

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Telzir 700 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film

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

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

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

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

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

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

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

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

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

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

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

### Adulti

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

### Pazienti pediatrici dai 6 anni di età

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

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

### Bambini di età inferiore ai 6 anni

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

### Anziani (oltre i 65 anni di età)

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

### Insufficienza renale

Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti affetti da insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

### Insufficienza epatica

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

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

Negli adulti con insufficienza epatica grave (Child-Pugh score: 10-15): fosamprenavir deve essere usato con cautela ed ad un dosaggio ridotto di 300 mg di fosamprenavir due volte al giorno con 100 mg di ritonavir **una volta** al giorno. Poiché non è possibile ottenere tale dosaggio con fosamprenavir usando la

formulazione in compresse, questi pazienti devono essere trattati con fosamprenavir sospensione orale.

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

Nessuna raccomandazione posologica può essere fatta per i bambini e gli adolescenti con insufficienza epatica dal momento che non è stato condotto alcuno studio in questi gruppi di età.

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

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

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

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

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

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

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

Fosamprenavir contiene una quota di sulfonamide. Non si conosce il potenziale di sensibilità incrociata tra

i medicinali appartenenti alla classe delle sulfonamidi e fosamprenavir. Negli studi pivotal di Telzir, nei pazienti trattati con fosamprenavir più ritonavir, non è stato evidenziato un aumentato rischio di rash nei pazienti con una storia di allergia alla sulfonamide rispetto a quelli senza precedenti di allergia alla sulfonamide. Tuttavia, Telzir deve essere usato con cautela nei pazienti con nota allergia alla sulfonamide.

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

### Malattia epatica

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

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

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

### Interazioni con altri medicinali

L'uso di Telzir in concomitanza con alofantrina o lidocaina (sistemica) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

*Inibitori PDE5 usati per il trattamento della disfunzione erettile:* l'uso di Telzir in concomitanza con inibitori del PDE5 (ad esempio sildenafil, tadalafil, vardenafil) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di Telzir con una bassa dose di ritonavir e questi medicinali ci si attende che aumenti sostanzialmente le loro concentrazioni e può comportare eventi avversi associati agli inibitori PDE5 come ipotensione, alterazioni della visione e priapismo (vedere paragrafo 4.5). E' da notare che la somministrazione concomitante di Telzir con una bassa dose di ritonavir con sildenafil, usato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa, è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

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

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

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

Farmaci antiepilettici (carbamazepina, fenobarbital) devono essere impiegati con cautela. Telzir può risultare meno efficace a causa della diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di amprenavir nei

pazienti che assumono contemporaneamente tali medicinali (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

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

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

#### Rash / reazioni cutanee

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

#### Pazienti emofilici

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

#### Peso e parametri metabolici

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

#### Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia

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

#### Osteonecrosi

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

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

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

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

Farmaci per area terapeutica	Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
<b>MEDICINALI ANTIRETROVIRALI</b> <i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa:</i>		
<b>Efavirenz</b> 600 mg una volta al giorno	Non si osserva alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.
<b>Nevirapina</b> 200 mg due volte al giorno	Non si osserva alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.
<b>Etravirina</b>  (Studio condotto in 8 pazienti)	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> Confronto basato su un controllo storico.	Può essere richiesta una riduzione della dose di Telzir (usando la sospensione orale).
<i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa:</i>		
<b>Abacavir</b> <b>Lamivudina</b> <b>Zidovudina</b>  Studio condotto con amprenavir  Nessuno studio di interazione farmacologica con FPV/RTV.	Non è attesa alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.
<b>Didanosina compressa masticabile</b>  Nessuno studio di interazione farmacologica.	Non è attesa alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è necessaria alcuna separazione o modifica del dosaggio (vedere Antiacidi).
<b>Didanosina capsula gastroresistente</b>  Nessuno studio di interazione farmacologica.	Non è attesa alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.
<b>Tenofovir</b> 300 mg una volta al giorno	Non si osserva alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.



*Inibitori della proteasi:*

Secondo le attuali linee guida di trattamento, non è raccomandata la duplice terapia con inibitori della proteasi.

<p><b>Lopinavir / ritonavir</b> 400 mg/100 mg due volte al giorno</p> <p><b>Lopinavir / ritonavir</b> 533 mg/133 mg due volte al giorno (Telzir 1400 mg due volte al giorno)</p>	<p>Lopinavir: <math>C_{max}</math> ↑ 30% Lopinavir: AUC ↑ 37% Lopinavir: <math>C_{min}</math> ↑ 52%</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↓ 58% Amprenavir: AUC ↓ 63% Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↓ 65%</p> <p>Lopinavir: <math>C_{max}</math> ↔* Lopinavir: AUC ↔* Lopinavir: <math>C_{min}</math> ↔*</p> <p>*confrontato con lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg due volte al giorno</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↓ 13%* Amprenavir: AUC ↓ 26%* Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↓ 42%*</p> <p>*confrontato con fosamprenavir / ritonavir 700 mg/100 mg due volte al giorno. (Induzione/inibizione mista CYP3A4, induzione Pgp)</p>	<p>L'uso concomitante non è raccomandato.</p>
<p><b>Indinavir</b> <b>Saquinavir</b> <b>Nelfinavir</b></p> <p>Nessuno studio di interazione farmacologica.</p>		<p>Non può essere fornita alcuna raccomandazione sulla dose.</p>
<p><b>Atazanavir</b> 300 mg una volta al giorno</p>	<p>Atazanavir: <math>C_{max}</math> ↓ 24%* Atazanavir: AUC ↓ 22%* Atazanavir: <math>C_{min}</math> ↔*</p> <p>*confrontato con atazanavir/ritonavir 300 mg/ 100 mg una volta la giorno</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose.</p>

<i>Inibitori dell'integrasi:</i>		
<p><b>Raltegravir</b></p> <p>400 mg due volte al giorno</p>	<p><u>Stato a digiuno</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>In presenza di cibo</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>L'uso concomitante non è raccomandato. Riduzioni significative nell'esposizione e nella <math>C_{min}</math> osservate sia per amprenavir che per raltegravir (specialmente in presenza di cibo) possono determinare il fallimento virologico nei pazienti.</p>
<p><b>Dolutegravir</b></p> <p>50 mg una volta al giorno</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p><math>C_{max} \downarrow 24\%</math>  <math>AUC \downarrow 35\%</math>  <math>C_t \downarrow 49\%</math></p> <p>Amprenavir: <math>C_{max} \leftrightarrow</math>  Amprenavir: <math>AUC \leftrightarrow</math>  Amprenavir: <math>C_{min} \leftrightarrow</math></p>	<p>Nessun aggiustamento del dosaggio di fosamprenavir o dolutegravir è raccomandato sulla base delle relazioni esposizione-risposta degli studi clinici osservate. Si richiede cautela e si raccomanda un attento monitoraggio quando tale combinazione viene data ai pazienti resistenti agli inibitori dell'integrasi.</p>
<p><i>Antagonisti del recettore CCR5</i></p>		
<p><b>Maraviroc</b></p> <p>300 mg due volte al giorno</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>L'uso concomitante non è raccomandato. Riduzioni significative nella <math>C_{min}</math> di amprenavir osservate possono determinare il fallimento virologico nei pazienti.</p>

*Medicinali contro il virus dell'epatite C*

<p><b>Telaprevir</b></p> <p><i>(dati di farmacocinetica provenienti dalle informazioni prescrittive di telaprevir)</i></p>	<p>Amprenavir ↓ AUC 0,53 (0,49-0,58) C<sub>max</sub> 0,65 (0,59-0,70) C<sub>min</sub> 0,44 (0,40-0,50)</p> <p>Telaprevir ↓ AUC 0,68 (0,63-0,72) C<sub>max</sub> 0,67 (0,63-0,71) C<sub>min</sub> 0,70 (0,64-0,77) Meccanismo sconosciuto.</p>	<p>Non raccomandato.</p>
<p><b>Boceprevir</b></p>	<p>Non studiato. I risultati di studi con altri inibitori della proteasi dell'HIV e boceprevir suggeriscono che la co-somministrazione di fosamprenavir/ritonavir con boceprevir è probabile che porti a livelli subterapeutici di fosamprenavir e boceprevir.</p>	<p>Non raccomandato.</p>
<p><b>Simeprevir Daclatasvir</b></p>	<p>Non studiato. I risultati di studi con altri inibitori della proteasi dell'HIV e simeprevir o daclatasvir suggeriscono che la co-somministrazione con fosamprenavir/ritonavir probabilmente porti ad un aumento delle esposizioni plasmatiche di simeprevir o daclatasvir a causa dell'inibizione dell'enzima CYP3A4.</p>	<p>Non raccomandato.</p>
<p><b>Paritaprevir (co-formulato con ritonavir e ombitasvir e co-somministrato con dasabuvir)</b></p>	<p>Non studiato. I risultati di studi con altri inibitori della proteasi dell'HIV e paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir suggeriscono che la co-somministrazione di fosamprenavir/ritonavir con paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/-dasabuvir probabilmente porti ad un aumento delle esposizioni plasmatiche di paritaprevir a causa dell'inibizione dell'enzima CYP3A4 e della dose maggiore di ritonavir.</p>	<p>Controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p>

<b>ANTIARITMICI</b>		
<b>Amiodarone</b> <b>Bepridil</b> <b>Chinidina</b> <b>Flecainide</b> <b>Propafenone</b>	Amiodarone: ↑ atteso Bepridil: ↑ atteso Chinidina: ↑ atteso  (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)  Flecainide: ↑ atteso Propafenone: ↑ atteso  (inibizione CYP2D6 da RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita come aritmie cardiache.
<b>DERIVATI DELL'ERGOT</b>		
<b>Diidroergotamina</b> <b>Ergotamina</b> <b>Ergonovina</b> <b>Metilergonovina</b>	Diidroergotamina: ↑ atteso Ergonovina: ↑ atteso Ergotamina: ↑ atteso Metilergonovina: ↑ atteso  (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita come tossicità acuta da ergot caratterizzata da vasospasmo periferico ed ischemia delle estremità e degli altri tessuti.
<b>AGENTI DELLA MOTILITA' GASTROINTESTINALE</b>		
<b>Cisapride</b>	Cisapride: ↑ atteso  (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita come aritmie cardiache.
<b>ANTISTAMINICI (ANTAGONISTI DEI RECETTORI H1 DELL'ISTAMINA)</b>		
<b>Astemizolo</b> <b>Terfenadina</b>	Astemizolo: ↑ atteso Terfenadina: ↑ atteso  (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita come aritmie cardiache.
<b>NEUROLETTICI</b>		
<b>Pimozide</b>	Pimozide: ↑ atteso  (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita come aritmie cardiache.

<b>ANTIPSIKOTICI</b>		
<b>Quetiapina</b>	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di Telzir, ci si attende un aumento delle concentrazioni di quetiapina.	La somministrazione concomitante di Telzir e quetiapina è controindicata poiché potrebbe aumentare la tossicità correlata a quetiapina. L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di quetiapina può portare al coma.
<b>INFEZIONI</b>		
<i>Antibatterici:</i>		
<b>Claritromicina</b>  Studio condotto con amprenavir  Nessuno studio di interazione farmacologica con FPV/RTV	Claritromicina: moderato ↑ atteso (inibizione CYP3A4)	Usare con cautela.
<b>Eritromicina</b>  Nessuno studio di interazione farmacologica.	Eritromicina: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Usare con cautela.
<i>Antimicobatterici:</i>		
<b>Rifabutina</b> 150 mg ogni altro giorno	Rifabutina: $C_{max}$ ↓ 14%* Rifabutina: AUC (0-48) ↔*  25-O-desacetilrifabutina: $C_{max}$ ↑ 6-volte* 25-O-desacetilrifabutina: AUC (0-48) ↑ 11-volte* *confrontato con rifabutina 300 mg una volta al giorno  L'esposizione ad amprenavir non è cambiata confrontata con i dati storici. (Induzione/inibizione mista CYP3A4)	L'aumento della 25-O-desacetilrifabutina (metabolita attivo) potrebbe potenzialmente portare ad un aumento degli eventi avversi correlate alla rifabutina, soprattutto uveite.  Si raccomanda un 75% di riduzione della dose standard di rifabutina (cioè a 150 mg ogni altro giorno). Un'ulteriore riduzione della dose può rendersi necessaria (vedere paragrafo 4.4).
<b>Rifampicina</b> 600 mg una volta al giorno  (Amprenavir senza ritonavir)  Nessuno studio di interazione farmacologica con FPV/RTV	Amprenavir: AUC ↓ 82% Significativa ↓ APV attesa  (induzione CYP3A4 da rifampicina)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3).  La diminuzione della AUC di amprenavir può comportare un fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza. Durante i tentativi di superare la ridotta esposizione aumentando la dose degli altri inibitori della proteasi somministrati con ritonavir, sono state osservate con elevata frequenza reazioni epatiche.

<b>Antifungini:</b>		
<p><b>Ketoconazolo</b> 200 mg una volta al giorno per quattro giorni</p>	<p>Ketoconazolo: <math>C_{max}</math> ↑ 25% Ketoconazolo: AUC ↑ 2,69 volte.</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔</p>	<p>Alte dosi di ketoconazolo o itraconazolo (&gt; 200 mg/die) non sono raccomandate.</p>
<p><b>Itraconazolo</b> Nessuno studio di interazione farmacologica.</p>	<p>Itraconazolo: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)</p>	
<p><b>ANTIACIDI, ANTAGONISTI DEI RECETTORI H2 DELL'ISTAMINA, INIBITORI DI POMPA PROTONICA</b></p>		
<p><b>Singola dose di 30 ml di una sospensione di antiacido (equivalente a 3,6 g di idrossido di alluminio e 1,8 g di idrossido di magnesio)</b> (Telzir 1400 mg singola dose)</p> <p><b>Ranitidina</b> 300 mg singola dose (Telzir 1400 mg singola dose)</p> <p><b>Esomeprazolo</b> 20 mg una volta al giorno</p>	<p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↓ 35% Amprenavir: AUC ↓ 18% Amprenavir: <math>C_{min}</math> (<math>C_{12h}</math>) ↔</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↓ 51% Amprenavir: AUC ↓ 30% Amprenavir: <math>C_{min}</math> (<math>C_{12h}</math>) ↔</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: <math>C_{min}</math> (<math>C_{12h}</math>) ↔</p> <p>(Aumento del pH gastrico)</p>	<p>Nessun aggiustamento della dose è necessario con antiacidi, antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> dell'istamina ed inibitori di pompa protonica.</p>

<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
<b>Fenitoina</b> 300 mg una volta al giorno	Fenitoina: $C_{max}$ ↓ 20% Fenitoina: AUC ↓ 22% Fenitoina: $C_{min}$ ↓ 29%  (modesta induzione CYP3A4 da FPV/RTV)  Amprenavir: $C_{max}$ ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20% Amprenavir: $C_{min}$ ↑ 19%	Si raccomanda che le concentrazioni plasmatiche di fenitoina vengano controllate e la dose di fenitoina venga aumentata come appropriato.
<b>Fenobarbital</b> <b>Carbamazepina</b>  Nessuno studio di interazione farmacologica.	Amprenavir: ↓ atteso  (modesta induzione CYP3A4)	Usare con cautela (vedere paragrafo 4.4).
<b>Lidocaina</b> (per via sistemica)  Nessuno studio di interazione farmacologica.	Lidocaina: ↑ atteso  (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Non è raccomandato l'uso concomitante. Ciò può causare reazioni avverse gravi (vedere paragrafo 4.4).
<b>Alofantrina</b>  Nessuno studio di interazione farmacologica.	Alofantrina: ↑ atteso  (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Non è raccomandato l'uso concomitante. Ciò può causare reazioni avverse gravi (vedere paragrafo 4.4).
<b>INIBITORI PDE5</b>		
<b>Sildenafil</b> <b>Vardenafil</b> <b>Tadalafil</b>  Nessuno studio di interazione farmacologica.	Inibitori PDE5: ↑ atteso  (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	L'uso concomitante non è raccomandato. Ciò può comportare un aumento delle reazioni avverse associate agli inibitori PDE5 inclusa ipotensione, alterazioni della visione e priapismo (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli inibitori PDE5). I pazienti devono essere avvertiti circa questi possibili effetti collaterali quando usano gli inibitori PDE5 con Telzir/ritonavir (vedere paragrafo 4.4). Da notare che la somministrazione concomitante di Telzir con una bassa dose di ritonavir con sildenafil, usato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa, è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

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



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

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

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

#### 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

##### Gravidanza

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

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

## Allattamento

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

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### **Riassunto del profilo di sicurezza**

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

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

#### **Riassunto tabulare delle reazioni avverse**

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

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

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

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea, vertigini, parestesia orale	Comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Diarrea Feci non composte, nausea, vomito, dolore addominale	Molto comune Comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Sindrome di Stevens Johnson Angioedema Rash (vedere testo sotto riportato "rash/reazioni cutanee")	Raro Non comune Comune
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Affaticamento	Comune
<i>Esami diagnostici</i>	Aumento del colesterolo nel sangue Aumento dei trigliceridi nel sangue Innalzamento dell'alanina aminotransferasi Innalzamento dell'aspartato aminotransferasi Innalzamento della lipasi	Molto comune Comune Comune Comune Comune

### **Descrizioni di reazioni avverse selezionate**

**Rash / reazioni cutanee:** possono verificarsi durante la terapia eruzioni cutanee eritematose o maculopapulari, con o senza prurito. Il rash generalmente si risolve spontaneamente senza la necessità di sospendere il trattamento con fosamprenavir più ritonavir.

Episodi di rash grave o pericoloso per la vita, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, sono rari. La terapia di combinazione fosamprenavir più ritonavir deve essere definitivamente sospesa in caso di rash grave o in caso di rash di intensità lieve o moderata associato con segni/sintomi sistemici o a livello delle mucose (vedere paragrafo 4.4).

**Anomalie chimico-cliniche:** le anomalie chimico-cliniche (Grado 3 o 4) potenzialmente correlate al trattamento con fosamprenavir più ritonavir e riportate con una frequenza maggiore o uguale all'1% dei pazienti adulti comprendevano: incremento delle ALT (*comune*), delle AST (*comune*), delle lipasi sieriche (*comune*) e dei trigliceridi (*comune*).

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

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

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

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

### **Pazienti pediatrici/altre popolazioni**

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

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

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

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

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto conosciuto contro Telzir. Non è noto se amprenavir possa essere rimosso mediante dialisi peritoneale o emodialisi. Se si verifica sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per evidenziare eventuale tossicità (vedere paragrafo 4.8) e un trattamento standard di supporto deve essere fornito, secondo necessità.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

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

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

#### Attività antivirale *in vitro*

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

#### Resistenza

##### *In vivo*

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

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

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

K20K/R, I54I/L e I93I/L rispettivamente.

Degli 81 pazienti pediatriche *naïve* ai PI trattati con fosamprenavir/ritonavir, 15 pazienti sono andati incontro a fallimento virologico definito dal protocollo nel periodo di 48 settimane in APV29005 e fino a 108 settimane in APV20003. Mutazioni maggiori della proteasi emergenti con il trattamento o associate ad amprenavir sono state osservate in virus isolati da 2 pazienti. I *patterns* di resistenza erano simili a quelli osservati negli adulti.

b) Pazienti già trattati con PI

#### Amprenavir

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

#### Fosamprenavir

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

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

#### Attività antivirale in base alla resistenza genotipica/fenotipica

##### Test di resistenza genotipica

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

##### Test di resistenza fenotipica

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



## Esperienza clinica

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

### Pazienti adulti mai trattati con terapia antiretrovirale (naïve)

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

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

Gli *outcome* di efficacia per sottogruppi sono descritti nella tabella seguente.

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

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

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

Gli *outcome* di efficacia sono descritti nella tabella di seguito.

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

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

Pazienti adulti già trattati con terapia antiretrovirale

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

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

La popolazione arruolata consisteva per la maggior parte di pazienti con una limitata esperienza di trattamento antiretrovirale. La durata mediana della precedente esposizione agli inibitori della trascrittasi inversa, NRTI, era stata di 257 settimane per i pazienti del braccio fosamprenavir più ritonavir due volte al giorno (79% aveva ricevuto  $\geq$  3 NRTI in precedenza) e 210 settimane per i pazienti del braccio lopinavir / ritonavir (64% aveva ricevuto  $\geq$  3 NRTI in precedenza). Le durate mediane delle precedenti esposizioni agli inibitori della proteasi, PI, sono state di 149 settimane per i pazienti del braccio fosamprenavir più ritonavir due volte al giorno (49% aveva ricevuto  $\geq$  2 PI in precedenza) e di 130 settimane per i pazienti del braccio lopinavir / ritonavir (40% aveva ricevuto  $\geq$  2 PI in precedenza).

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

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

	<b>FPV/RTV BID (N=107)</b>	<b>LPV/RTV BID (N=103)</b>
<b>AAUCMB Analisi osservata</b>	media (n)	media (n)
<b>Tutti i pazienti</b>	-1,53 (105)	-1,76 (103)
<b>1000 – 10.000 copie/ml</b>	-1,53 (41)	-1,43 (43)
<b>&gt;10.000 – 100.000 copie/ml</b>	-1,59 (45)	-1,81 (46)
<b>&gt;100.000 copie/ml</b>	-1,38 (19)	-2,61 (14)
<b>FPV/RTV BID vs LPV/RTV BID</b>	AAUCMB Diff media (97,5% CI)	
<b>Tutti i pazienti</b>	0,244 (-0,047, 0,536)	
<b>1000 – 10.000 copie/ml</b>	-0,104 (-0,550, 0,342)	
<b>&gt;10.000 – 100.000 copie/ml</b>	0,216 (-0,213, 0,664)	
<b>&gt;100.000 copie/ml</b>	1,232 (0,512, 1,952)	
<b>AAUCMB Analisi osservata</b>	media (n)	media (n)
<b>Tutti i pazienti</b>	-1,53 (105)	-1,76 (103)
<b>conta 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>GSS a OBT<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>Tutti i pazienti, RD=F Analisi<sup>2</sup></b>	n (%)	n (%)
<b>Soggetti (%) con HIV-1 RNA plasmatico &lt;50 copie/ml</b>	49 (46%)	52 (50%)
<b>Soggetti (%) con HIV-1 RNA plasmatico &lt;400 copie/ml</b>	62 (58%)	63 (61%)
<b>Soggetti con una modifica dal basale &gt;1 log<sub>10</sub> nell' HIV-1 RNA plasmatico</b>	62 (58%)	71 (69%)
<b>Modifica dal basale nelle cellule CD4 (cell./µl)</b>	Mediana (n)	Mediana (n)
<b>Tutti i pazienti</b>	81 (79)	91 (85)

Legenda: <sup>1</sup>GSS a OBT: Genotypic Sensitivity Score a Optimised Background. GSS è stato ricavato usando le linee guida ANRS 2007. <sup>2</sup>RD=F: *Rebound o discontinuation* uguale a *failure* analisi che equivale a TLOVR. FPV/RTV BID – Fosamprenavir con ritonavir due volte al giorno, LPV/RTV BID – Lopinavir / ritonavir due volte al giorno.

**Tabella 4 AAUCMB alla settimana 48 dal genotypic sensitivity score in OBT e resistenza al basale a FPV/RTV**

	Settimana 48 AAUCMB (n)		
	Tutti i soggetti	Sensibile a FPV/RTV < 4 mutazioni dal punteggio	Resistente a FPV/RTV ≥ 4 mutazioni dal punteggio
<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>Tutti i soggetti</b>	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

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

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

#### Bambini e adolescenti sopra i sei anni.

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

Le formulazioni di Telzir, compresse e sospensione orale, somministrate entrambe a digiuno, hanno prodotto valori di AUC<sub>∞</sub> plasmatici di amprenavir equivalenti; Telzir, come sospensione orale, ha fornito una C<sub>max</sub> plasmatica di amprenavir maggiore del 14% in confronto a quella ottenuta con la formulazione in compresse.

## Assorbimento

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

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

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

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

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

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

## Distribuzione

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

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

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

## Biotrasformazione

Fosamprenavir viene rapidamente e quasi completamente idrolizzato ad amprenavir e fosfato inorganico poiché è assorbito attraverso l'epitelio intestinale in seguito a somministrazione orale. Amprenavir è principalmente metabolizzato dal fegato e meno del 1% viene escreto immodificato nelle urine. La via

principale del metabolismo è quella dell'enzima citocromo P450 3A4. Il metabolismo di amprenavir è inibito da ritonavir attraverso l'inibizione del CYP3A4 comportando un incremento delle concentrazioni plasmatiche di amprenavir. Inoltre amprenavir è anche un inibitore dell'enzima CYP3A4 anche se in grado minore rispetto a ritonavir. Pertanto i medicinali che risultano essere induttori, inibitori o substrati del CYP3A4, devono essere usati con precauzione se somministrati in concomitanza con Telzir più ritonavir (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

### Eliminazione

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

### Speciali categorie di pazienti

#### Bambini

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

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

#### Anziani

La farmacocinetica di fosamprenavir in combinazione con ritonavir non è stata studiata nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

#### Insufficienza renale

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



## Insufficienza epatica

Fosamprenavir è convertito in amprenavir nell'uomo. La via principale di eliminazione di amprenavir e ritonavir è costituita dal metabolismo epatico.

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

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

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

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

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

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

Negli studi di tossicità a dosi ripetute nei cani e nei ratti adulti, fosamprenavir produceva alterazioni gastrointestinali evidenti (salivazione, vomito e feci da non conformate a liquide) cambiamenti a livello epatico (aumento del peso del fegato, aumento degli enzimi epatici sierici e alterazioni microscopiche che

includono necrosi epatocitaria). La tossicità non peggiorava quando animali più giovani venivano trattati in confronto ad animali adulti, anche se i dati erano indicativi di una aumentata risposta alla dose.

Negli studi di tossicità riproduttiva con fosamprenavir nei ratti, la fertilità maschile non è stata influenzata mentre nelle femmine erano ridotti il peso dell'utero in gravidanza, il numero dei corpi lutei ovarici e i siti di impianto uterino. Nelle femmine gravide di ratto e coniglio non vi erano particolari effetti sullo sviluppo embrio-fetale. Tuttavia aumentava il numero degli aborti. Nei conigli l'esposizione sistemica a livelli di dosaggio elevati è stata solo di 0,3 volte l'esposizione umana alla dose massima clinica e pertanto gli effetti tossici di fosamprenavir sullo sviluppo non sono stati del tutto determinati. Nei ratti esposti a fosamprenavir prima e dopo la nascita, la prole mostrava una compromissione nello sviluppo fisico e funzionale e una crescita ridotta. La sopravvivenza della prole risultava ridotta. Inoltre veniva diminuito il numero dei siti di impianto per figliolata e si osservava un prolungamento del periodo di gestazione quando la prole, raggiunta la maturità, veniva accoppiata.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Povidone K30  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra

#### Involucro della compressa:

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Glicerolo triacetato  
Ossido di ferro rosso (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi di polietilene ad alta densità muniti di chiusura di sicurezza a prova di bambino in polipropilene contenenti 60 compresse.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Regno Unito

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

EU/1/04/282/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 12 Luglio 2004

Data di rinnovo: 15 Maggio 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telzir 50 mg/ml sospensione orale

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti:

Metil paraidrossibenzoato (E218) 1,5 mg/ml

Propil paraidrossibenzoato (E216) 0,2 mg/ml

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale.

La sospensione è di colore bianco - biancastro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

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

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

Telzir sospensione si somministra per via orale.

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

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

### Adulti

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

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

### Pazienti pediatrici (dai 6 anni di età)

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

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

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

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

### Bambini di età inferiore ai 6 anni

Telzir con ritonavir non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 6 anni a causa della insufficienza dei dati di farmacocinetica, sicurezza e risposta antivirale (vedere paragrafo 5.2).

## Raccomandazioni sul dosaggio per Telzir con ritonavir

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

### Anziani (oltre i 65 anni di età)

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

### Insufficienza renale

Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti affetti da insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

### Insufficienza epatica

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

Negli adulti con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh score: 7-9) la dose raccomandata è di 450 mg di fosamprenavir (cioè 9 ml di Telzir sospensione orale) due volte al giorno con 100 mg di ritonavir **una volta** al giorno. Questa dose aggiustata non è stata valutata in uno studio clinico e deriva da un'extrapolazione (vedere paragrafo 5.2).

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

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

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

Nessuna raccomandazione posologica può essere fatta per i bambini e gli adolescenti con insufficienza epatica dal momento che non è stato condotto alcuno studio in questi gruppi di età.

### 4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

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

##### Malattia epatica

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

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

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

##### Interazioni con altri medicinali

L'uso di Telzir in concomitanza con alofantrina o lidocaina (sistemica) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

*Inibitori PDE5 usati per il trattamento della disfunzione erettile:* l'uso di Telzir in concomitanza con inibitori del PDE5 (ad esempio sildenafil, tadalafil, vardenafil) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di Telzir con una bassa dose di ritonavir e questi medicinali ci si attende che aumenti sostanzialmente le loro concentrazioni e può comportare eventi avversi associati agli inibitori PDE5 come ipotensione, alterazioni della visione e priapismo (vedere paragrafo 4.5). E' da notare che la somministrazione concomitante di Telzir con una bassa dose di ritonavir con sildenafil, usato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa, è controindicata (vedere paragrafo 4.3).



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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Rash / reazioni cutanee

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

#### Pazienti emofilici

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

dovrebbero comunque essere informati della possibilità di incremento del tempo di sanguinamento.

### Peso e parametri metabolici

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

### Sindrome da riattivazione immunitaria

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

### Osteonecrosi

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

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

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

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

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

<b>Farmaci per area terapeutica</b>	<b>Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)</b>	<b>Raccomandazioni relative alla co- somministrazione</b>
<b>MEDICINALI ANTIRETROVIRALI</b>		
<i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa:</i>		
<b>Efavirenz</b> 600 mg una volta al giorno	Non si osserva alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.
<b>Nevirapina</b> 200 mg due volte al giorno	Non si osserva alcuna interazione clinicamente significativa	Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.
<b>Etravirina</b> (Studio condotto in 8 pazienti)	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> Confronto basato su un controllo storico.	Può essere richiesta una riduzione della dose di Telzir (usando la sospensione orale).
<i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa:</i>		
<b>Abacavir</b> <b>Lamivudina</b> <b>Zidovudina</b>  Studio condotto con amprenavir  Nessuno studio di interazione farmacologica con FPV/RTV.	Non è attesa alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.
<b>Didanosina compressa masticabile</b>  Nessuno studio di interazione farmacologica.	Non è attesa alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è necessaria alcuna separazione o modifica del dosaggio (vedere Antiacidi).
<b>Didanosina capsula gastroresistente</b>  Nessuno studio di interazione farmacologica.	Non è attesa alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.
<b>Tenofovir</b> 300 mg una volta al giorno	Non si osserva alcuna interazione clinicamente significativa.	Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

*Inibitori della proteasi:*

Secondo le attuali linee guida di trattamento non è raccomandata la duplice terapia con inibitori della proteasi.

<p><b>Lopinavir / ritonavir</b> 400 mg/100 mg due volte al giorno</p> <p><b>Lopinavir / ritonavir</b> 533 mg/133 mg due volte al giorno</p> <p>(Telzir 1400 mg due volte al giorno)</p>	<p>Lopinavir: <math>C_{max}</math> ↑ 30% Lopinavir: AUC ↑ 37% Lopinavir: <math>C_{min}</math> ↑ 52%</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↓ 58% Amprenavir: AUC ↓ 63% Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↓ 65%</p> <p>Lopinavir: <math>C_{max}</math> ↔* Lopinavir: AUC ↔* Lopinavir: <math>C_{min}</math> ↔* *confrontato con lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg due volte al giorno</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↓ 13%* Amprenavir: AUC ↓ 26%* Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↓ 42%* *confrontato con fosamprenavir / ritonavir 700 mg/100 mg due volte al giorno.</p> <p>(Induzione/inibizione mista CYP3A4, induzione Pgp)</p>	<p>L'uso concomitante non è raccomandato.</p>
<p><b>Indinavir</b> <b>Saquinavir</b> <b>Nelfinavir</b></p> <p>Nessuno studio di interazione farmacologica.</p>		<p>Non può essere fornita alcuna raccomandazione sulla dose.</p>
<p><b>Atazanavir</b></p> <p>300 mg una volta al giorno</p>	<p>Atazanavir: <math>C_{max}</math> ↓ 24%* Atazanavir: AUC ↓ 22%* Atazanavir: <math>C_{min}</math> ↔* *confrontato con atazanavir/ritonavir 300 mg/ 100 mg una volta la giorno</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose.</p>

<i>Inibitori dell'integrasi</i>		
<p><b>Raltegravir</b></p> <p>400 mg due volte al giorno</p>	<p><u>Stato a digiuno</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>In presenza di cibo</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>L'uso concomitante non è raccomandato. Riduzioni significative nell'esposizione e nella <math>C_{min}</math> osservate sia per amprenavir che per raltegravir (specialmente in presenza di cibo) possono determinare il fallimento virologico nei pazienti.</p>
<p><b>Dolutegravir</b></p> <p>50 mg una volta al giorno</p>	<p><u>Dolutegravir</u></p> <p><math>C_{max} \downarrow 24\%</math>  <math>AUC \downarrow 35\%</math>  <math>C_t \downarrow 49\%</math></p> <p>Amprenavir: <math>C_{max} \leftrightarrow</math>  Amprenavir: <math>AUC \leftrightarrow</math>  Amprenavir: <math>C_{min} \leftrightarrow</math></p>	<p>Nessun aggiustamento del dosaggio di fosamprenavir o dolutegravir è raccomandato sulla base delle relazioni esposizione-risposta degli studi clinici osservate. Si richiede cautela e si raccomanda un attento monitoraggio quando tale combinazione viene data ai pazienti resistenti agli inibitori dell'integrasi.</p>
<i>Antagonisti del recettore CCR5</i>		
<p><b>Maraviroc</b></p> <p>300 mg due volte al giorno</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>L'uso concomitante non è raccomandato. Riduzioni significative nella <math>C_{min}</math> di amprenavir osservate possono determinare il fallimento virologico nei pazienti.</p>

*Medicinali contro il virus dell'epatite C*

<p><b>Telaprevir</b></p> <p><i>(dati di farmacocinetica provenienti dalle informazioni prescrittive di telaprevir)</i></p>	<p>Amprenavir ↓ AUC 0,53 (0,49-0,58) C<sub>max</sub> 0,65 (0,59-0,70) C<sub>min</sub> 0,44 (0,40-0,50)</p> <p>Telaprevir ↓ AUC 0,68 (0,63-0,72) C<sub>max</sub> 0,67 (0,63-0,71) C<sub>min</sub> 0,70 (0,64-0,77) Meccanismo sconosciuto.</p>	<p>Non raccomandato.</p>
<p><b>Boceprevir</b></p>	<p>Non studiato. I risultati di studi con altri inibitori della proteasi dell'HIV e boceprevir suggeriscono che la co-somministrazione di fosamprenavir/ritonavir con boceprevir è probabile che porti a livelli subterapeutici di fosamprenavir e boceprevir.</p>	<p>Non raccomandato.</p>
<p><b>Simeprevir Daclatasvir</b></p>	<p>Non studiato. I risultati di studi con altri inibitori della proteasi dell'HIV e simeprevir o daclatasvir suggeriscono che la co-somministrazione con fosamprenavir/ritonavir probabilmente porti ad un aumento delle esposizioni plasmatiche di simeprevir o daclatasvir a causa dell'inibizione dell'enzima CYP3A4.</p>	<p>Non raccomandato.</p>
<p><b>Paritaprevir (co-formulato con ritonavir e ombitasvir e co-somministrato con dasabuvir)</b></p>	<p>Non studiato. I risultati di studi con altri inibitori della proteasi dell'HIV e paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/- dasabuvir suggeriscono che la co-somministrazione di fosamprenavir/ritonavir con paritaprevir/ritonavir/ombitasvir +/-dasabuvir probabilmente porti ad un aumento delle esposizioni plasmatiche di paritaprevir a causa dell'inibizione dell'enzima CYP3A4 e della dose maggiore di ritonavir.</p>	<p>Controindicato (vedere paragrafo 4.3)</p>

<b>ANTIARITMICI</b>		
<b>Amiodarone</b> <b>Bepridil</b> <b>Chinidina</b> <b>Flecainide</b> <b>Propafenone</b>	Amiodarone: ↑ atteso Bepridil: ↑ atteso Chinidina: ↑ atteso  (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)  Flecainide: ↑ atteso Propafenone: ↑ atteso  (inibizione CYP2D6 da RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita come aritmie cardiache.
<b>DERIVATI DELL'ERGOT</b>		
<b>Diidroergotamina</b> <b>Ergotamina</b> <b>Ergonovina</b> <b>Metilergonovina</b>	Diidroergotamina: ↑ atteso Ergonovina: ↑ atteso Ergotamina: ↑ atteso Metilergonovina: ↑ atteso  (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita come tossicità acuta da ergot caratterizzata da vasospasmo periferico ed ischemia delle estremità e degli altri tessuti.
<b>AGENTI DELLA MOTILITA' GASTROINTESTINALE</b>		
<b>Cisapride</b>	Cisapride: ↑ atteso  (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita come aritmie cardiache.
<b>ANTISTAMINICI (ANTAGONISTI DEI RECETTORI H1 DELL'ISTAMINA)</b>		
<b>Astemizolo</b> <b>Terfenadina</b>	Astemizolo: ↑ atteso Terfenadina: ↑ atteso  (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita come aritmie cardiache.
<b>NEUROLETTICI</b>		
<b>Pimozide</b>	Pimozide: ↑ atteso  (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Controindicato (vedere paragrafo 4.3). Reazioni potenzialmente gravi e/o pericolose per la vita come aritmie cardiache.
<b>ANTIPSIKOTICI</b>		
<b>Quetiapina</b>	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di Telzir, ci si attende un aumento delle concentrazioni di quetiapina.	La somministrazione concomitante di Telzir e quetiapina è controindicata poiché potrebbe aumentare la tossicità correlata a quetiapina. L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di quetiapina può portare al coma.

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



<i>Antifungini:</i>		
<p><b>Ketoconazolo</b> 200 mg una volta al giorno per quattro giorni</p> <p><b>Itraconazolo</b> Nessuno studio di interazione farmacologica.</p>	<p>Ketoconazolo: <math>C_{max}</math> ↑ 25% Ketoconazolo: AUC ↑ 2,69 volte.</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: <math>C_{min}</math> ↔</p> <p>Itraconazolo: ↑ atteso (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)</p>	<p>Alte dosi di ketoconazolo o itraconazolo (&gt; 200 mg/die) non sono raccomandate.</p>
<b>ANTIACIDI, ANTAGONISTI DEI RECETTORI H2 DELL'ISTAMINA, INIBITORI DI POMPA PROTONICA</b>		
<p><b>Singola dose di 30 ml di una sospensione di antiacido (equivalente a 3,6 g di idrossido di alluminio e 1,8 g di idrossido di magnesio)</b> (Telzir 1400 mg singola dose)</p> <p><b>Ranitidina</b> 300 mg singola dose (Telzir 1400 mg singola dose)</p> <p><b>Esomeprazolo</b> 20 mg una volta al giorno</p>	<p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↓ 35% Amprenavir: AUC ↓ 18% Amprenavir: <math>C_{min}</math> (<math>C_{12h}</math>) ↔</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↓ 51% Amprenavir: AUC ↓ 30% Amprenavir: <math>C_{min}</math> (<math>C_{12h}</math>) ↔</p> <p>Amprenavir: <math>C_{max}</math> ↔ Amprenavir: AUC ↔ Amprenavir: <math>C_{min}</math> (<math>C_{12h}</math>) ↔</p> <p>(Aumento del pH gastrico)</p>	<p>Nessun aggiustamento della dose è necessario con antiacidi, antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> dell'istamina ed inibitori di pompa protonica.</p>

<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
<b>Fenitoina</b> 300 mg una volta al giorno	Fenitoina: $C_{max}$ ↓ 20% Fenitoina: AUC ↓ 22% Fenitoina: $C_{min}$ ↓ 29%  (modesta induzione CYP3A4 da FPV/RTV)  Amprenavir: $C_{max}$ ↔ Amprenavir: AUC ↑ 20% Amprenavir: $C_{min}$ ↑ 19%	Si raccomanda che le concentrazioni plasmatiche di fenitoina vengano controllate e la dose di fenitoina venga aumentata come appropriato.
<b>Fenobarbital</b> <b>Carbamazepina</b>  Nessuno studio di interazione farmacologica.	Amprenavir: ↓ atteso  (modesta induzione CYP3A4)	Usare con cautela (vedere paragrafo 4.4).
<b>Lidocaina</b> (per via sistemica)  Nessuno studio di interazione farmacologica.	Lidocaina: ↑ atteso  (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Non è raccomandato l'uso concomitante. Ciò può causare reazioni avverse gravi (vedere paragrafo 4.4).
<b>Alofantrina</b>  Nessuno studio di interazione farmacologica.	Alofantrina: ↑ atteso  (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	Non è raccomandato l'uso concomitante. Ciò può causare reazioni avverse gravi (vedere paragrafo 4.4).
<b>INIBITORI PDE5</b>		
<b>Sildenafil</b> <b>Vardenafil</b> <b>Tadalafil</b>  Nessuno studio di interazione farmacologica.	Inibitori PDE5: ↑ atteso  (inibizione CYP3A4 da FPV/RTV)	L'uso concomitante non è raccomandato. Ciò può comportare un aumento delle reazioni avverse associate agli inibitori PDE5 inclusa ipotensione, alterazioni della visione e priapismo (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli inibitori PDE5). I pazienti devono essere avvertiti circa questi possibili effetti collaterali quando usano gli inibitori PDE5 con Telzir/ritonavir (vedere paragrafo 4.4). Da notare che la somministrazione concomitante di Telzir con una bassa dose di ritonavir con sildenafil, usato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa, è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### Gravidanza

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

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

### Allattamento

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

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

### **Riassunto del profilo di sicurezza**

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

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

### **Riassunto tabulare delle reazioni avverse**

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

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

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

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea, vertigini, parestesia orale	Comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Diarrea Feci non composte, nausea, vomito, dolore addominale	Molto comune Comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Sindrome di Stevens Johnson Angioedema Rash (vedere testo sotto riportato "rash/reazioni cutanee")	Raro Non comune Comune
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Affaticamento	Comune
<i>Esami diagnostici</i>	Aumento del colesterolo nel sangue Aumento dei trigliceridi nel sangue Innalzamento dell'alanina aminotransferasi Innalzamento dell'aspartato aminotransferasi Innalzamento della lipasi	Molto comune Comune Comune Comune Comune

### **Descrizioni di reazioni avverse selezionate**

**Rash / reazioni cutanee:** possono verificarsi durante la terapia eruzioni cutanee eritematose o maculopapulari, con o senza prurito. Il rash generalmente si risolve spontaneamente senza la necessità di sospendere il trattamento con fosamprenavir più ritonavir.

Episodi di rash grave o pericoloso per la vita, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, sono rari. La terapia di combinazione fosamprenavir più ritonavir deve essere definitivamente sospesa in caso di rash grave o in caso di rash di intensità lieve o moderata associato con segni/sintomi sistemici o a livello delle mucose (vedere paragrafo 4.4).



**Anomalie chimico-cliniche:** le anomalie chimico-cliniche (Grado 3 o 4) potenzialmente correlate al trattamento con fosamprenavir più ritonavir e riportate con una frequenza maggiore o uguale all'1% dei pazienti adulti comprendevano: incremento delle ALT (*comune*), delle AST (*comune*), delle lipasi sieriche (*comune*) e dei trigliceridi (*comune*).

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

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

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

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

### **Pazienti pediatrici/altre popolazioni**

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

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

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

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

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

## 4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto conosciuto contro Telzir. Non è noto se amprenavir possa essere rimosso mediante dialisi peritoneale o emodialisi. Se si verifica sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per evidenziare eventuale tossicità (vedere paragrafo 4.8) e un trattamento standard di supporto deve essere fornito, secondo necessità.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

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

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

#### Attività antivirale *in vitro*

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

#### Resistenza

##### *In vivo*

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

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

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

K20K/R, I54I/L e I93I/L rispettivamente.

Degli 81 pazienti pediatrici *naïve* ai PI trattati con fosamprenavir/ritonavir, 15 pazienti sono andati incontro a fallimento virologico definito dal protocollo nel periodo di 48 settimane in APV29005 e fino a 108 settimane in APV20003. Mutazioni maggiori della proteasi emergenti con il trattamento o associate ad amprenavir sono state osservate in virus isolati da 2 pazienti. I *patterns* di resistenza erano simili a quelli osservati negli adulti.

b) Pazienti già trattati con PI

#### Amprenavir

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

#### Fosamprenavir

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

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

#### Attività antivirale in base alla resistenza genotipica/fenotipica

##### Test di resistenza genotipica

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

##### Test di resistenza fenotipica

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

## Esperienza clinica

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

### Pazienti adulti mai trattati con terapia antiretrovirale (naïve)

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

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

Gli *outcome* di efficacia per sottogruppi sono descritti nella tabella seguente.

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

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

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

Gli *outcome* di efficacia sono descritti nella tabella di seguito.

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

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

#### Pazienti adulti già trattati con terapia antiretrovirale

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

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

La popolazione arruolata consisteva per la maggior parte di pazienti con una limitata esperienza di trattamento antiretrovirale. La durata mediana della precedente esposizione agli inibitori della trascrittasi inversa, NRTI, era stata di 257 settimane per i pazienti del braccio fosamprenavir più ritonavir due volte al giorno (79% aveva ricevuto  $\geq$  3 NRTI in precedenza) e 210 settimane per i pazienti del braccio lopinavir / ritonavir (64% aveva ricevuto  $\geq$  3 NRTI in precedenza). Le durate mediane delle precedenti esposizioni agli inibitori della proteasi, PI, sono state di 149 settimane per i pazienti del braccio fosamprenavir più ritonavir due volte al giorno (49% aveva ricevuto  $\geq$  2 PI in precedenza) e di 130 settimane per i pazienti del braccio lopinavir / ritonavir (40% aveva ricevuto  $\geq$  2 PI in precedenza).

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

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

	<b>FPV/RTV BID (N=107)</b>	<b>LPV/RTV BID (N=103)</b>
<b>AAUCMB Analisi osservata</b>	media (n)	media (n)
<b>Tutti i pazienti</b>	-1,53 (105)	-1,76 (103)
<b>1000 – 10.000 copie/ml</b>	-1,53 (41)	-1,43 (43)
<b>&gt;10.000 – 100.000 copie/ml</b>	-1,59 (45)	-1,81 (46)
<b>&gt;100.000 copie/ml</b>	-1,38 (19)	-2,61 (14)
<b>FPV/RTV BID vs LPV/RTV BID</b>	AAUCMB Diff media (97,5% CI)	
<b>Tutti i pazienti</b>	0,244 (-0,047, 0,536)	
<b>1000 – 10.000 copie/ml</b>	-0,104 (-0,550, 0,342)	
<b>&gt;10.000 – 100.000 copie/ml</b>	0,216 (-0,213, 0,664)	
<b>&gt;100.000 copie/ml</b>	1,232 (0,512, 1,952)	
<b>AAUCMB Analisi osservata</b>	media (n)	media (n)
<b>Tutti i pazienti</b>	-1,53 (105)	-1,76 (103)
<b>conta 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>GSS a OBT<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>Tutti i pazienti, RD=F Analisi<sup>2</sup></b>	n (%)	n (%)
<b>Soggetti (%) con HIV-1 RNA plasmatico &lt;50 copie/ml</b>	49 (46%)	52 (50%)
<b>Soggetti (%) con HIV-1 RNA plasmatico &lt;400 copie/ml</b>	62 (58%)	63 (61%)
<b>Soggetti con una modifica dal basale &gt;1 log<sub>10</sub> nell' HIV-1 RNA plasmatico</b>	62 (58%)	71 (69%)
<b>Modifica dal basale nelle cellule CD4 (cell./µl)</b>	Mediana (n)	Mediana (n)
<b>Tutti i pazienti</b>	81 (79)	91 (85)

Legenda: <sup>1</sup>GSS a OBT: Genotypic Sensitivity Score a Optimised Background. GSS è stato ricavato usando le linee guida ANRS 2007. <sup>2</sup>RD=F: *Rebound* o *discontinuation* uguale a *failure* analisi che equivale a TLOVR. FPV/RTV BID – Fosamprenavir con ritonavir due volte al giorno, LPV/RTV BID – Lopinavir / ritonavir due volte al giorno.

**Tabella 4 AAUCMB alla settimana 48 dal genotypic sensitivity score in OBT e resistenza al basale a FPV/RTV**

	Settimana 48 AAUCMB (n)		
	Tutti i soggetti	Sensibile a FPV/RTV < 4 mutazioni dal punteggio	Resistente a FPV/RTV ≥ 4 mutazioni dal punteggio
<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>Tutti i soggetti</b>	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

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

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

#### Bambini e adolescenti sopra i sei anni

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



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

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

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

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

Le formulazioni di Telzir, compresse e sospensione orale, somministrate entrambe a digiuno, hanno prodotto valori di AUC<sub>∞</sub> plasmatici di amprenavir equivalenti; Telzir, come sospensione orale, ha fornito una C<sub>max</sub> plasmatica di amprenavir maggiore del 14% in confronto a quella ottenuta con la formulazione in compresse. Tuttavia non si è potuto dimostrare la bioequivalenza quando la sospensione orale veniva

somministrata con il cibo. Pertanto nei pazienti adulti la sospensione orale di Telzir deve essere assunta **senza** cibo e a stomaco vuoto (vedere paragrafo 4.2).

### Assorbimento

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

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

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

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

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

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

### Distribuzione

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

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

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

## Biotrasformazione

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

## Eliminazione

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

## Speciali categorie di pazienti

### Bambini

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

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

### Anziani

La farmacocinetica di fosamprenavir in combinazione con ritonavir non è stata studiata nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

## Insufficienza renale

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

## Insufficienza epatica

Fosamprenavir è convertito in amprenavir nell'uomo. La via principale di eliminazione di amprenavir e ritonavir è costituita dal metabolismo epatico.

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

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

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

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

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

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

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi di tossicità a dosi ripetute nei cani e nei ratti adulti, fosamprenavir produceva alterazioni gastrointestinali evidenti (salivazione, vomito e feci da non conformate a liquide) cambiamenti a livello epatico (aumento del peso del fegato, aumento degli enzimi epatici sierici e alterazioni microscopiche che includono necrosi epatocitaria). La tossicità non peggiorava quando animali più giovani venivano trattati in confronto ad animali adulti, anche se i dati erano indicativi di una aumentata risposta alla dose.

Negli studi di tossicità riproduttiva con fosamprenavir nei ratti, la fertilità maschile non è stata influenzata mentre nelle femmine erano ridotti il peso dell'utero in gravidanza, il numero dei corpi lutei ovarici e i siti di impianto uterino. Nelle femmine gravide di ratto e coniglio non vi erano particolari effetti sullo sviluppo embrio-fetale. Tuttavia aumentava il numero degli aborti. Nei conigli l'esposizione sistemica a livelli di dosaggio elevati è stata solo di 0,3 volte l'esposizione umana alla dose massima clinica e pertanto gli effetti tossici di fosamprenavir sullo sviluppo non sono stati del tutto determinati. Nei ratti esposti a fosamprenavir prima e dopo la nascita, la prole mostrava una compromissione nello sviluppo fisico e funzionale e una crescita ridotta. La sopravvivenza della prole risultava ridotta. Inoltre veniva diminuito il numero dei siti di impianto per figliolata e si osservava un prolungamento del periodo di gestazione quando la prole, raggiunta la maturità, veniva accoppiata.

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa  
Sucralosio  
Glicole propilenico  
Metil paraidrossibenzoato (E218)

Propil paraidrossibenzoato (E216)  
Polisorbato 80  
Calcio cloruro biidrato  
Aroma artificiale di uva  
Aroma naturale di menta  
Acqua depurata

## **6.2 Incompatibilità**

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

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni  
Eliminare 28 giorni dopo la prima apertura.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non congelare.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Regno Unito

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

EU/1/04/282/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 12 Luglio 2004  
Data di rinnovo: 15 Maggio 2009

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agencia Italiana del Farmaco

## ALLEGATO II

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



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

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

### Compresse rivestite con film

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

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

### Sospensione orale

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

o

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

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

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

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

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

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

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

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo

beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

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

Agenzia Italiana del Farmaco