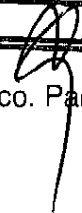


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TELZIR^{MR}-SUSPENSIÓN ORAL 50 mg/mL Fosamprenavir

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO. REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
15 MAY 2009	
Nº Ref...	11-502/08
Nº Registro:	F-17573/09
Firma Profesional:	

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de suspensión contiene 50 mg de fosamprenavir como fosamprenavir cálcico. Para obtener información sobre excipientes, véase *Lista de Excipientes*.

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

La suspensión oral es una suspensión de color blanco a casi blanco, con sabor a chicle de uva y menta.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Indicaciones

TELZIR se indica para emplearse en combinación con otros agentes antirretrovíricos, en el tratamiento de pacientes infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1).

Dosis y Administración

Un médico con experiencia en el manejo de infecciones por VIH debe indicar el tratamiento y definir su posología y duración del tratamiento.

Telzir comprimidos puede ser tomado con o sin alimentos.

Adultos deberían tomar Telzir suspensión oral, sin alimentos. Los pacientes pediátricos deberían tomar Telzir con alimentos. Si se produce emésis dentro de los 30 minutos de la administración, se debe readministrar la dosis. Dosis más altas que las aprobadas para la combinación de Telzir con ritonavir no son recomendables debido al alto riesgo de elevación de las transaminasas.

Cuando se administra Telzir en combinación con ritonavir, los médicos deberían consultar la información completa sobre prescripción de ritonavir.

Adultos:

Pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previamente:

- Telzir 1400 mg dos veces al día (Sin ritonavir)
- Telzir 1400 mg una vez al día más ritonavir 200 mg una vez al día.
- Telzir 1400 mg una vez al día más ritonavir 100 mg una vez al día.
- Telzir 700 mg dos veces al día, más ritonavir 100 mg dos veces al día.

Pacientes adultos que ya han recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa.

Telzir 700 mg dos veces al día más ritonavir 100 mg dos veces al día.

Pacientes pediátricos (2 a 18 años)

La dosis de Telzir recomendada en pacientes ≥ 2 años se debería calcular basado en el peso corporal (Kg) y no debería exceder la dosis adultos recomendada.

Los datos son insuficientes para recomendar

- Telzir una vez al día solo o en combinación con ritonavir, y
- Cualquier dosis de telzir en pacientes de 2 a 5 años con terapia previa.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Pacientes de 2 a 5 años que no habían recibido tratamiento previamente.

Telzir suspensión oral 30 mg/kg dos veces al día, sin exceder la dosis adultos de 1400 mg dos veces al día.

Pacientes \geq 6 años que no habían recibido tratamiento previamente.

Puede ser Telzir suspensión oral 30 mg/kg dos veces al día, sin exceder la dosis adultos de 1400 mg dos veces al día o Telzir suspensión oral 18 mg/kg más ritonavir 3 mg/kg dos veces al día sin exceder la dosis adultos de Telzir 700 mg dos veces al día más ritonavir 100 mg dos veces al día.

Pacientes \geq 6 años que ya habían recibido tratamiento previamente.

Telzir suspensión oral 18 mg/kg más ritonavir 3 mg/kg dos veces al día sin exceder la dosis adultos de Telzir 700 mg dos veces al día más ritonavir 100 mg dos veces al día.

Cuando se administra sin ritonavir, el régimen adulto de Telzir comprimidos 1400 mg dos veces al día puede ser usado en pacientes pediátricos que pesan al menos 47 kg.

Cuando es administrado en combinación con ritonavir, Telzir comprimidos puede ser usado por pacientes pediátricos que pesan al menos 39 kg; ritonavir cápsulas puede ser usado en pacientes pediátricos que pesan al menos 33 kg.

Un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH debe iniciar la terapia.

Dosis bajas de ritonavir pueden aumentar el perfil farmacocinético de amprevir. No se recomienda usar dosis combinadas de TELZIR con ritonavir más altas que las recomendadas (ver Advertencias y Precauciones). Las dosis orales recomendadas para TELZIR, solo o en combinación con ritonavir se dan más adelante.

La administración una vez al día de TELZIR más ritonavir o TELZIR no ayudado con dosis bajas de ritonavir, no se recomienda en pacientes que ya hayan recibido inhibidores de la proteasa.

TELZIR se administra oralmente.

Adultos (18 años de edad o mayores)

Tabletas:

Las tabletas de TELZIR pueden tomarse con o sin alimentos.

La formulación TELZIR también se encuentra disponible en suspensión oral, para emplearse en adultos que no puedan deglutir tabletas.

Pacientes que no habían recibido tratamiento previamente:

- 1400 mg de TELZIR, administrados dos veces al día (sin ritonavir)
- 1400 mg de TELZIR, administrados una vez al día, más 200 mg de ritonavir una vez al día
- 700 mg de TELZIR, administrados dos veces al día, más 100 mg de ritonavir dos veces al día

Pacientes que ya han recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa

- 700 mg de TELZIR, administrados dos veces al día, más 100 mg de ritonavir dos veces al día.

Suspensión oral:

La formulación TELZIR también se encuentra disponible en tabletas recubiertas de 700 miligramos.

Los adultos deben tomar la suspensión oral sin alimentos y con el estómago vacío. Agite el frasco antes de usarlo.

Pacientes que no habían recibido tratamiento previamente:

- 1400 mg de TELZIR, administrados dos veces al día (sin ritonavir)
- 1400 mg de TELZIR, administrados una vez al día, más 200 mg de ritonavir una vez al día
- 700 mg de TELZIR, administrados dos veces al día, más 100 mg de ritonavir dos veces al día

Pacientes que ya han recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa

- 700 mg de TELZIR, administrados dos veces al día, más 100 mg de ritonavir dos veces al día

Niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad)

Tabletas:

La suspensión oral de TELZIR es la opción recomendada para la dosificación más exacta basada en el peso corporal en niños.

El régimen para adultos con TELZIR tabletas, 1400 mg administrados dos veces al día puede prescribirse a pacientes pediátricos que no hayan recibido tratamiento previamente, que pesen mínimo 47 Kg. y que puedan deglutir tabletas enteras.

El régimen para adultos con TELZIR tabletas, 1400 mg administrados una vez al día más ritonavir 200 mg una vez al día, para pacientes que no hayan recibido inhibidores de proteasa, o TELZIR tabletas, 700 mg dos veces al día más 100 mg de ritonavir dos veces al día para pacientes que no hayan recibido inhibidores de proteasa o pacientes que ya hayan recibido tratamiento, puede prescribirse a niños y adolescentes si pesan un mínimo de 30 Kg. y puedan deglutir tabletas enteras. Cápsulas de 100

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

mg de Ritonavir pueden prescribirse a niños y adolescentes tomando la suspensión oral de TELZIR si pesan un mínimo de 22 Kg. y pueden deglutir las cápsulas enteras. Las tabletas pueden ser administradas con o sin alimento.

Suspensión oral:

La suspensión oral de TELZIR es la opción recomendada para la dosificación más exacta basada en el peso corporal en niños. Los pacientes pediátricos deben tomar la suspensión oral con alimentos. Las dosis recomendadas de TELZIR suspensión oral, solo o en combinación con ritonavir es como sigue:

Tabla 1: Dosis Recomendadas para Pacientes Pediátricos

Población de Pacientes	Edad	Régimen de Dosificación		
		TELZIR ^z Régimen de Dos veces al día	TELZIR / Ritonavir [†] Régimen de Una vez al día	Régimen de Dos veces al día
No han recibido tratamiento antirretroviral	2-5 años	30 mg/Kg.	TELZIR 40 mg/Kg. Ritonavir 6 mg/Kg.	TELZIR 20mg/Kg. Ritonavir 3mg/Kg.
	≥ 6 años	30 mg/Kg.	TELZIR 36 mg/Kg. Ritonavir 6 mg/Kg.	TELZIR 18 mg/Kg. Ritonavir 3 mg/Kg.
No han recibido inhibidores de la proteasa	2-5 años	NA	TELZIR 40 mg/Kg. Ritonavir 6 mg/Kg.	TELZIR 20 mg/Kg. Ritonavir 3 mg/Kg.
	≥ 6 años	NA	TELZIR 36 mg/Kg. Ritonavir 6 mg/Kg.	TELZIR 18 mg/Kg. Ritonavir 3 mg/Kg.
Ya recibieron inhibidores de la proteasa	2-5 años	NA	NA	TELZIR 20 mg/Kg. Ritonavir 3 mg/Kg.
	≥ 6 años	NA	NA	TELZIR 18 mg/Kg. Ritonavir 3 mg/Kg.

^z La dosis máxima no debe exceder la dosis recomendada para adultos. El régimen para adultos con TELZIR tabletas, 1400 mg administrados dos veces al día puede prescribirse a niños y adolescentes que pesen mínimo 47 Kg. y que pueden deglutir tabletas enteras.

[†] La dosis máxima no debe exceder la dosis recomendada para adultos. Cuando se administra en combinación con ritonavir, TELZIR tabletas puede prescribirse a niños y adolescentes que pesen mínimo 30 Kg. y que pueden deglutir las tabletas enteras. Ritonavir cápsulas de 100 mg pueden prescribirse a niños y adolescentes que pesen mínimo 23 Kg. y que pueden deglutir tabletas enteras.

Tabletas comprimidos y suspensión oral:

- **Niños (menores de 2 años de edad)**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de TELZIR en esta población de pacientes.

- **Pacientes de edad avanzada**

No se ha estudiado la farmacocinética del fosamprenavir en pacientes mayores de 65 años de edad (véase *Propiedades Farmacológicas*).

- **Insuficiencia renal**

No se considera necesario realizar ajustes en la dosificación de TELZIR en los pacientes con insuficiencia renal (véase *Propiedades Farmacológicas*).

- **Insuficiencia hepática**

En el ser humano, el fosamprenavir se convierte en amprenavir. La principal vía de eliminación del amprenavir es el metabolismo hepático.

Para adultos con insuficiencia hepática leve (calificación Child-Pugh: 5-6): TELZIR debe ser administrado con precaución y a una dosis reducida de 700 mg dos veces al día sin ritonavir ó 700 mg de TELZIR dos veces al día con 100 mg de ritonavir una vez al día.

Para adultos con insuficiencia hepática moderada (calificación Child-Pugh: 7-9): TELZIR debe ser administrado con precaución y a una dosis reducida de 700 mg TELZIR dos veces al día sin ritonavir ó 450 mg de TELZIR dos veces al día con 100 mg de ritonavir una vez al día. Si el último régimen no puede lograrse con los **tabletas comprimidos** de TELZIR, estos pacientes deberían ser tratados con la suspensión oral de TELZIR.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Para adultos con insuficiencia hepática grave (calificación Child-Pugh: 10-12): *TELZIR* debe ser administrado con precaución y a una dosis reducida de 350 mg dos veces al día sin ritonavir. Debe usarse la suspensión oral de *TELZIR* para lograr esta dosis reducida. No hay dosis recomendada para niños (de 2 años a menores de 12 años de edad) y adolescentes (12 a 17 años de edad) con insuficiencia hepática.

Contraindicaciones

~~Tabletas comprimidos~~ y suspensión oral:

Hipersensibilidad conocida al fosamprenavir, amprenavir, o a cualquiera de los excipientes contenidos en las formulaciones.

La formulación *TELZIR* no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). La coadministración puede producir una inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos y crear un potencial de eventos adversos graves o potencialmente mortales, o ambos, como arritmia cardíaca (por ejemplo, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida), sedación prolongada o depresión respiratoria (por ejemplo, triazolam, midazolam) o isquemia o vasoespasmo periférico (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) (véase *Interacciones*).

Si la formulación *TELZIR* se coadministra con ritonavir, también se contraindican los agentes antiarrítmicos flecainida y propafenona. Favor de consultar la información completa sobre prescripción del ritonavir para conocer otras interacciones medicamentosas potenciales.

La formulación *TELZIR* no debe administrarse concomitantemente con rifampicina, debido a que se esperaría una gran disminución en las concentraciones plasmáticas de amprenavir (véase *Interacciones*).

La administración de *TELZIR* con ritonavir está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias y Precauciones

~~Tabletas comprimidos~~ y suspensión oral:

Se debe advertir a los pacientes que la formulación *TELZIR*, o cualquier otra terapia antirretrovírica actual, no curan el VIH, pues aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. No se ha demostrado que las terapias antirretrovíricas actuales, incluyendo *TELZIR*, prevengan el riesgo de transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

TELZIR contiene un grupo sulfonamida. Se desconoce el potencial de sensibilidad cruzada entre fármacos de la clase sulfonamida y *TELZIR*. En estudios fundamentales realizados con *TELZIR*, no se encontraron indicios que indicaran un aumento en el riesgo de ocurrencia de exantemas en pacientes con antecedentes de alergia a las sulfonamidas que recibieron *TELZIR*, frente a aquellos que recibieron *TELZIR* y no presentaron alergias a las sulfonamidas. Sin embargo, la formulación *TELZIR* debe emplearse con precaución en aquellos pacientes con alergias conocidas a las sulfonamidas.

Aún no se establece completamente la farmacocinética, seguridad y eficacia de *TELZIR* en niños menores de 2 años.

El uso de *TELZIR* con ritonavir, a dosis superiores a las aprobadas, ha producido elevaciones en las concentraciones de aminotransferasas en algunas personas, por lo cual no se recomienda su uso.

Insuficiencia hepática / renal: La principal ruta metabólica y de excreción del amprenavir es la hepática, por lo que debe tenerse precaución y usar dosis reducidas al administrar *TELZIR* con o sin ritonavir a pacientes adultos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (véase *Dosis y Administración*). Existe la posibilidad de que los pacientes con hepatitis B o C

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

subyacente, o que presenten elevaciones muy manifiestas en las concentraciones de aminotransferasas antes del tratamiento, se encuentren en mayor riesgo de desarrollar aumentos en las concentraciones de aminotransferasas. Antes de iniciar la terapia, y a intervalos periódicos de tiempo durante el tratamiento, deberán realizarse pruebas de laboratorio adecuadas.

Debido a la insignificante depuración renal del amprenavir, no se esperan concentraciones plasmáticas elevadas en pacientes con insuficiencia renal. Como el amprenavir exhibe un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas, es poco probable que pueda eliminarse significativamente a través de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Medicamentos – interacciones potenciales:

El amprenavir, al igual que otros inhibidores de la proteasa del VIH, es un inhibidor de la enzima 3A4 del citocromo P450. La formulación *TELZIR* no debe administrarse concomitantemente con medicamentos cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos y sean sustratos de la CYP3A4. También existen otros agentes capaces de generar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, por lo que se aconseja tener precaución cada vez que se coadministre la formulación *TELZIR* con medicamentos inductores, inhibidores o sustratos de la CYP3A4 (véase *Contraindicaciones e Interacciones*).

No se recomienda la administración concomitante de *TELZIR* y halofantrina, ya que podrían producirse aumentos en las concentraciones de halofantrina, lo cual elevaría potencialmente el riesgo de incidencia de efectos adversos graves, como por ejemplo arritmias cardíacas (véase *Interacciones*).

No se recomienda la administración concomitante de *TELZIR* y delavirdina, debido a que se han observado reducciones significativas en las concentraciones de este último fármaco (véase *Interacciones*).

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, lovastatina y simvastatina, son altamente dependientes de la CYP3A4 para su metabolismo, por lo que no se recomienda el uso concomitante de *TELZIR* con simvastatina o lovastatina, debido al aumento en el riesgo de miopatía, incluyendo rhabdomiolisis. Se debe tener precaución al emplear *TELZIR* en forma concomitante con atorvastatina, la cual se metaboliza en menor grado a través de la CYP3A4. En esta situación, se debe considerar hacer una reducción en la dosificación de atorvastatina. Si se indica un tratamiento con algún inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda administrar pravastatina o fluvastatina (véase *Interacciones*).

No se recomienda el uso concomitante de *TELZIR* con ritonavir y propionato de fluticasona, u otros glucocorticoesteroides metabolizados por la isoenzima CYP3A4, a menos que el beneficio potencial del tratamiento exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos debidos a corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal (véase *Interacciones*).

Aunque no se ha(n) dilucidado la(s) isoenzima(s) responsable(s) del metabolismo del bepridil, las rutas metabólicas primordialmente responsables de su metabolismo son mediadas por el sistema de la enzima CYP450. Debido a que el amprenavir es un inhibidor de la isoenzima CYP 3A4, la cual es la isoenzima del CYP450 que con mayor frecuencia es responsable del metabolismo de fármacos, y debido a que el aumento en el grado de exposición plasmática al bepridil puede aumentar el riesgo de ocurrencia de arritmias potencialmente mortales, debe tenerse precaución al coadministrar *TELZIR* y bepridil.

Se pueden presentar interacciones medicamentosas graves o potencialmente mortales, o ambas, entre el amprenavir y la amiodarona, lidocaína (sistémica), antidepresivos tricíclicos, quinidina y warfarina. Se recomienda vigilar la concentración (vigilar la Razón Internacional Normalizada de la warfarina) de estos agentes, ya que esto minimiza el riesgo de que se presenten problemas potenciales de seguridad con el uso concomitante.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores de PDE5 (p.ej., sildenafil) en pacientes que reciben tratamiento con TELZIR. Sería de esperarse que la administración concomitante de TELZIR con inhibidores de PDE5 aumentara sustancialmente las concentraciones de este inhibidor, lo cual podría dar lugar a efectos adversos asociados con el inhibidor de PDE5, incluyendo hipotensión, síncope, cambios visuales y priapismo (véase Interacciones).

La coadministración de amprenavir con rifabutina produce un aumento del 200% en las concentraciones plasmáticas de rifabutina (ABC). Se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 50% de la dosis recomendada, al administrar este medicamento junto con TELZIR. Al coadministrar ritonavir, sería de esperarse que se produjera un mayor aumento en las concentraciones de rifabutina. Al administrar este medicamento junto con TELZIR y ritonavir, se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 75% de la dosis recomendada. Se debe instituir una vigilancia clínica de los pacientes (véase Interacciones).

No se recomienda el uso concomitante de TELZIR con productos que contengan *Hypericum perforatum* (también conocido como hipérico o hierba de San Juan). Un estudio farmacocinético realizado con indinavir indica que el *Hypericum perforatum* es capaz de reducir las concentraciones séricas de amprenavir, cuando se administran en forma concomitante (véase Interacciones).

Debido a que puede aumentar en el riesgo de incrementos de las concentraciones de aminotransferasas hepáticas, así como alteraciones en las concentraciones hormonales por la coadministración de TELZIR, ritonavir y anticonceptivos orales, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos no hormonales alternos en mujeres con potencial de procreación (véase Interacciones).

No se dispone de información relacionada con la administración concomitante de TELZIR y ritonavir con estrógenos y/o progestágenos, cuando se utilizan en terapias de reemplazo hormonal. Aún no se establecen los perfiles de eficacia y seguridad de estas terapias con TELZIR y ritonavir.

El amprenavir reduce las concentraciones plasmáticas de metadona. Por tanto, al coadministrar metadona con la formulación TELZIR, se debe vigilar a los pacientes en busca de indicios del síndrome de abstinencia de opiáceos. Actualmente, no es posible hacer recomendaciones en cuanto a ajustes en la dosificación de la metadona cuando se coadministra con TELZIR.

Exantema/reacciones cutáneas: La mayoría de los pacientes con exantemas de grado leve o moderado pueden seguir la terapia con TELZIR. La administración de antihistamínicos adecuados (por ejemplo, dihidrocloruro de cetirizina) es capaz de reducir la intensidad del prurito y acelerar la resolución del exantema. Se han comunicado reacciones cutáneas severas y potencialmente mortales, con inclusión del síndrome de Stevens-Johnson, en menos del 1% de los sujetos incluidos en el programa de desarrollo clínico. El tratamiento con TELZIR debe suspenderse permanentemente en caso de que se presenten exantemas severos o exantemas de intensidad moderada con síntomas sistémicos o mucosos (véase Efectos Adversos).

Pacientes hemofílicos: Han surgido comunicaciones de aumentos en el sangrado, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes hemofílicos, tipo A y B, tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes, se administró adicionalmente el factor VIII. En más de la mitad de los casos comunicados, se continuó con el tratamiento con inhibidores de la proteasa, o se reinició en caso de haberse interrumpido. Se ha suscitado alguna relación causal, aunque no se ha dilucidado el mecanismo de

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

acción. Por tanto, se debe advertir a los pacientes hemofílicos sobre la posibilidad de que se presente un aumento en el sangrado.

Hiper glucemia: Se ha comunicado la aparición de casos nuevos de diabetes mellitus, hiper glucemia o exacerbación de la diabetes mellitus existente, en pacientes que reciben terapia antirretrovírica, incluyendo inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron la iniciación de una terapia con insulina o antidiabéticos orales o, si ya se encontraban bajo alguna, un ajuste en la dosificación para el tratamiento de estos casos. En algunos casos, se presentó cetoacidosis diabética. No se ha establecido alguna relación causal entre la terapia con inhibidores de la proteasa y estos eventos.

Redistribución de la grasa corporal: La terapia antirretrovírica de combinación, incluyendo regímenes que contienen algún inhibidor de la proteasa, se asocia con la redistribución/acumulación de grasa corporal en algunos pacientes. No se ha establecido alguna relación causal.

Síndrome de reconstitución inmunitaria: En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento.

Suspensión oral:

La formulación *TELZIR* en suspensión oral contiene parahidroxibenzoato de propilo y metilo. En algunos individuos, estos productos pueden ocasionar alguna reacción alérgica. Esta reacción puede ser retardada.

Interacciones

Tabletas comprimidos y suspensión oral:

Se han realizado estudios farmacocinéticos específicos sobre interacciones medicamentosas entre el fosamprenavir y otros medicamentos. Además, se han llevado a cabo extensos estudios de interacción entre el amprenavir, el cual es el metabolito activo del fosamprenavir, y otros medicamentos. Como el fosamprenavir se convierte rápida y ampliamente en amprenavir en el epitelio intestinal, y debido a que la formulación *TELZIR* presenta exposiciones plasmáticas de amprenavir similares a las de las formulaciones de amprenavir, los estudios de interacciones medicamentosas realizados con este último pueden extrapolarse al fosamprenavir.

Sólo se han llevado a cabo estudios de interacciones en adultos.

• **Interacciones que involucran a la CYP3A4**

El amprenavir, el cual es el metabolito activo del fosamprenavir, se metaboliza principalmente en el hígado, a través de la CYP3A4. Por tanto, los fármacos que compartan su ruta metabólica, o modifican la actividad de la CYP3A4, son capaces de modificar la farmacocinética del amprenavir. En forma similar, la administración de la formulación *TELZIR* es capaz de modificar la farmacocinética de otros fármacos que comparten esta ruta metabólica (véase *Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones*).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

El ritonavir es un potente inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. El ritonavir también inhibe la CYP2D6 e induce la CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 y la glucuronosil transferasa. El amprenavir es un inhibidor de la CYP3A4 menos potente que el ritonavir. Se debe consultar la información completa sobre prescripción del ritonavir si se emplean dosis bajas de ritonavir para mejorar el perfil farmacocinético del amprenavir.

- **Asociaciones contraindicadas (véase Contraindicaciones):**

La formulación *TELZIR* no debe administrarse concomitantemente con medicamentos, cuyos intervalos terapéuticos sean estrechos, y sean sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). La coadministración puede producir una inhibición competitiva del metabolismo de estos medicamentos y crear un potencial de efectos adversos graves o potencialmente mortales, tales como arritmia cardíaca (por ejemplo, astemizol, terfenadina, cisaprida y pimozida), sedación prolongada o depresión respiratoria (por ejemplo, triazolam, midazolam, diazepam, flurazepam) o isquemia o vasoespasma periférico (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) (véase *Contraindicaciones*). Al final de esta sección, bajo el subtítulo 'Otros medicamentos', se mencionan los demás fármacos capaces de interactuar potencialmente, debido a la acción de la CYP3A4 en el metabolismo del amprenavir.

La rifampicina reduce el ABC plasmático de amprenavir en aproximadamente un 82%. La formulación *TELZIR* no debe administrarse concomitantemente con rifampicina, debido a que se esperaría una gran disminución en las concentraciones plasmáticas de amprenavir (véase *Contraindicaciones*).

- **Asociaciones adicionales, precauciones para su uso:**

Agentes antirretrovíricos:

- *Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa:*

Efavirenz: se ha observado que el efavirenz disminuye la $C_{máx}$, el AUC, y la $C_{min,ss}$ del amprenavir en un 40%, aproximadamente, en los adultos. No es posible hacer recomendaciones de dosificación para la coadministración de *TELZIR* y efavirenz.

La administración concomitante de efavirenz (600 mg una vez al día) con el régimen de *TELZIR* y ritonavir de una vez al día (1400 mg de *TELZIR* una vez al día y 200 mg de ritonavir una vez al día) disminuyó el ABC plasmático de amprenavir en un 13% y la C_{min} en un 36%. Un aumento realizado en la dosis de ritonavir a 300 mg, administrados una vez al día, mantuvo las concentraciones plasmáticas de amprenavir. Al coadministrar efavirenz (600 mg una vez al día) con el régimen de *TELZIR* y ritonavir de dos veces al día (700 mg de *TELZIR* dos veces al día y 100 mg de ritonavir dos veces al día), las concentraciones plasmáticas de amprenavir no mostraron cambios significativos.

Nevirapina: Al administrar concomitantemente *TELZIR* (1400 mg administrados dos veces al día) con nevirapina (200 mg administrados dos veces al día), se produjo una disminución en el ABC, la $C_{máx}$ y la C_{min} de amprenavir del 33 %, 25 % y 35 %, respectivamente. El ABC, la $C_{máx}$ y la C_{min} de nevirapina sufrieron un aumento del 29 %, 25 % y 34 %, respectivamente. No es posible hacer recomendaciones de dosificación para la coadministración de *TELZIR* y nevirapina. Se recomienda tener precaución al emplear estos medicamentos de manera concomitante, ya que *TELZIR* podría perder eficacia debido a las concentraciones plasmáticas disminuidas y potencialmente subterapéuticas.

Cuando *TELZIR* se combina con ritonavir, el efecto de la nevirapina se compensa parcialmente por el efecto farmacocinético de refuerzo del ritonavir. El ABC y la C_{min} de amprenavir sufrieron un decremento del 11 % y 19 %, respectivamente, mientras que la $C_{máx}$ permaneció inalterada al administrar concomitantemente *TELZIR* (700 mg

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

administrados dos veces al día) más ritonavir (100 mg administrados dos veces al día) con nevirapina (200 mg administrados dos veces al día). El ABC, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ de nevirapina sufrieron un aumento del 14 %, 13 % y 22 %, respectivamente. Por tanto, si se administra nevirapina en combinación con **TELZIR** (700 mg administrados dos veces al día) más ritonavir (100 mg administrados dos veces al día), no es necesario realizar ajustes en la dosificación. Aún no se estudia el régimen de dosificación de **TELZIR** con ritonavir administrados una vez al día.

Delavirdina: al administrarse concomitantemente con amprenavir, el ABC, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ de delavirdina sufrieron una disminución del 61%, 47% y 88%, respectivamente. El ABC, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ de amprenavir sufrieron un aumento del 130%, 40% y 125%, respectivamente. **Debido a las considerables reducciones en las concentraciones de delavirdina, no se recomienda la administración concomitante de **TELZIR** y delavirdina (véase Advertencias y Precauciones).**

No es posible hacer recomendaciones de dosificación para la coadministración de **TELZIR** y delavirdina. Se recomienda tener cuidado al emplear estos medicamentos en forma concomitantemente, ya que puede presentarse una disminución en la eficacia de la delavirdina, debido a las concentraciones plasmáticas reducidas y potencialmente subterapéuticas.

▪ *Inhibidores nucleosídicos / de nucleótido de la transcriptasa inversa:*

No se considera necesario realizar ajustes en la dosificación cuando se coadministran los siguientes agentes antirretrovíricos con **TELZIR**: zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, abacavir y tenofovir.

▪ *Inhibidores de la Proteasa:*

No es posible hacer recomendaciones de dosificación para el uso de **TELZIR** en combinación con otros inhibidores de la proteasa, distintos del ritonavir. En las siguientes secciones se presentan los datos disponibles sobre interacciones.

Ritonavir: Se debe reducir la dosis de **TELZIR** cuando se administre en combinación con ritonavir (véase *Dosis y Administración*). Además, favor de consultar la información completa sobre prescripción del ritonavir para obtener información adicional sobre interacciones medicamentosas.

Lopinavir/ritonavir: la $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la $C_{m\acute{i}n}$ de lopinavir no mostraron cambio alguno (en comparación con los valores observados cuando se administraron 400 mg/100 mg de lopinavir/ritonavir, dos veces al día, por dos semanas) cuando se administró la combinación de lopinavir/ritonavir (533 mg/133 mg administrados dos veces al día por dos semanas) con **TELZIR** (1400 mg administrados dos veces al día por dos semanas). La $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la $C_{m\acute{i}n}$ de amprenavir disminuyeron en un 13%, 26% y 42%, respectivamente, en comparación con los valores obtenidos al administrar una dosis de 700 mg/100 mg de **TELZIR**/ritonavir, dos veces al día, por dos semanas.

Aún no se establecen las dosis adecuadas de la combinación, respecto a la seguridad y eficacia.

Indinavir: se administró amprenavir (750 ú 800 mg tres veces al día), durante dos semanas, a pacientes que recibieron indinavir en forma concomitante (800 mg administrados tres veces al día en ayunas). La $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la $C_{m\acute{i}n}$ de amprenavir en estado estacionario sufrieron un aumento de 18%, 33%, y 25%, respectivamente. En comparación con datos históricos, la $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la $C_{m\acute{i}n}$ de indinavir en estado estacionario disminuyeron en un 22%, 38% y 27%, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Saquinavir: se administró amprenavir (750 ú 800 mg tres veces al día) durante dos semanas a pacientes que recibieron saquinavir en forma concomitante (800 mg administrados tres veces al día, en estado posprandial). La $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la $C_{m\acute{i}n}$ de amprenavir en estado estacionario disminuyeron en un 37%, 32% y 14%, respectivamente. En comparación con datos históricos, la $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la $C_{m\acute{i}n}$ de saquinavir en estado estacionario aumentó en un 21%, disminuyó en un 19% y disminuyó en un 48%, respectivamente.

Nelfinavir: se administró amprenavir (750 ú 800 mg tres veces al día) durante dos semanas a pacientes que recibieron nelfinavir en forma concomitante (750 mg tres veces al día, en estado posprandial). La $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ de amprenavir en estado estacionario disminuyó en un 14% y aumentó en un 189%, respectivamente. En comparación con datos históricos, la $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la $C_{m\acute{i}n}$ de nelfinavir en estado estacionario aumentaron en un 12%, 15% y 14%, respectivamente.

Antibióticos / Antimicóticos

Eritromicina: No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos con fosamprenavir en combinación con eritromicina, sin embargo, es posible que aumenten las concentraciones plasmáticas de ambos medicamentos al coadministrarse.

Ketoconazol / Itraconazol: el amprenavir aumenta las concentraciones plasmáticas de ketoconazol, por lo cual sería de esperarse que aumentara las concentraciones de itraconazol. No se recomienda emplear dosis elevadas de ketoconazol e itraconazol (mayores de 200 mg/día), al coadministrarse con *TELZIR*, sin evaluar el riesgo y los beneficios.

Rifampicina: la rifampicina es un potente inductor de la CYP3A4. La administración concomitante con amprenavir produce una reducción de la $C_{m\acute{i}n}$ y el ABC del amprenavir en un 92% y 82%, respectivamente. No se debe emplear rifampicina en forma concomitante con *TELZIR* (véase *Contraindicaciones*).

Rifabutina: la coadministración de amprenavir con rifabutina produce un aumento del 200% en las concentraciones plasmáticas de rifabutina (ABC), así como un aumento en la incidencia de efectos adversos relacionados con la rifabutina. Se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos el 50% de la dosis recomendada, cuando se administre con *TELZIR*. Al coadministrar ritonavir, sería de esperarse que se produjera un mayor aumento en las concentraciones de rifabutina. Al administrar este medicamento junto con *TELZIR* y ritonavir, se recomienda hacer una reducción en la dosificación de rifabutina de cuando menos un 75% de la dosis recomendada. Es posible que se requiera realizar una reducción adicional de la dosificación.

Otros medicamentos

Antiácidos: el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de amprenavir disminuyeron en un 18% y 35%, respectivamente, mientras que la $C_{m\acute{i}n}$ (C_{12}) aumentó en un 14%, cuando se coadministró una dosis única de 1400 mg de *TELZIR* con una dosis única de 30 mL de antiácido en suspensión (equivalente a 2.75 gramos de hidróxido de aluminio y 1.8 gramos de hidróxido de magnesio). No se considera necesario realizar ajustes en la dosificación de alguno de los respectivos medicamentos, cuando se administran concomitantemente.

Antagonista del receptor H_2 de la histamina: las concentraciones séricas de amprenavir podrían verse reducidas con el uso concomitante de antagonistas del receptor H_2 de la histamina (por ejemplo, ranitidina y cimetidina). La administración concomitante de ranitidina

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

(dosis única de 300 mg) con *TELZIR* (dosis única de 1400 mg) redujo el ABC plasmático de amprenavir en un 30% y la $C_{máx}$ en un 51%, mientras que la $C_{mín}$ (C_{12}) de amprenavir permaneció inalterada. No se considera necesario realizar ajustes en la dosificación de alguno de los respectivos medicamentos, cuando se administran concomitantemente.

Inhibidores de la bomba de protones: La administración concomitante de esomeprazol (20mg QD) con *TELZIR* (1400mg dos veces al día) por 14 días no alteró el ABC, la $C_{máx}$ o $C_{mín}$ de amprenavir en plasma; el ABC en plasma de esomeprazol fue incrementada en un 55% y la $t_{máx}$ fue retrasada por 1 hora; mientras que la $C_{máx}$ se mantuvo sin cambio. La coadministración de esomeprazol (20 mg QD) con *TELZIR* (700 mg dos veces al día) en combinación con ritonavir (100 mg dos veces al día) por 14 días no alteró el ABC, $C_{máx}$ o $C_{mín}$ en plasma de amprenavir y no alteró el ABC o $C_{máx}$ en plasma de esomeprazol y el $t_{máx}$ fue retardado 1 hora. No se considera necesario el ajuste de la dosis de ninguno de los respectivos medicamentos cuando se administren de manera concurrente.

Para algunas sustancias capaces de ocasionar efectos adversos graves o potencialmente mortales, tales como la amiodarona, quinidina, lidocaína (por ruta sistémica), antidepresivos tricíclicos y warfarina (vigilar la RIN), se dispone de una vigilancia de la concentración plasmática. Para estos medicamentos, la vigilancia de la concentración debe ser capaz de reducir el potencial de que se presenten problemas de seguridad resultantes del uso concomitante con *TELZIR*.

Las medicaciones que se listan a continuación son ejemplos de sustratos, inhibidores o inductores de la CYP3A4 que podrían interactuar con la formulación *TELZIR*, al emplearlos concomitantemente. Esta lista no es exhaustiva. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales, ya que no se ha estudiado. Por tanto, se debe vigilar a los pacientes en cuanto a indicios de toxicidad asociada con tales fármacos, cuando se emplean en combinación con *TELZIR*.

Fármacos anticonvulsivos: la administración concomitante de agentes anticonvulsivos conocidos como inductores enzimáticos (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina) es capaz de ocasionar una reducción en las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Benzodiazepinas: existe la posibilidad de que las concentraciones séricas de alprazolam, cloracepato, midazolam y triazolam sufran aumentos, hecho que podría aumentar su actividad (véase *Contraindicaciones*).

Antagonistas del calcio: existe la posibilidad de que las concentraciones séricas de amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina y verapamilo sufran aumentos, hecho que podría aumentar su actividad y toxicidad.

Dexametasona: es capaz de inducir a la CYP3A4 y disminuir las concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Agentes contra la disfunción eréctil: con base en los datos obtenidos sobre otros inhibidores de la proteasa, sería de esperarse que hubiera lugar a un aumento sustancial en las concentraciones plasmáticas de inhibidores de PDE5 (p.ej., sildenafil), cuando se coadministre con *TELZIR*, lo cual podría producir un aumento en la incidencia de efectos adversos asociados con inhibidores de PDE5. No se recomienda su uso concomitante (véase *Advertencias y Precauciones*).

Propionato de fluticasona (interacción con ritonavir): en un estudio clínico en el que se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir, dos veces al día, de manera concurrente con 200 µg de propionato de fluticasona intranasal (una vez al día), durante siete días en sujetos

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

sanos, las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona aumentaron significativamente, mientras que las concentraciones del cortisol intrínseco disminuyeron aproximadamente un 86%. Se esperan mayores riesgos de experimentar efectos sistémicos al administrar propionato de fluticasona por inhalación oral.

Se han comunicado efectos sistémicos por corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal, en pacientes que reciben tratamiento con ritonavir y propionato de fluticasona, administrado por inhalación o vía intranasal; también es de esperarse que se produzca esta interacción con otros corticoesteroides metabolizados a través del mecanismo de la subfamilia 3A del citocromo P450 (véase *Advertencias y Precauciones*).

Por tanto, se debe evitar el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos corticoesteroides sistémicos colaterales.

Halofantrina: es posible que se produzca un aumento en las concentraciones plasmáticas de halofantrina al coadministrar este fármaco con *TELZIR*, lo cual podría ocasionar un aumento en la incidencia de efectos adversos asociados con la halofantrina, como por ejemplo arritmias cardíacas. No se recomienda su uso concomitante (véase *Advertencias y Precauciones*).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Se espera que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los cuales dependen ampliamente de la CYP3A4 para su metabolismo, como la lovastatina y la simvastatina, muestren un aumento muy manifiesto en las concentraciones plasmáticas cuando se coadministran con *TELZIR*. Como la elevada concentración de inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede ocasionar miopatía, incluyendo rabdomiolisis, no se recomienda la combinación de estos medicamentos con *TELZIR*. **Al administrar concomitantemente atorvastatina (10mg administrados una vez al día durante 4 días) con *TELZIR* (1400mg administrados dos veces al día durante dos semanas), la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC de atorvastatina sufrieron un aumento del 304% y 130%, respectivamente, mientras que la $C_{m\acute{i}n}$ experimentó un decremento del 10%. La $C_{m\acute{a}x}$, el ABC y la $C_{m\acute{i}n}$ de amprenavir sufrieron un decremento del 18%, 27% y 12%, respectivamente. Al emplearse concomitantemente con *TELZIR*, se deben administrar dosis de atorvastatina no superiores a 20mg/día, instituyendo una vigilancia cuidadosa en cuanto a indicios de toxicidad ocasionada por atorvastatina. Se hacen las mismas recomendaciones cuando se administra atorvastatina junto con *TELZIR* y ritonavir. El metabolismo de la pravastatina y de la fluvastatina no depende de la CYP3A4, por lo cual no se esperarían que surgieran interacciones con los inhibidores de la proteasa. Si se indica llevar a cabo un tratamiento con algún inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda emplear pravastatina o fluvastatina (véase *Advertencias y Precauciones*).**

Inmunodepresores: existe la posibilidad de que las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, rapamicina y tacrólimus sufran un aumento al coadministrarse con *TELZIR*. Por tanto, se recomienda instituir una vigilancia frecuente de la concentración terapéutica hasta que los niveles se hayan estabilizado.

Metadona: el amprenavir disminuye las concentraciones plasmáticas de la metadona. Por tanto, al coadministrar metadona con *TELZIR*, debe vigilarse estrechamente a los pacientes en busca de indicios del síndrome de abstinencia de opiáceos, con una vigilancia concurrente de las concentraciones plasmáticas de metadona.

Paroxetina: las concentraciones plasmáticas de paroxetina podrían disminuir significativamente al administrar este fármaco de manera concomitante con *TELZIR* y

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

ritonavir. Cualquier ajuste realizado en la dosis de paroxetina deberá basarse en el efecto clínico producido (tolerabilidad y eficacia).

Esteroides: La co-administración de 700 mg de *TELZIR* dos veces al día + 100 mg de ritonavir dos veces al día, de manera concomitante con Brevinor (0.035 mg de etinilestradiol (EE)/ 0.5 mg de noretisterona (NE)) una vez al día, disminuyó el ABC(0- τ) y la $C_{m\acute{a}x}$ en plasma del EE en 37% y 28%, respectivamente, y disminuyó el ABC(0- τ), la $C_{m\acute{a}x}$ y la C_{τ} en plasma de la NE en 34%, 38% y 26%, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos (PK) de las concentraciones plasmáticas de amprenavir en estado estacionario no se vieron afectadas significativamente por la coadministración de Brevinor; sin embargo, el ABC(0- τ) y la $C_{m\acute{a}x}$ del ritonavir fueron 45% y 63% superiores, respectivamente, en comparación con los datos históricos en mujeres que recibieron monoterapia con *TELZIR* / ritonavir. Además de disminuir la exposición a los anticonceptivos hormonales, la coadministración de *TELZIR* con ritonavir y Brevinor produjo aumentos clínicamente significativos en las concentraciones de aminotransferasas hepáticas de algunos sujetos sanos. Por tanto, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos no hormonales alternos en mujeres con potencial de procreación (véase *Advertencias y Precauciones*).

Hierba de San Juan o hipérico: es posible que haya una reducción en las concentraciones séricas de amprenavir al emplear concomitantemente la preparación herbal de la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (véase *Advertencias y Precauciones*).

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se presentaron efectos importantes en el desarrollo embrionario en ratas y conejas preñadas. En estos estudios, la exposición sistémica (ABC) en el plasma al amprenavir fue similar (ratas) o menor (conejas) que la exposición en pacientes en estudios clínicos realizados con *TELZIR*. En vista del bajo grado de exposición en conejas, no se ha podido determinar completamente la toxicidad potencial del fosamprenavir en el desarrollo.

La formulación *TELZIR* sólo debe emplearse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Debido a la posibilidad de transferencia del VIH a la leche materna, se contraindica el amamantamiento de bebés.

Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Operar Maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Efectos Adversos

En pruebas clínicas controladas (n=166) realizadas en adultos, se ha estudiado la seguridad de la formulación *TELZIR* en combinación con otros agentes antirretrovíricos. Los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia (en más de un 5% de los sujetos adultos tratados) consistieron en efectos gastrointestinales (náuseas y diarrea) y exantema. La mayoría de los efectos adversos asociados con la terapia con *TELZIR* fueron de intensidad leve a moderada, de iniciación temprana y, en raras ocasiones, limitantes del tratamiento. Para muchos de estos casos, no es claro si los efectos se relacionaron con *TELZIR*, con la terapia concomitante empleada para tratar la enfermedad ocasionada por el VIH, o si fueron el resultado del proceso patológico.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

A continuación se resumen los efectos adversos clínicos más frecuentes, relacionados con los fármacos del estudio, cuya intensidad fue por lo menos moderada (Grado 2 o mayor) y que se comunicaron en estudios clínicos realizados en adultos. Se incluyen todos los eventos comunicados en cuando menos un 2% de los sujetos tratados con *TELZIR*.

Los efectos adversos se listan por sistema corporal y por clase de órganos.

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea.

Trastornos gastrointestinales: Diarrea, náuseas y vómito.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Exantema.

Trastornos generales y en el sitio de administración: Fatiga.

Se observó un perfil similar de efectos adversos en las pruebas clínicas de *TELZIR* administrado en combinación con dosis bajas de ritonavir (n = 534).

Niños y adolescentes: el perfil de eventos adversos en niños y adolescentes se basa principalmente en los datos de seguridad de dos estudios (APV29005 y APV20003) en los que 126 sujetos infectados con VIH de entre 2 y 18 años de edad y antecedentes de tratamiento con inhibidores de la transcriptasa reversa recibieron *TELZIR* con ritonavir (ver Estudios Clínicos). El perfil general de seguridad en niños y adolescentes fue comparable al observado en adultos.

No se reportaron eventos adversos de, mínimo, intensidad moderada (Grado 2 o mas) en el grupo cohorte de pacientes pediátricos en el estudio APV29005 recibiendo *TELZIR* sin dosis bajas de ritonavir (n=18).

Durante la terapia, pueden presentarse erupciones cutáneas eritematosas o maculopapulosas, con o sin prurito. Por lo general, los casos de exantemas se resuelven espontáneamente sin necesidad de interrumpir el tratamiento con la formulación *TELZIR*.

Los casos de exantemas severos, o potencialmente mortales, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, son poco comunes y han sido comunicados en menos del 1% de los sujetos incluidos en el programa de desarrollo clínico. Se debe interrumpir definitivamente la terapia con *TELZIR* si se presentan exantemas severos o casos de exantema de intensidad leve a moderada, asociados con signos sistémicos o de las mucosas.

En algunos pacientes se han comunicado casos de redistribución lipídica, incluyendo una disminución en la grasa periférica subcutánea, un aumento en la grasa intraabdominal, hipertrofia mamaria y una acumulación de grasa retrocervical (joroba de búfalo), al administrar un régimen antirretrovírico que incluye algún inhibidor de la proteasa. También se han comunicado anomalías metabólicas, incluyendo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina e hiperglucemia, al administrar un régimen que incluye algún inhibidor de la proteasa.

Se han comunicado casos nuevos de diabetes mellitus, hiperglucemia o exacerbación de la diabetes mellitus existente, en pacientes que reciben terapia antirretrovírica con inhibidores de la proteasa (véase *Advertencias y Precauciones*).

Han surgido comunicaciones de aumentos en las concentraciones de creatina-fosfoquinasa, mialgia, miositis y, en raras ocasiones, rabdomiolisis, al administrar inhibidores de la proteasa, más específicamente en asociación con análogos de nucleósido.

Se han producido comunicaciones de aumentos en el sangrado espontáneo en pacientes hemofílicos que recibieron terapia antirretrovírica con inhibidores de la proteasa (véase *Advertencias y Precauciones*).

En general, las anomalías de laboratorio clínicamente significativas que podrían esperarse que se relacionen potencialmente con el tratamiento con *TELZIR* consisten en aumentos en las concentraciones de aminotransferasas y lipasas, así como hipertrigliceridemia.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Sobredosis

No existe antídoto conocido para la formulación *TELZIR*. Se desconoce si la diálisis peritoneal o la hemodiálisis son capaces de eliminar el amprenavir. Si se presenta una sobredosificación, se deberá vigilar al paciente en cuanto a indicios de toxicidad (*véase Efectos Adversos*) y aplicarse un tratamiento estándar de soporte, según sea necesario.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

El fosamprenavir es un pro-fármaco del amprenavir. Es la sal monocálcica del éster fosfato de amprenavir, la cual se hidroliza para convertirse en fosfato inorgánico y en el metabolito activo amprenavir, conforme es absorbida a través del epitelio intestinal. El amprenavir es un inhibidor competitivo no péptido de la proteasa del VIH. Bloquea la capacidad de la proteasa vírica para segmentar las poliproteínas precursoras requeridas para la replicación vírica. El fosamprenavir ha demostrado poseer poca o nula actividad antivírica o propiedades de inhibición enzimática *in vitro*. En estos estudios, se considera que cualquier inhibición observada con el fosamprenavir se debe a las cantidades insignificantes de amprenavir.

Mecanismo de acción

El fosamprenavir requiere un metabolismo *in vivo* para generar el compuesto activo, amprenavir. En ausencia de metabolismo *in vivo*, la actividad del fosamprenavir resulta insignificante en ensayos enzimáticos y antivíricos *in vitro*, por lo que tales ensayos se realizan empleando amprenavir. El amprenavir es un inhibidor competitivo de la proteasa del VIH. Bloquea la capacidad de la proteasa vírica para segmentar las poliproteínas precursoras que se necesitan para la replicación vírica.

El amprenavir es un inhibidor potente y selectivo de la replicación *in vitro* del VIH-1 ~~y VIH-2~~. En entornos experimentales aislados, se demostró una sinergia *in vitro* en combinación con análogos de nucleósido, incluyendo didanosina, zidovudina, abacavir y, el inhibidor de la proteasa, saquinavir. Se ha observado un efecto aditivo cuando se combina con indinavir, ritonavir y nelfinavir.

La coadministración de ritonavir con *TELZIR* (a dosis de 700 / 100 mg, administrados dos veces al día, ó 1400 / 200 mg, administrados una vez al día, de *TELZIR* / ritonavir) aumenta el ABC plasmático del amprenavir en aproximadamente el doble y la $C_{t,ss}$ plasmática de 4 a 6 veces, en comparación con los valores obtenidos al administrar *TELZIR* (a una dosis de 1400 mg administrados dos veces al día) como monofármaco.

Resistencia in vitro

Los experimentos secuenciales han demostrado que la mutación I50V de la proteasa es la clave en el desarrollo de la resistencia *in vitro* al amprenavir, con la triple variante, I50V+M46I/L+I47V, produciendo un aumento superior a 10 veces en la CI_{50} del amprenavir. Este perfil de resistencia de la triple mutación no se ha observado con otros inhibidores de la proteasa, ya sea en estudios *in vitro* o en entornos clínicos. Las variantes que exhiben resistencia *in vitro* al amprenavir permanecieron sensibles al saquinavir, indinavir y nelfinavir, pero mostraron una sensibilidad reducida al ritonavir de tres a cinco veces. La triple mutación, I50V+M46I/L+I47V, fue inestable durante el paso *in vitro* en presencia de saquinavir, con pérdida de la mutación I47V; el desarrollo de la resistencia al saquinavir produjo una nueva sensibilización al amprenavir. El paso de la triple mutación, ya sea en indinavir, nelfinavir o ritonavir, ocasionó que se seleccionaran mutaciones adicionales en la proteasa, lo cual condujo a una resistencia dual. La mutación I84V, observada transitoriamente *in vitro*, en raras ocasiones ha sido seleccionada durante la terapia con amprenavir. Los datos adicionales que se obtuvieron recientemente a partir de experimentos de paso *in vitro*, también han identificado la selección llevada a cabo por el amprenavir de las mutaciones I54M y V32I+I47V de la proteasa.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Resistencia in vivo: sujetos que no habían recibido tratamiento previo con inhibidores de la proteasa

El perfil de resistencia observado con el amprenavir en la práctica clínica es diferente del que se observa con otros inhibidores de la proteasa. En forma consistente con los primeros experimentos realizados *in vitro*, en muchos casos el desarrollo de resistencia al amprenavir durante la terapia se asocia con la mutación I50V. Sin embargo, los tres mecanismos alternos que se observan durante los experimentos de paso *in vitro* también producen un desarrollo de resistencia durante el uso clínico de amprenavir. Es posible que el desarrollo de resistencia al amprenavir durante la terapia involucre a las mutaciones I50V ó I54L/M ó V32I+I47V ó, en raras ocasiones, I84V. Cada uno de los cuatro patrones genéticos puede estar acompañado por mutaciones secundarias adicionales, particularmente la M46I/L, y tiene la capacidad de producir virus con sensibilidad reducida al amprenavir, algún tipo de resistencia cruzada al ritonavir, pero con una sensibilidad mantenida al indinavir, nelfinavir y saquinavir.

La siguiente tabla resume las mutaciones asociadas con el desarrollo de sensibilidad fenotípica reducida al amprenavir en sujetos tratados con amprenavir.

Mutaciones de la proteasa adquiridas en la terapia con amprenavir, las cuales han demostrado que reducen la sensibilidad fenotípica al amprenavir:				
--	--	--	--	--

I50V	ó	I54L/M	ó	I84V	ó	V32I con I47V
------	---	--------	---	------	---	---------------

En los sujetos que no habían recibido tratamiento previamente, se observaron diferencias significativas en cuanto a la emergencia de resistencia tanto a inhibidores de la proteasa como a componentes de los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa de los regímenes del estudio, entre los sujetos que recibieron *TELZIR*/ritonavir en combinación y aquellos que recibieron *TELZIR* sin ritonavir, así como en los que recibieron nelfinavir.

No hubo indicios (0%) en cuanto a la selección de la combinación *TELZIR*/ritonavir de las mutaciones primarias o secundarias de la proteasa asociadas con el desarrollo de resistencia al amprenavir o al ritonavir.

En contraste, de la población virológica en el APV30002, la proporción de sujetos tratados con nelfinavir que adquirieron mutaciones primarias de la proteasa D30N y/o L90M, asociadas con la resistencia al nelfinavir, fue de 31% (17/54). Existió una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento, en cuanto a la selección de las mutaciones primarias o secundarias de la proteasa ($p < 0.001$).

La resistencia a los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa emergente en el tratamiento fue significativamente menos frecuente en los sujetos tratados con *TELZIR*/ritonavir (4/32, 13%) en comparación con los sujetos tratados con nelfinavir (31/54, 57%) ($p < 0.001$).

La incidencia de las mutaciones en la proteasa emergentes durante el tratamiento, asociadas con la resistencia al amprenavir, fue significativamente menor en los sujetos que recibieron *TELZIR*/ritonavir una vez al día (0%), en comparación con los que recibieron *TELZIR* dos veces al día sin ritonavir (17%).

La emergencia durante el tratamiento de resistencia a los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa también fue notablemente menos frecuente en los sujetos tratados con *TELZIR*/ritonavir, en comparación con los tratados sólo con *TELZIR* (4/32 (13%) frente a 16/29 (55%)).

Aunque no se ha observado alguna selección de las mutaciones en la proteasa en pacientes que no habían recibido previamente terapia antirretrovírica, los cuales recibieron *TELZIR* potenciado con ritonavir administrado a dosis bajas, en caso de que *TELZIR* genere alguna selección de mutaciones, se anticiparía que las mutaciones seleccionadas coincidirían con las seleccionadas por el amprenavir, concretamente I50V ó I54L/M ó V32I+/-I47V ó I84V.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Hasta la fecha, se han observado las siguientes mutaciones al administrar *TELZIR* a pacientes que no habían recibido previamente terapia antirretrovírica, sin potenciación con ritonavir administrado a dosis bajas: I54L/M, V32I+I47V y M46I.

Es poco probable que se presente alguna resistencia cruzada entre el amprenavir y los inhibidores de la transcriptasa inversa, debido a que los blancos enzimáticos son diferentes. No es recomendable emplear *TELZIR* en monoterapia, debido a la rápida emergencia de virus resistentes.

Farmacocinética

Después de la administración oral, el fosamprenavir se hidroliza rápida y casi completamente para convertirse en amprenavir y fosfato inorgánico, antes de entrar en la circulación sistémica. Aparentemente, la conversión de fosamprenavir a amprenavir ocurre principalmente en el epitelio intestinal.

El ritonavir inhibe el metabolismo del amprenavir, a través de la inhibición de la CYP3A4, produciendo elevadas concentraciones plasmáticas de amprenavir.

Después de coadministrar *TELZIR* y ritonavir, se evaluaron las propiedades farmacocinéticas del amprenavir en sujetos adultos sanos y en pacientes infectados por el VIH, y no se observaron diferencias sustanciales entre estos dos grupos.

Para mejorar el sabor y ayudar el cumplimiento del tratamiento, se recomienda que la administración *TELZIR* suspensión oral se haga con alimentos en niños y adolescentes. Las dosis recomendadas de este grupo se basó en estudios pediátricos donde se administró *TELZIR* suspensión oral con alimentos, y por lo tanto, se tomaron en cuenta las observaciones del efecto de los alimentos (ver Dosis y Administración).

Absorción

Después de la administración oral de dosis múltiples de 1400mg de *TELZIR*, administrados dos veces al día, el amprenavir fue absorbido rápidamente con una media geométrica (IC del 95%) de concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de amprenavir en estado estacionario de 4.82 (4.06-5.72) microgramos/ml, presentándose aproximadamente 1.3 (0.8-4.0) horas después de la dosificación ($T_{m\acute{a}x}$). La media geométrica de concentración plasmática mínima ($C_{m\acute{i}n}$) de amprenavir en estado estacionario fue de 0.35 (0.27-0.46) microgramos/ml y el ABC sobre el intervalo de dosificación fue de 16.6 (13.8-19.6) h*microgramos/ml.

Las formulaciones *TELZIR* en ~~tabletas comprimidos~~ y en suspensión oral, administradas en ayunas, proporcionaron valores equivalentes de ABC_{∞} plasmático de amprenavir y, asimismo, la formulación *TELZIR* en suspensión oral proporcionó una $C_{m\acute{a}x}$ plasmática de amprenavir 14% superior a la proporcionada por la formulación oral en ~~tabletas comprimidos~~.

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta del fosamprenavir en el ser humano.

~~Tabletas comprimidos:~~

La administración de la formulación *TELZIR* en ~~tabletas comprimidos~~ orales (1400 mg) con alimentos con alto contenido de grasas no altera la farmacocinética plasmática del amprenavir, en comparación con la administración de esta formulación en estado de ayuno. Los ~~tabletas comprimidos~~ de *TELZIR* se pueden tomar con o sin alimentos.

Suspensión oral:

La administración de la formulación *TELZIR* en suspensión oral con alimentos con alto contenido de grasas redujo el ABC plasmático del amprenavir en aproximadamente un 28% y su $C_{m\acute{a}x}$ en aproximadamente un 46%, en comparación con la administración de esta formulación en estado de ayuno.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

En pacientes adultos *TELZIR* en suspensión oral debe tomarse sin alimentos y con el estómago vacío. En niños y adolescentes *TELZIR* en suspensión oral debe tomarse con alimentos. Para las dosis recomendadas se tomó en cuenta los efectos observados de los alimentos (ver Dosis y Administración).

Distribución

El volumen de distribución aparente del amprenavir, después de la administración de *TELZIR*, es de aproximadamente 430 litros (6 l/Kg. asumiendo un peso corporal de 70 Kg.), lo cual sugiere un gran volumen de distribución, con una penetración libre de amprenavir en el interior de los tejidos, más allá de la circulación sistémica.

El amprenavir tiene un grado de fijación a proteínas plasmáticas de un 90%, aproximadamente. Se fija a la glucoproteína ácida alfa₁ (AAG) y a la albúmina, pero tiene mayor afinidad por la AAG.

Metabolismo

Después de la administración oral, el fosamprenavir se hidroliza rápida y casi completamente, convirtiéndose en amprenavir y fosfato inorgánico conforme es absorbido a través del epitelio intestinal. El amprenavir se metaboliza principalmente a través del hígado, donde menos del 1% se excreta en la orina en forma inalterada. La ruta metabólica principal tiene lugar a través de la enzima CYP3A4 del citocromo P450. Por tanto, deberán emplearse con precaución los fármacos inductores, inhibidores o sustratos de la CYP3A4, cuando se administren concomitantemente con *TELZIR* (véase *Contraindicaciones e Interacciones*).

Eliminación

Después de la administración de *TELZIR*, la vida media del amprenavir es de 7.7 horas. La principal ruta de eliminación del amprenavir es el metabolismo hepático, donde menos del 3% se excreta en la orina en forma inalterada. Los metabolitos representan aproximadamente el 14% de la dosis administrada de amprenavir que se elimina en la orina, y aproximadamente el 75% en las heces.

Niños

La farmacocinética de amprenavir en niños (2 años de edad y mayores) y adolescentes es similar a la de los adultos. Se administraron dosis de *TELZIR* (suspensión oral o ~~tabletas comprimidos~~) más ritonavir (suspensión oral o ~~tabletas comprimidos~~). Y los regímenes de dosificación se basaron en la edad / peso. Los parámetros farmacocinéticos en condiciones estables en este grupo poblacional se presentan en las siguientes tablas por régimen de dosificación y edad.

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos en pacientes pediátricos que recibieron *TELZIR* con ritonavir dos veces al día

Parámetro	6 a 11 años		12 a 18 años	
	n	<i>TELZIR</i> 18 mg/Kg. Mas Ritonavir 3 mg/Kg. Dos veces al día	n	<i>TELZIR</i> 700 mg mas Ritonavir 100 mg Dos veces al día
ABC ₍₀₋₂₄₎	9	93.4 (67.8, 129)	8	58.8 (38.8, 89.0)
C _{max} (µg/mL)	9	6.07 (4.40, 8.38)	8	4.33 (2.82, 6.65)
C _t (µg/mL)	17	2.69 (2.15, 3.36)	24	1.61 (1.21, 2.15)

~~Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos en pacientes pediátricos que recibieron *TELZIR* con ritonavir una vez al día~~

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

	2 a 5 años	6 a 11 años	12 a 18 años
Parámetro	TELZIR 30 mg/Kg. mas Ritonavir 6 mg/Kg. Una vez al día	TELZIR 30 mg/Kg. mas Ritonavir 6 mg/Kg. Una vez al día	TELZIR 1,400 mg mas Ritonavir 200 mg Una vez al día
ABC ₍₀₋₄₎	4 47.3 0 (34.2, 65.4)	10 49.5 0 (29.8, 82.1)	3 71.8 0 (10.6, 486)
C _{max} (µg/ml)	4 4.97 0 (3.76, 6.58)	10 5.25 0 (2.81, 9.81)	3 7.70 0 (2.70, 21.9)
C _t (µg/ml)	4 0.818 5 (0.577, 1.16)	15 1.24 0 (0.832, 1.84)	10 1.05 0 (0.744, 1.47)

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos en pacientes pediátricos que recibieron TELZIR 30 mg/Kg. dos veces al día

Parámetro	2 a 5 años	TELZIR 30 mg/Kg. Dos veces al día
ABC ₍₀₋₂₄₎	n 8	31.4 (13.7, 72.4)
C _{max} (µg/ml)	8	5.00 (1.95, 12.8)
C _t (µg/ml)	17	0.454 (0.342, 0.604)

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética del fosamprenavir no ha sido estudiada en pacientes mayores de 65 años de edad. Al tratar pacientes de edad avanzada, se deben considerar los casos potenciales de insuficiencia hepática, renal o cardíaca, enfermedades concurrentes u otras terapias farmacológicas.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal. Menos del 1% de la dosis terapéutica de amprenavir se excreta en la orina en forma inalterada. El impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación del amprenavir debe ser mínimo, por lo que no se considera necesario realizar ajustes en la dosificación de TELZIR.

Insuficiencia hepática

En el ser humano, el fosamprenavir se convierte en amprenavir. La principal ruta metabólica y de excreción del amprenavir es la hepática. La farmacocinética plasmática de amprenavir se evaluó en un estudio de dosis repetidas en sujetos adultos infectados con VIH-1 con insuficiencia hepática leve o moderada recibiendo TELZIR con ritonavir comparando con sujetos control con funcionamiento hepático normal.

Para sujetos con insuficiencia hepática leve (calificación Child-Pugh de 5-6), se recomienda un régimen de dosificación de 700 mg de TELZIR dos veces al día con dosificación reducida en frecuencia de ritonavir 100 mg una vez al día (ver Dosis y Administración), basados en valores plasmáticos de amprenavir ligeramente mayores C_{max} (17%), valores plasmáticos AUC_(0-τ) de amprenavir ligeramente mayores (22 %), y valores C_t similares comparados con sujetos con funcionamiento hepático normal recibiendo el régimen estándar de TELZIR / ritonavir 700 mg/100 mg dos veces al día.

Para sujetos con insuficiencia hepática moderada (calificación Child-Pugh de 7-9), se recomienda un régimen de dosificación de TELZIR 450 mg dos veces al día con una

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

frecuencia reducida de ritonavir 100 mg una vez al día (ver Dosis y Administración). Aunque una dosis de *TELZIR* 450 mg dos veces al día + ritonavir 100 mg una vez al día se prevé logre niveles plasmáticos totales C_{τ} de amprenavir 35 % mas bajos, se obtendrán valores plasmáticos C_{τ} de amprenavir libre aproximadamente 67 % mas altos, que aquellos observados en sujetos con función hepática normal recibiendo el régimen estándar de *TELZIR* con ritonavir 700 mg / 100 mg dos veces al día.

Para sujetos con insuficiencia hepática moderada, el régimen de *TELZIR* 700 mg una vez al día + ritonavir 100 mg una vez al día logra niveles plasmáticos C_{avg} de amprenavir 24 % mas bajos, 65 % C_{τ} , mas bajos y aproximadamente 42 % mas bajos de la fracción no ligada C_{τ} , comparado contra sujetos con funcionamiento hepático normal recibiendo el régimen estándar de *TELZIR* / ritonavir 700 mg /100 mg dos veces al día. Así, un régimen de *TELZIR* ~~tabletas~~ **comprimidos** en sujetos con insuficiencia hepática moderada no podrían lograr una farmacocinética plasmática de amprenavir comparable al régimen de *TELZIR* / ritonavir 700 mg /100 mg dos veces al día en sujetos con función hepática normal. Por lo se debe usar *TELZIR* suspensión oral para el tratamiento de este grupo poblacional.

Para sujetos adultos con insuficiencia hepática grave (calificación Child-Pugh de 10-12): debe usarse *TELZIR* con precaución y recibir una dosis reducida de 350 mg dos veces al día sin ritonavir. *TELZIR* suspensión oral debe usarse para alcanzar estas dosis reducidas.

TELZIR con ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones).

Estudios Clínicos

El APV30001 fue un estudio abierto y aleatorizado, en el que se comparó el tratamiento con *TELZIR* frente al tratamiento con nelfinavir, en 249 pacientes ≥ 17 años de edad. Los dos grupos de tratamiento también recibieron abacavir y lamivudina.

A la semana 48, la mediana de concentración de ARN del VIH-1 en el plasma había disminuido 3.13 y 3.37 \log_{10} copias/ml en los grupos tratados con *TELZIR* y nelfinavir, respectivamente.

Con base en el cambio ponderado con el tiempo a partir de la línea basal en las concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1 (área bajo la curva promedio menos la línea basal [AAUCMB]), y en el análisis con el que se potenció el estudio para examinar la falta de inferioridad, se demostró que el tratamiento con *TELZIR* no es inferior al tratamiento con nelfinavir.

El número de sujetos que abandonaron el tratamiento de manera prematura, debido a un fracaso virológico, fue significativamente mayor en el grupo del estudio tratado con nelfinavir (27%) que en el tratado con *TELZIR* (14%).

La seguridad y la eficacia de la formulación *TELZIR* también se encuentran respaldadas por los datos obtenidos a partir de dos estudios en los que *TELZIR* se coadministró con ritonavir. En los pacientes que no habían recibido previamente tratamiento antirretrovírico, la formulación *TELZIR*, administrada una vez al día en combinación con dosis bajas de ritonavir, como parte de un régimen incluyendo abacavir y lamivudina (administrados dos veces al día), demostró una eficacia similar durante 48 semanas a la del nelfinavir administrado dos veces al día en combinación con abacavir/lamivudina. En el análisis ITT (Recidiva o interrupción = fracaso (RI=F), el 69% de los sujetos que recibieron *TELZIR*/ritonavir mostró concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1 inferiores a 400 copias/ml en la semana 48, (95% en el análisis conforme al protocolo) en comparación con un 68% (91% en el análisis conforme al protocolo) en el grupo tratado con nelfinavir. La gran mayoría de los sujetos que presentaron reducciones en la carga vírica a < 400 copias/ml también mostraron reducciones a < 50 copias/ml, 55% en el grupo tratado con *TELZIR*/ritonavir frente a 53% en el grupo tratado con nelfinavir. En todos los análisis, es posible considerar al régimen de *TELZIR*/ritonavir como no inferior al nelfinavir, con base en

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

las concentraciones de ARN del VIH-1 inferiores a 400 copias/ml en el criterio de valoración de la semana 48.

El número de sujetos que interrumpieron el tratamiento en forma prematura debido al fracaso virológico, fue significativamente mayor en el grupo tratado con nelfinavir (15%) que en el grupo tratado con *TELZIR*/ritonavir (4%). En los pacientes de este último grupo que interrumpieron el tratamiento, no hubo indicios de selección de cualesquier mutaciones primarias o secundarias de resistencia a la proteasa, incluyendo aquellas asociadas con el desarrollo de resistencia al amprenavir o ritonavir. Esto contrastó con la elevada incidencia (56%) de desarrollo de mutaciones primarias o secundarias de la proteasa en el grupo tratado con nelfinavir.

La frecuencia de adquisición de mutaciones asociadas con la resistencia a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (abacavir, lamivudina) administrados concomitantemente, fue inusualmente baja en los sujetos tratados con *TELZIR*/ritonavir y significativamente más frecuente en los sujetos tratados con nelfinavir (4/32 (13%) y 31/54 (57%), respectivamente ($p < 0.001$).

La ausencia de desarrollo de resistencia, y cualquier resistencia cruzada a otros inhibidores de la proteasa, indica que el fracaso de un régimen que contenga *TELZIR*/ritonavir no impactaría la sensibilidad o respuesta a un régimen subsiguiente que contenga inhibidores de la proteasa.

En pacientes que ya habían recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa, la formulación *TELZIR* administrada en combinación con dosis bajas de ritonavir una vez al día (1400 mg/200 mg) o dos veces al día (700 mg/100 mg), mostró una eficacia equivalente durante 24 semanas, en comparación con la combinación de dosis fijas de lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg administrados dos veces al día). Cada grupo de tratamiento también recibió dos inhibidores activos de la transcriptasa inversa. Todos los pacientes en este estudio habían fracasado en el tratamiento con algún régimen previo con inhibidores de la proteasa. Cada grupo de tratamiento demostró una depresión vírica conforme se midió como el área bajo la curva promedio menos la línea basal (AAUCMB) para la carga vírica del ARN del VIH-1 en plasma durante el periodo de estudio de 24 semanas. Los dos regímenes de *TELZIR*/ritonavir no fueron inferiores al régimen de lopinavir/ritonavir con base en las respuestas de la AAUCMB, siendo los valores medios (\log_{10} copias/ml) -1.48 para *TELZIR*/ritonavir una vez al día, -1.50 para *TELZIR*/ritonavir dos veces al día y -1.66 para el lopinavir/ritonavir.

Pacientes pediátricos y adolescentes

Se ha evaluado la seguridad, el perfil farmacocinético y la respuesta virológica de *TELZIR* en pacientes pediátricos de 2 a 18 años de edad. El uso de *TELZIR* en este grupo poblacional está soportado por la evidencia de estudios bien controlados de *TELZIR* en adultos, con datos adicionales de dos estudios abiertos de *TELZIR* en pacientes pediátricos. No hay datos de pacientes pediátricos menores de 2 años de edad.

Un estudio (APV29005) evaluó regímenes de dosificación de dos veces al día (*TELZIR* con o sin ritonavir) mientras que el otro (APV20003) evaluó el régimen de una vez al día de *TELZIR* con ritonavir, ambos estudios en combinación con otros agentes antirretrovirales. Se determinaron dosis y formulaciones (*TELZIR* ~~tabletas~~ **comprimidos** o suspensión oral, ritonavir cápsulas o solución oral) por peso y edad de los pacientes.

En los dos estudios de 144 pacientes, 18 no habían recibido inhibidores de la proteasa (16 de los cuales no habían recibido tratamiento) recibieron *TELZIR* sin ritonavir (único estudio con dos veces al día), mientras que 59 pacientes que no habían recibido inhibidores de la proteasa y 67 que si habían experimentado inhibidores de la proteasa recibieron *TELZIR* con ritonavir. A la semana 24 de tratamiento, 68 % de los pacientes que no habían recibido inhibidores de la proteasa (la mayoría de los que no habían recibido tratamiento), recibieron

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

TELZIR sin ritonavir, lograron <400 copias/ml de VIH-1 ARN. En ambos estudios, un porcentaje similar de pacientes que no habían recibido inhibidores de la proteasa, recibieron *TELZIR* con ritonavir, lograron <400 copias/ml de VIH-1 ARN (66 % a 70 %). En ambos estudios, a la semana 24 de tratamiento, 57 % de los pacientes que habían experimentado inhibidores de la proteasa, lograron < 400 copias/ml de VIH-1 ARN. A la semana 48 de tratamiento, en el estudio de una vez al día, 47 % (n=32) que no habían recibido inhibidores de la proteasa y 43 % (n=37) de los que habían experimentado inhibidores de la proteasa, lograron < 400 copias/ml de VIH-1 ARN. Aún no hay datos disponibles a la semana 48 del estudio de dos veces al día.

A la semana 24 de tratamiento, el aumento medio de los niveles basales de las cuentas de CD4+ fueron de 353 células/mm³ para el grupo que no había recibido inhibidores de la proteasa y que recibieron *TELZIR* sin ritonavir (n=13), y varió de 127 a 131 células/mm³ para los grupos que no habían recibido inhibidores de la proteasa y que recibieron *TELZIR* con ritonavir (n=47) en ambos estudios. Los aumentos medios de los valores basales en las cuentas de CD4+ fueron de 114 células/mm³ (en el estudio de una vez al día) y de 149 células/mm³ (en el estudio de dos veces al día) para los grupos que habían experimentado inhibidores de proteasa y que recibieron *TELZIR* con ritonavir (n=55). A la semana 48 de tratamiento, en el grupo una vez al día, el aumento medio en CD4+ fue de 163 células /mm³ y 145 células/mm³ para los que no había recibido inhibidores de la proteasa (n=21) y para los grupos que habían experimentado inhibidores de proteasa (n=24), respectivamente.

Datos Preclínicos de Seguridad

En estudios a largo plazo de carcinogenicidad, se administró fosamprenavir oral durante un periodo de hasta 104 semanas, a dosis de 250, 400 ó 600 mg/Kg./día en ratones, y 300, 825 ó 2250 mg/Kg./día en ratas. A estos regímenes posológicos, los grados de exposición representaron 0.3 a 0.7 veces (ratones), y 0.7 a 1.4 veces (ratas), de aquellos observados en seres humanos que reciben 1400 mg de *TELZIR* como monoterapia dos veces al día, así como 0.2 a 0.3 veces (ratones) y 0.3 a 0.7 veces (ratas) los grados de exposición observados en seres humanos que reciben 1400 mg de *TELZIR*, una vez al día, más 200 mg de ritonavir una vez al día. En los estudios de carcinogenicidad, los grados de exposición representaron 0.1 a 0.3 veces (ratones), y 0.3 a 0.6 veces (ratas), de los observados en seres humanos que reciben 700 mg de *TELZIR* más 100 mg de ritonavir, dos veces al día. En todos los regímenes posológicos, se observó un aumento en el riesgo para desarrollar adenomas y carcinomas hepatocelulares en ratones machos; asimismo, se observó un aumento en el riesgo para desarrollar adenomas hepatocelulares y de células foliculares tiroideas en ratas machos, a todos los regímenes posológicos, y en ratas hembras a 825 y 2250 mg/Kg./día. En los seres humanos, es incierta la relevancia de los hallazgos hepatocelulares observados en los roedores; sin embargo, no hay indicios obtenidos de estudios clínicos o del uso comercial que sugieran que estos hallazgos sean clínicamente significativos. Los estudios realizados con dosis repetidas de fosamprenavir en ratas produjeron efectos resultantes de la inducción enzimática, la cual predispone a que las ratas, pero no los humanos, desarrollen neoplasias tiroideas. Además, en las ratas sólo se observó un aumento en el riesgo para desarrollar hiperplasia de células intersticiales a dosis de 825 y 2250 mg/Kg./día, y un aumento en el riesgo para desarrollar adenocarcinomas en el endometrio uterino a dosis de 2250 mg/Kg./día. La incidencia de los hallazgos endometriales fue ligeramente superior a la de los controles concurrentes, pero estuvo en el rango basal en las ratas hembras. En los seres humanos, es incierta la relevancia de los hallazgos de adenocarcinomas en el endometrio uterino de ratas; sin embargo, no hay indicios obtenidos de estudios clínicos o del uso comercial que sugieran que estos hallazgos sean clínicamente significativos.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

En un conjunto de ensayos *in vitro* e *in vivo*, el fosamprenavir no fue mutagénico ni genotóxico. Entre estos ensayos se incluyeron análisis de mutación inversa bacteriana (Ames), linfoma de ratón, micronúcleo de rata y aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos.

El fosamprenavir produjo intolerancia gastrointestinal y toxicidad en órganos blanco en el hígado de animales en los estudios toxicológicos preclínicos. En perros, se presentaron consistentemente salivación, vómito y alteraciones fecales (heces de suaves a líquidas) en todos los estudios de dosis repetidas con fosamprenavir, y derivaron en deshidratación y pérdida de electrolitos en varios animales. Se observó toxicidad hepática en ratas y perros y consistió en aumentos en las enzimas séricas relacionadas con el hígado, peso del hígado y hallazgos microscópicos, incluyendo necrosis de hepatocitos. Esta toxicidad hepática puede vigilarse y detectarse en pacientes con pruebas de química sérica para la actividad de ASAT, ALAT y fosfatasa alcalina. Sin embargo, los indicios obtenidos en humanos en cuanto a efectos hepáticos, se confinaron generalmente a pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C.

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Lista de Excipientes

Tabletas comprimidos:

Hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro rojo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona K30, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal.

Suspensión oral:

Hipromelosa, sucralosa, propilenglicol, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, polisorbato 80, cloruro cálcico dihidratado, sabor artificial a chicle de uva, sabor natural a menta, agua purificada.

Incompatibilidades

No aplican.

Vida de Anaquel

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

Precauciones Especiales de Almacenamiento

Tabletas comprimidos:

No almacenar a temperaturas superiores a 30°C

Suspensión oral:

No almacenar a temperaturas superiores a 30°C

No congelar

Eliminar una vez transcurridos 28 días después de abrir el empaque por primera vez.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Naturaleza y Contenido del Empaque

Tabletas comprimidos:

Fascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre a prueba de niños, los cuales contienen 60 ~~tabletas comprimidos~~ recubiertos de 700 miligramos.

Suspensión oral:

Fascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con 225 mL de 50 mg/mL de suspensión oral. En el empaque se proporciona una jeringa dosificadora.

Instrucciones para su Uso/Manejo

No hay requerimientos especiales.

No todas las presentaciones se encuentran disponibles en todos los países.

Versión número: GDS08/IPI07

Fecha de emisión: 08/12/2007

TELZIR es una marca registrada del grupo de compañías GlaxoSmithKline

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL