, en algunos casos, provocar situaciones graves.

**Existen algunos medicamentos que no se deben tomar junto con Telzir.** Debe revisar la lista de medicamentos del epígrafe “No tome Telzir” al comienzo de la sección 2 de este prospecto.

### **No se recomienda utilizar los siguientes medicamentos con Telzir/ritonavir:**

- dosis de ketaconazol e itraconazol superiores a 200 mg por día (utilizados para el tratamiento de **infecciones por hongos**)
- dosis de rifabutina superiores a 150 mg en días alternos (un **antibiótico**)
- lidocaína en inyección
- halofantrina (utilizada en el tratamiento de la **malaria**)
- sildenafil, vardenafil o tadalafilo (utilizados en el tratamiento de la **disfunción eréctil**)
- dosis de atorvastatina superiores a 20 mg al día (utilizadas para disminuir los niveles de **colesterol**)
- propionato de fluticasona y medicamentos similares para el tratamiento del **asma**, a menos que se considere esencial. En este caso se requiere una estrecha vigilancia
- combinación lopinavir/ritonavir (utilizada para tratar la **infección por el VIH**)
- raltegravir (utilizado para tratar la **infección por el VIH**)
- simeprevir, daclatasvir (utilizados para tratar la **infección por el virus de la hepatitis C**)
- maraviroc (utilizado para tratar la **infección por el VIH**).

### **Requerirá una estrecha vigilancia si usted está tomando los siguientes medicamentos junto con Telzir/ritonavir:**

- atorvastatina hasta 20 mg al día (utilizada para disminuir los niveles de **colesterol**)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (utilizados en el tratamiento de la **epilepsia**)
- ciclosporina, rapamicina, tacrolimus (utilizados para reducir la actividad del **sistema inmunitario**)
- dolutegravir (utilizado para tratar la **infección por el VIH**)
- desipramina, nortriptilina, paroxetina y medicamentos similares (utilizados en el tratamiento de la **depresión**)
- warfarina y otros medicamentos que **evitan la coagulación sanguínea**
- midazolam inyectable (utilizado en el tratamiento de la **ansiedad**)
- claritromicina, eritromicina (un **antibiótico**)
- metadona (un **sustituto de la heroína**)
- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastina y everolimus (utilizados para tratar **distintos tipos de cáncer**).

### **Puede que sea necesario cambiar su dosis de Telzir si está tomando**

- etravirina (utilizada para tratar la **infección por el VIH**).

### **Contracepción hormonal**

Tomar Telzir y ritonavir mientras se toma la píldora anticonceptiva puede dañar su hígado y puede hacer que el anticonceptivo no funcione adecuadamente.

→ **Use un método anticonceptivo alternativo no hormonal como el preservativo.**

No se han realizado estudios sobre el uso de Telzir/ritonavir con otras terapias hormonales, tales como la terapia hormonal sustitutiva (THS).

### **Embarazo**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada:

→ **Consulte a su médico o farmacéutico** antes de utilizar este medicamento.

### **Lactancia**

**No se recomienda** que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna. Se desconoce si los componentes de Telzir pueden pasar a la leche materna. Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, **debe consultar con su médico lo antes posible.**

### **Conducción y uso de máquinas**

Telzir puede hacerle sentirse mareado y causar otros efectos que disminuyan su atención.

→ **No conduzca ni maneje máquinas o herramienta alguna**, a menos que se sienta bien.

### **Mantenga un contacto regular con su médico**

Telzir le ayuda a controlar su enfermedad, pero no cura la infección por el VIH. Debe continuar tomándolo cada día para evitar que su enfermedad empeore. Aun así puede desarrollar otras infecciones y enfermedades asociadas a la infección por el VIH.

→ **Mantenga el contacto con su médico y no deje de tomar Telzir** sin su recomendación.

### **Telzir contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo tomar Telzir**

**Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.** Es muy importante que tome la dosis diaria **completa** de Telzir y ritonavir tal y como le ha prescrito su médico. **No tome más** de la dosis recomendada. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

**Trague los comprimidos enteros con agua u otra bebida.** Los comprimidos de Telzir se pueden tomar con o sin alimentos. Telzir también está disponible en forma líquida (suspensión oral) para pacientes que son incapaces de tragar los comprimidos. (Lea el prospecto de Telzir suspensión oral para conocer las recomendaciones sobre cómo tomarlo con o sin comida).

### **Adultos**

La dosis recomendada es de **un comprimido de Telzir 700 mg dos veces al día** con 100 mg de ritonavir dos veces al día.

### **Niños mayores de 6 años y un peso de al menos 39 kg**

Los niños incluidos en este grupo pueden tomar la dosis que toman los adultos de **un comprimido de Telzir 700 mg dos veces al día** junto con 100 mg de ritonavir dos veces al día, siempre y cuando puedan tragar los comprimidos enteros.

### **Niños mayores de 6 años y un peso menor de 39 kg**

Use la suspensión oral de Telzir.

### **Adultos con enfermedad hepática**

Si padece una enfermedad hepática leve, la dosis es de **un comprimido de Telzir (700 mg) dos veces al día** junto con 100 mg de ritonavir **sólo una vez al día**. Si padece una enfermedad hepática moderada o grave debe reducirse la dosis de Telzir. Este ajuste en la dosis no puede realizarse con los comprimidos de Telzir, por lo que debe usar la suspensión oral de Telzir.

### **Si toma más Telzir del que debe**

Si toma más cantidad de Telzir de la dosis prescrita por su médico:

→**Consulte con su médico o farmacéutico inmediatamente.**

### **Si olvidó tomar Telzir**

Si olvidó tomar una dosis de Telzir, tómela tan pronto como lo recuerde y después continúe su tratamiento como hasta entonces. **No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**

### **No interrumpa el tratamiento con Telzir sin la recomendación de su médico**

Tome Telzir durante el tiempo que su médico se lo recomiende. No interrumpa el tratamiento a no ser que su médico se lo aconseje.

## **4. Posibles efectos adversos**

Durante el tratamiento frente al VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos frente al VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Al tratar una infección por el VIH, no siempre es posible precisar si algunos de los efectos adversos que aparecen son originados por Telzir, por otros medicamentos tomados al mismo tiempo o por la infección por el VIH. Por esta razón, es muy importante que **informe a su médico sobre cualquier cambio que se produzca en su salud.**

### **Efectos adversos muy frecuentes**

Pueden afectar a **más de 1 de cada 10 personas tratadas:**

- Diarrea.
- Aumento en los niveles de *colesterol* (un tipo de grasa en sangre).

### **Efectos adversos frecuentes**

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10 personas tratadas:**

- Aumento en los niveles de *triglicéridos* (un tipo de grasa en sangre).
- Malestar (*náuseas o vómitos*), dolor abdominal, heces sueltas.
- Erupciones cutáneas (*rojas, abultadas o con picor*) – si la erupción es grave puede ser necesario interrumpir el tratamiento.
- Dolor de cabeza, mareo.
- Cansancio.
- Aumento en las enzimas producidas por el hígado, llamadas *transaminasas*, aumento de una enzima producida por el páncreas llamada *lipasa*.
- Hormigueo o entumecimiento alrededor de los labios y boca.

### **Efectos adversos poco frecuentes**

Pueden afectar **hasta 1 de cada 100 personas tratadas:**

- Inflamación de la cara, labios y lengua (*angioedema*).

### **Efectos adversos raros**

Pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 personas tratadas**:

- Reacción cutánea grave o con riesgo para la vida (*síndrome de Stevens Johnson*).

### **Puede experimentar problemas musculares**

Se han comunicado casos de dolor muscular, aumento de la sensibilidad o debilidad en los músculos, en concreto con tratamientos antirretrovirales que incluyen inhibidores de la proteasa y análogos de nucleósido. En raras ocasiones estas alteraciones musculares han sido graves (*rabdomiólisis*). Si nota problemas musculares:

→**Informe a su médico.**

### **Los pacientes hemofílicos pueden sangrar más**

En pacientes con **hemofilia Tipo A y B**, se han observado aumentos de hemorragias mientras están siendo tratados con inhibidores de la proteasa. Si le ocurre esto:

→**Consulte inmediatamente a su médico.**

### **Si experimenta efectos adversos**

→ **Consulte a su médico o farmacéutico**, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### **Otros efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH**

#### **Reparación de infecciones anteriores**

Los pacientes con infección por el VIH avanzada (SIDA) tienen un sistema inmunitario debilitado y son más propensos a desarrollar infecciones graves (infecciones oportunistas). Cuando estos pacientes inician el tratamiento, puede ocurrir que infecciones anteriores se reagudicen, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas están probablemente causados porque el sistema inmunitario se hace más potente, de forma que empieza a luchar contra estas infecciones.

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

#### **Si tiene cualquier síntoma de infección o signo de inflamación mientras toma Telzir:**

→**Informe a su médico inmediatamente. No tome otros medicamentos para la infección sin consultar a su médico.**

#### **Puede padecer problemas en sus huesos**

Algunos pacientes en tratamiento antirretroviral combinado frente al VIH desarrollan *osteonecrosis*. En esta afección, partes del tejido óseo mueren debido al menor aporte de sangre a los huesos.

Los pacientes pueden ser más propensos a padecer esta afección:

- si han tomado un tratamiento combinado durante un largo tiempo
- si también están tomando medicamentos antiinflamatorios denominados corticoides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si padecen sobrepeso.

#### **Tenga especial precaución si observa:**

- **rigidez en las articulaciones**
- **dolor** (especialmente en cadera, rodilla u hombro)
- **dificultad de movimiento.**

Si detecta alguno de estos síntomas:

→**Informe a su médico.**

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de Telzir**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco.

Telzir no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición de Telzir**

- **El principio activo es fosamprenavir.** Cada comprimido contiene 700 mg de fosamprenavir como fosamprenavir cálcico (equivalente a aproximadamente 600 mg de amprenavir).
- Los demás componentes son: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona K30, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), triacetato de glicerol, óxido de hierro rojo (E172).

#### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Telzir se suministra en frascos de plástico que contienen 60 comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos tienen forma de cápsula, son biconvexos, de color rosa y están marcados con “GXLL7” en una cara.

Telzir está también disponible en forma de suspensión oral para aquellos pacientes que no pueden tragar los comprimidos.

#### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

##### **Responsable de la fabricación**

Glaxo Wellcome S.A.  
Avenida de Extremadura, 3  
09400 Aranda de Duero  
(Burgos)  
España

##### **Titular de la autorización de comercialización**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

**България**  
ViiV Healthcare BV  
Тел.: +359 80018205

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

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

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

**Eesti**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: +372 8002640

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

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

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

**Hrvatska**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: +385 800787089

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: +370 80000334

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

**Magyarország**  
ViiV Healthcare BV  
Tel.: +36 80088309

**Malta**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: +356 80065004

**Nederland**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Norge**  
GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

**Portugal**  
VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL,  
LDA.  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiv.fi.pt@viihealthcare.com

**România**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: +421 800500589

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: +357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +371 80205045

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospecto: Información para el usuario

### Telzir 50 mg/ml suspensión oral fosamprenavir

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- **Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.**

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Telzir y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Telzir
3. Cómo tomar Telzir
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Telzir
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Telzir y para qué se utiliza

**Telzir se utiliza para tratar la infección por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana).**

Telzir es un tipo de medicamento conocido como antirretroviral. Telzir se toma con dosis bajas de otro medicamento, ritonavir, el cual aumenta los niveles de Telzir en sangre. Telzir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales denominados *inhibidores de la proteasa*. La proteasa es una enzima producida por el VIH que permite al virus multiplicarse en los leucocitos en sangre (*células CD4*). Al impedir la actividad de la proteasa, Telzir paraliza la multiplicación del VIH y la infección de más células CD4.

Telzir administrado con dosis bajas de ritonavir se emplea en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (“tratamiento combinado”) en el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de más de 6 años infectados por el VIH.

El VIH puede hacerse resistente a los medicamentos anti-VIH. Para evitar que esto ocurra, y para frenar el empeoramiento de su enfermedad, es muy importante que continúe tomando todos los medicamentos tal y como su médico se los ha prescrito.

Telzir no evita el contagio por el VIH. La infección por el VIH se transmite por contacto sexual con personas infectadas, o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo por compartir agujas).

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Telzir

**Telzir se toma en combinación con dosis bajas de ritonavir y otros agentes antirretrovirales.** Por tanto, es importante que lea atentamente el prospecto proporcionado con este medicamento. Si tiene alguna pregunta adicional sobre ritonavir o los otros medicamentos prescritos, por favor consulte a su médico o farmacéutico.

#### No tome Telzir

- **si es alérgico** a fosamprenavir, amprenavir, a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o a ritonavir
- **si está tomando alguno de estos medicamentos:**

- alfuzosina (utilizado para tratar **un problema de próstata**)
- astemizol o terfenadina (utilizados frecuentemente para tratar los síntomas de la **alergia**; estos medicamentos pueden ser dispensados sin receta médica)
- pimozida (utilizada para tratar la **esquizofrenia**)
- quetiapina (utilizada para tratar la **esquizofrenia**, el **trastorno bipolar** y el **trastorno depresivo mayor**)
- lurasidona (utilizada para tratar la **esquizofrenia** y el **trastorno bipolar**)
- cisaprida (utilizada para tratar la **indigestión**)
- derivados de la ergotamina (utilizados para tratar el **dolor de cabeza**)
- rifampicina (utilizada para tratar la **tuberculosis**)
- amiodarona, quinidina, flecainida y propafenona (**medicamentos para el corazón**)
- bepridil (utilizado para tratar la **presión arterial elevada**)
- midazolam oral y triazolam oral (utilizados para tratar la **ansiedad**)
- productos que contienen la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- lovastatina, simvastatina (utilizados para disminuir los niveles de **colesterol**)
- sildenafil si se utiliza para tratar la **hipertensión arterial pulmonar** (una enfermedad que afecta a los vasos sanguíneos de los pulmones)
- paritaprevir (utilizado para tratar la infección por el virus de la hepatitis C).

→**Informe a su médico si se encuentra en alguna de estas situaciones.**

### **Tenga especial cuidado con Telzir**

**Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Telzir:**

- **Si tiene alergia a los medicamentos que contienen sulfonamida**, ya que también puede ser alérgico a Telzir.
- **Si tiene una enfermedad hepática.** Su médico puede reducir las dosis que recibe de Telzir y ritonavir en función de la gravedad de su enfermedad hepática. Debe estar vigilado por su médico mientras toma Telzir. Si su enfermedad hepática empeora, puede ser necesario que deje de tomar Telzir durante un tiempo, o permanentemente. Los pacientes con hepatitis B o C tratados con un tratamiento combinado de antirretrovirales tienen un mayor riesgo de que sus problemas hepáticos se agraven.
- **Si tiene hemofilia.** Puede producirse un aumento del sangrado mientras toma inhibidores de la proteasa (como Telzir). Se desconoce el motivo. Puede necesitar factor VIII adicional para controlar la hemorragia.
- **Si tiene diabetes.** En algunos pacientes que reciben medicamentos antirretrovirales, incluyendo inhibidores de la proteasa, ha habido casos de aumento del azúcar en la sangre y empeoramiento de la diabetes.  
También algunos pacientes pueden desarrollar diabetes durante el tratamiento con estos medicamentos.
- Si está usando cualquier otro medicamento. Ver la sección “Otros medicamentos y Telzir”.

→**Informe a su médico si se encuentra en alguna de estas situaciones.** Mientras esté tomando este medicamento requerirá revisiones extra, incluyendo análisis sanguíneos.

Su médico le controlará sus niveles de glucosa en sangre antes y durante el tratamiento con Telzir.

### **Esté alerta frente a síntomas importantes**

Algunos pacientes que reciben medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros síntomas, que pueden ser graves.

Estos pueden ser:

- Reaparición de infecciones anteriores
- Cambios en su silueta corporal
- Problemas con sus huesos.

Es importante que conozca los signos y síntomas que pueden aparecer mientras toma Telzir.

**Por favor, lea la información sobre “Otros efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH” en la sección 4 de este prospecto.** Si tiene alguna pregunta sobre esta información o las recomendaciones dadas:

→**Consulte con su médico.**

### **Puede sufrir erupciones en la piel**

Sin embargo, si le aparecen erupciones en la piel puede continuar tomando Telzir. Se le puede tratar con antihistamínicos. Raramente la erupción cutánea es intensa y grave (*Síndrome de Stevens Johnson*). Si esto ocurre, se debe suspender el tratamiento con Telzir inmediatamente y nunca debe volver a tomarlo.

### **Otros medicamentos y Telzir**

**Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento**, incluso medicamentos a base de plantas o aquellos adquiridos sin receta médica. Su médico decidirá si estos medicamentos son adecuados para que usted los tome con Telzir y ritonavir. Esto es **muy importante**, dado que la toma de ciertos tipos de medicamentos al mismo tiempo que Telzir y ritonavir puede potenciar o debilitar el efecto de otros medicamentos. Esto puede, en algunos casos, provocar situaciones graves.

**Existen algunos medicamentos que no se deben tomar junto con Telzir.** Debe revisar la lista de medicamentos del epígrafe “No tome Telzir” al comienzo de la sección 2 de este prospecto.

### **No se recomienda utilizar los siguientes medicamentos con Telzir/ritonavir:**

- dosis de ketoconazol e itraconazol superiores a 200 mg por día (utilizados para el tratamiento de **infecciones por hongos**)
- dosis de rifabutina superiores a 150 mg en días alternos (un **antibiótico**)
- lidocaína en inyección
- halofantrina (utilizada en el tratamiento de la **malaria**)
- sildenafil, vardenafil o tadalafilo (utilizados en el tratamiento de la **disfunción eréctil**)
- dosis de atorvastatina superiores a 20 mg al día (utilizadas para disminuir los niveles de **colesterol**)
- propionato de fluticasona y medicamentos similares para el tratamiento del **asma**, a menos que se considere esencial. En este caso se requiere una estrecha vigilancia
- combinación lopinavir/ritonavir (utilizada para tratar la **infección por el VIH**)
- raltegravir (utilizado para tratar la **infección por el VIH**)
- simeprevir, daclatasvir (utilizados para tratar la **infección por el virus de la hepatitis C**)
- maraviroc (utilizado para tratar la **infección por el VIH**).

### **Requerirá una estrecha vigilancia si usted está tomando los siguientes medicamentos junto con Telzir/ritonavir:**

- atorvastatina hasta 20 mg al día (utilizada para disminuir los niveles de **colesterol**)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (utilizados en el tratamiento de la **epilepsia**)
- ciclosporina, rapamicina, tacrolimus (utilizados para reducir la actividad del **sistema inmunitario**)
- dolutegravir (utilizado para tratar la **infección por el VIH**)
- desipramina, nortriptilina, paroxetina y medicamentos similares (utilizados en el tratamiento de la **depresión**)
- warfarina y otros medicamentos que **evitan la coagulación sanguínea**
- midazolam inyectable (utilizado en el tratamiento de la **ansiedad**)
- claritromicina, eritromicina (un **antibiótico**)
- metadona (un **sustituto de la heroína**)
- dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastina y everolimus (utilizados para tratar **distintos tipos de cáncer**).

### **Puede que sea necesario cambiar su dosis de Telzir si está tomando**

- etravirina (utilizada para tratar la **infección por el VIH**).

### **Contracepción hormonal**

Tomar Telzir y ritonavir mientras se toma la píldora anticonceptiva puede dañar su hígado y puede hacer que el anticonceptivo no funcione adecuadamente.

→**Use un método anticonceptivo alternativo no hormonal como el preservativo.**

No se han realizado estudios sobre el uso de Telzir/ritonavir con otras terapias hormonales, tales como la terapia hormonal sustitutiva (THS).

### **Toma de Telzir con los alimentos y bebidas**

Los **adultos** deben tomar Telzir suspensión oral **sin alimentos** y con el estómago vacío.

Los **niños y adolescentes** deben tomar Telzir suspensión oral **con alimentos**.

### **Embarazo**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada:

→**Consulte a su médico o farmacéutico** antes de utilizar este medicamento.

### **Lactancia**

**No se recomienda** que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna. Se desconoce si los componentes de Telzir pueden pasar a la leche materna. Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, **debe consultar con su médico lo antes posible**.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de Telzir suspensión oral**

La suspensión oral de Telzir contiene **parahidroxibenzoato de propilo y parahidroxibenzoato de metilo**. Estos componentes pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

### **Conducción y uso de máquinas**

Telzir puede hacerle sentirse mareado y causar otros efectos que disminuyan su atención.

→**No conduzca ni maneje máquinas o herramienta alguna**, a menos que se sienta bien.

### **Mantenga un contacto regular con su médico**

Telzir le ayuda a controlar su enfermedad, pero no cura la infección por el VIH. Debe continuar tomándolo cada día para evitar que su enfermedad empeore. Aun así puede desarrollar otras infecciones y enfermedades asociadas a la infección por el VIH.

→**Mantenga el contacto con su médico y no deje de tomar Telzir** sin su recomendación.

## **3. Cómo tomar Telzir**

**Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.** Es muy importante que tome la dosis diaria **completa** de Telzir y ritonavir tal y como le ha prescrito su médico. **No tome más** de la dosis recomendada. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Agitar el frasco durante 20 segundos antes de usarlo por primera vez. Agitar el frasco durante 5 segundos antes del uso en posteriores ocasiones.

Se incluye en el envase una jeringa dosificadora graduada de 10 ml para medir la dosis con exactitud.

### **Adultos**

Los **adultos** deben tomar Telzir suspensión oral **sin** alimentos y con el estómago vacío. La dosis recomendada es de **14 ml de Telzir suspensión oral** (700 mg de fosamprenavir) **dos veces al día** con 100 mg de ritonavir (en cápsulas o solución oral) dos veces al día.

### **Niños mayores de 6 años y un peso de al menos 25 kg**

Los **niños** incluidos en este grupo deben tomar Telzir suspensión oral **con** alimentos.

Su médico le indicará la dosis correcta en función del **peso**.

La dosis recomendada es de **0,36 ml/kg** de Telzir suspensión oral (que corresponde con 18 mg/kg de fosamprenavir) **dos veces al día** con 3 mg/kg de ritonavir solución oral dos veces al día.

No se pueden hacer recomendaciones posológicas para niños que pesen menos de 25 kg.

Los niños pueden tomar la dosis que toman los adultos de ritonavir cápsulas (100 mg dos veces al día) si pesan al menos 33 kg y pueden tragar las cápsulas enteras.

#### **Como alternativa a Telzir suspensión oral:**

Los niños pueden tomar la dosis que toman los adultos de **un comprimido de Telzir 700 mg dos veces al día** (con 100 mg de ritonavir dos veces al día), si pesan al menos 39 kg y pueden tragar los comprimidos enteros.

#### **Niños menores de 6 años de edad**

Telzir no está recomendado para niños menores de 6 años.

#### **Adultos con enfermedad hepática**

Si padece una enfermedad hepática leve, la dosis es de **14 ml de Telzir suspensión oral** (700 mg de fosamprenavir) **dos veces al día** junto a 100 mg de ritonavir sólo una vez al día. Si padece una enfermedad hepática moderada la dosis es de **9 ml de Telzir suspensión oral** (450 mg de fosamprenavir) dos veces al día junto a 100 mg de ritonavir **sólo una vez al día**. Si padece una enfermedad hepática grave la dosis es de **6 ml de Telzir suspensión oral** (300 mg de fosamprenavir) dos veces al día junto con 100 mg de ritonavir **sólo una vez al día**.

#### **Instrucciones paso a paso**

No mezcle Telzir con otros medicamentos en el frasco o la jeringa.

1. **Retire la envoltura de plástico** de la jeringa/adaptador.
2. **Agite el frasco** vigorosamente antes del uso.
3. **Retire el tapón del frasco**. Guarde el tapón.
4. **Retire el adaptador** de la jeringa.
5. Mientras sujeta firmemente el frasco, **introduzca el adaptador de plástico en el cuello del frasco**.
6. **Inserte la jeringa** firmemente en el adaptador.
7. **Dé la vuelta al frasco**.
8. **Tire del émbolo de la jeringa** hasta obtener la primera parte de la dosis completa.
9. **Vuelva el frasco a su posición correcta** y retire la jeringa del adaptador.
10. **Coloque la jeringa en su boca**, colocando el extremo de la jeringa hacia el interior de su mejilla. **Empuje despacio el émbolo**, dando tiempo para tragar el medicamento. **No introduzca** la solución de forma demasiado brusca hacia el interior de la garganta, ya que podría atragantarse.
11. **Repita** los pasos **6 a 10** de la misma forma **hasta que haya tomado la dosis completa**.
12. Después de la utilización, **la jeringa no debe dejarse en el frasco**. Saque la jeringa y el adaptador y lávelos bien con agua limpia. Deje que se sequen completamente antes de usarlos de nuevo.
13. **Cierre bien el frasco** con el tapón.

#### **Si toma más Telzir del que debe**

Si toma más cantidad de Telzir de la dosis prescrita por su médico:

→**Consulte con su médico o farmacéutico inmediatamente.**

#### **Si olvidó tomar Telzir**

Si olvida tomar una dosis de Telzir, tómela tan pronto como lo recuerde y después continúe su tratamiento como hasta entonces. **No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**

## **No interrumpa el tratamiento con Telzir sin la recomendación de su médico**

Tome Telzir durante el tiempo que su médico se lo recomiende. No interrumpa el tratamiento a no ser que su médico se lo aconseje.

### **4. Posibles efectos adversos**

Durante el tratamiento frente al VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos frente al VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Al tratar una infección por el VIH, no siempre es posible precisar si algunos de los efectos adversos que aparecen son originados por Telzir, por otros medicamentos tomados al mismo tiempo o por la infección por el VIH. Por esta razón, es muy importante que **informe a su médico sobre cualquier cambio que se produzca en su salud.**

#### **Efectos adversos muy frecuentes**

Pueden afectar a **más de 1 de cada 10 personas tratadas:**

- Diarrea.
- Aumento en los niveles de *colesterol* (un tipo de grasa en sangre).

#### **Efectos adversos frecuentes**

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10 personas tratadas:**

- Aumento en los niveles de *triglicéridos* (un tipo de grasa en sangre).
- Malestar (*náuseas o vómitos*), dolor abdominal, heces sueltas.
- Erupciones cutáneas (*rojas, abultadas o con picor*) – si la erupción es grave puede ser necesario interrumpir el tratamiento.
- Dolor de cabeza, mareo.
- Cansancio.
- Aumento en las enzimas producidas por el hígado, llamadas *transaminasas*, aumento de una enzima producida por el páncreas llamada *lipasa*.
- Hormigueo o entumecimiento alrededor de los labios y boca.

#### **Efectos adversos poco frecuentes**

Pueden afectar **hasta 1 de cada 100 personas tratadas:**

- Inflamación de la cara, labios y lengua (*angioedema*).

#### **Efectos adversos raros**

Pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 personas tratadas:**

- Reacción cutánea grave o con riesgo para la vida (*síndrome de Stevens Johnson*).

#### **Puede experimentar problemas musculares**

Se han comunicado casos de dolor muscular, aumento de la sensibilidad o debilidad en los músculos, en concreto con tratamientos antirretrovirales que incluyen inhibidores de la proteasa y análogos de nucleósido. En raras ocasiones estas alteraciones musculares han sido graves (*rabdomiólisis*). Si nota problemas musculares:

→**Informe a su médico.**

#### **Los pacientes hemofílicos pueden sangrar más**

En pacientes con hemofilia Tipo A y B, se han observado aumentos de hemorragias mientras están siendo tratados con inhibidores de la proteasa. Si le ocurre esto:

→**Consulte inmediatamente a su médico.**

#### **Si experimenta efectos adversos**

→ **Consulte a su médico o farmacéutico**, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

## **Otros efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH**

### **Reaparición de infecciones anteriores**

Los pacientes con infección por el VIH avanzada (SIDA) tienen un sistema inmunitario debilitado y son más propensos a desarrollar infecciones graves (infecciones oportunistas). Cuando estos pacientes inician el tratamiento, puede ocurrir que infecciones anteriores se reagudicen, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas están probablemente causados porque el sistema inmunitario se hace más potente, de forma que empieza a luchar contra estas infecciones.

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

### **Si tiene cualquier síntoma de infección o signo de inflamación mientras toma Telzir:**

→ **Informe a su médico inmediatamente. No tome otros medicamentos para la infección sin consultar a su médico.**

### **Puede padecer problemas en sus huesos**

Algunos pacientes en tratamiento antirretroviral combinado frente al VIH desarrollan *osteonecrosis*. En esta afección, partes del tejido óseo mueren debido al menor aporte de sangre a los huesos.

Los pacientes pueden ser más propensos a padecer esta afección:

- si han tomado un tratamiento combinado durante un largo tiempo
- si también están tomando medicamentos antiinflamatorios denominados corticoides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si padecen sobrepeso.

Tenga especial precaución si observa:

- **rigidez en las articulaciones**
- **dolor** (especialmente en cadera, rodilla u hombro)
- **dificultad de movimiento.**

Si detecta alguno de estos síntomas:

→ **Informe a su médico.**

## **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Telzir**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No congelar. Telzir no requiere otras condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el frasco.

**Desechar el frasco una vez transcurridos 28 días desde que se abrió por primera vez, pero no tire el medicamento por los desagües ni a la basura.** Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Telzir

- **El principio activo es fosamprenavir.** Cada ml de suspensión oral contiene 50 mg de fosamprenavir en forma de fosamprenavir cálcico (equivalente a aproximadamente 43 mg de amprenavir).
- Los demás componentes son: hipromelosa, sucralosa, polisorbato 80, cloruro de calcio dihidrato, sabor artificial a uva, sabor a menta natural, agua purificada, propilenglicol, parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Telzir se suministra en frascos de plástico que contienen 225 ml de suspensión oral. En el envase se incluye una jeringa graduada de 10 ml y un adaptador. La suspensión es de color blanco a blanquecino.

Telzir está también disponible en forma de comprimidos recubiertos con película con 700 mg.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

#### Responsable de la fabricación

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

#### Titular de la autorización de comercialización

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: +359 80018205

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +385 800787089

**Ireland**

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

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: +36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +356 80065004

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL,  
LDA.  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +386 80688869

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +421 800500589

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: +357 80070017

**Sverige**

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

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: +371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.