

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Telzir 700 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 700 mg de fosamprénavir sous forme de sel calcique (équivalent à environ 600 mg d'amprénavir).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé de couleur rose, de forme oblongue, biconvexe, gravé " GXLL7 " sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Telzir associé à de faibles doses de ritonavir et à d'autres antirétroviraux est indiqué dans le traitement des adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus, infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1 (VIH-1).

Chez les adultes modérément prétraités par antirétroviraux, Telzir associé à de faibles doses de ritonavir n'a pas été aussi efficace que l'association lopinavir / ritonavir. Aucune étude comparative n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents.

L'utilisation de Telzir associé à de faibles doses de ritonavir n'a pas été suffisamment étudiée chez les patients lourdement prétraités.

Chez les patients prétraités par inhibiteurs de protéase (IP), le choix de Telzir devra prendre en compte les résultats individuels des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Telzir ne doit être administré qu'avec de faibles doses de ritonavir (pour potentialiser la pharmacocinétique de l'amprénavir) et en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Le Résumé des Caractéristiques du Produit du ritonavir doit par conséquent être consulté préalablement à toute initiation de traitement par Telzir.

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Le fosamprénavir est une pro-drogue de l'amprénavir et ne doit pas être administré avec d'autres médicaments contenant de l'amprénavir.

Tous les patients devront être informés de l'importance de bien respecter le schéma posologique recommandé.

Il convient d'être prudent si les doses recommandées de Telzir et de ritonavir décrites ci-dessous sont dépassées (voir rubrique 4.4).

Telzir comprimé est administré par voie orale. Telzir comprimé peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Telzir est également disponible sous forme de suspension buvable pour les patients ne pouvant pas avaler de comprimés, et pour les enfants pesant moins de 39 kg (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de Telzir suspension buvable).

Adultes

La posologie recommandée est de 700 mg de fosamprénavir deux fois par jour, associé à 100 mg de ritonavir deux fois par jour.

Enfants à partir de 6 ans

La posologie recommandée chez l'adulte, à savoir un comprimé de Telzir à 700 mg deux fois par jour, associé à 100 mg de ritonavir deux fois par jour, peut être utilisée chez les enfants pesant au moins 39 kg et capables d'avaler des comprimés.

Pour les enfants pesant moins de 39 kg, Telzir suspension buvable est recommandée pour un ajustement précis de la posologie chez l'enfant en fonction du poids corporel (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de Telzir suspension buvable).

Enfants âgés de moins de 6 ans : L'utilisation de Telzir associé au ritonavir n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans en raison d'un manque de données concernant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et la réponse antivirale (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés (> 65 ans)

La pharmacocinétique du fosamprénavir n'a pas été étudiée dans cette population de patients (voir rubrique 5.2). Par conséquent, aucune recommandation ne peut être faite dans cette population.

Insuffisant rénal

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisant hépatique

Chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6), la posologie recommandée est de 700 mg de fosamprénavir deux fois par jour, associé à 100 mg de ritonavir **une fois** par jour.

Chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7-9), la posologie recommandée est de 450 mg de fosamprénavir deux fois par jour, associé à 100 mg de ritonavir **une fois** par jour. Cette adaptation posologique n'a pas été évaluée dans le cadre d'une étude clinique et est basée sur une extrapolation (voir rubrique 5.2). Cette posologie ne pouvant être obtenue avec la forme comprimé, la suspension buvable de fosamprénavir devra être utilisée chez ces patients.

Chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh de 10-15), le fosamprénavir doit être utilisé avec précaution, à une dose réduite de 300 mg de fosamprénavir deux fois par jour, associé à 100 mg de ritonavir **une fois** par jour. Cette posologie ne pouvant être obtenue avec la forme comprimé, la suspension buvable de fosamprénavir doit être utilisée chez ces patients.

Globalement, malgré l'ajustement de la posologie chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique, certains patients peuvent présenter des concentrations plasmatiques d'amprénavir et/ou de ritonavir plus élevées ou plus basses que celles attendues chez des patients ayant une fonction

hépatique normale, en raison de la plus grande variabilité inter-individuelle (voir rubrique 5.2) ; une surveillance étroite de la tolérance et de la réponse virologique est par conséquent requise.

Aucune recommandation posologique ne peut être établie chez les enfants et les adolescents ayant une insuffisance hépatique, aucune étude n'ayant été réalisée dans ces groupes d'âge.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au fosamprénavir, à l'amprénavir, au ritonavir, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Telzir ne doit pas être co-administré avec des médicaments substrats du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) ayant un index thérapeutique étroit, par exemple : alfuzosine, amiodarone, astémizole, bépridil, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, pimozide, quétiapine, quinidine, terfénadine, midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5), triazolam administré par voie orale, sildénafil utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (pour l'utilisation de sildénafil chez des patients ayant des troubles de l'érection, voir les rubriques 4.4 et 4.5).

La co-administration de lurasidone (médicament anti-psychotique) et de fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

La co-administration de paritaprévir et de fosamprénavir/ritonavir (FPV/RTV) est contre-indiquée en raison d'une augmentation attendue de l'exposition au paritaprévir et du manque de données cliniques permettant d'évaluer l'importance de cette augmentation (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de Telzir et de simvastatine ou de lovastatine est contre-indiquée en raison de l'augmentation des concentrations plasmatiques de lovastatine et de simvastatine pouvant accroître le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.5).

Telzir associé au ritonavir ne doit pas être co-administré avec des médicaments ayant un index thérapeutique étroit et fortement dépendants du métabolisme du cytochrome CYP2D6, par exemple : flécaïnide et propafénone (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de rifampicine avec Telzir associé à de faibles doses de ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées au cours d'un traitement par Telzir, en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'activité clinique de l'amprénavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent être informés que le traitement par Telzir, comme les autres traitements antirétroviraux actuels, n'éradique pas le VIH. La survenue d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible.

Le fosamprénavir contient un radical sulfamide. La possibilité de réaction de sensibilité croisée entre les médicaments de la classe des sulfamides et le fosamprénavir est inconnue. Au cours des études pivotales réalisées avec Telzir chez les patients recevant l'association fosamprénavir / ritonavir, il n'a pas été démontré d'augmentation du risque d'éruptions cutanées chez des patients ayant des antécédents d'allergie aux sulfamides, comparés à ceux qui ne présentaient pas d'allergie aux sulfamides. Par conséquent, Telzir devra être administré avec prudence chez les patients ayant une allergie connue aux sulfamides.

L'administration concomitante de Telzir 700 mg deux fois par jour, et de ritonavir à des doses supérieures à 100 mg deux fois par jour n'a pas été cliniquement évaluée. L'utilisation de doses plus

élevées de ritonavir pourrait modifier le profil de sécurité d'emploi de cette association et n'est donc pas recommandée.

Atteinte hépatique

Telzir associé au ritonavir devra être utilisé avec prudence et à doses réduites chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubrique 4.2).

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter les Résumés des Caractéristiques de ces médicaments.

Les patients ayant des troubles pré-existants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de Telzir et d'halofantrine ou de lidocaïne (par voie systémique) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs de la phosphodiésterase 5 (PDE5) utilisés pour le traitement des troubles de l'érection :
L'administration concomitante de Telzir et d'inhibiteurs de la PDE5 (ex : sildénafil, tadalafil, vardénafil) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de Telzir avec le ritonavir à faible dose et de ces médicaments peut augmenter considérablement leurs concentrations et entraîner des effets indésirables liés aux inhibiteurs de la PDE5 comme une hypotension, des troubles visuels et un priapisme (voir rubrique 4.5). L'administration concomitante de Telzir avec le ritonavir à faible dose et de sildénafil utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Une diminution de la posologie de rifabutine d'au moins 75 % est recommandée en cas de co-administration avec Telzir et ritonavir. Une diminution supplémentaire peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.5).

En raison d'un risque potentiel plus élevé d'augmentations du taux des transaminases hépatiques et de modification des taux hormonaux en cas de co-administration de fosamprénavir, de ritonavir et de contraceptifs oraux, il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à d'autres méthodes de contraception non hormonales (voir rubrique 4.5).

Aucune donnée n'est disponible concernant la co-administration de fosamprénavir et de ritonavir avec les oestrogènes et/ou les progestatifs utilisés comme traitements hormonaux substitutifs. L'efficacité et la tolérance de ces traitements en cas de co-administration avec le fosamprénavir et le ritonavir n'ont pas été établies.

Les agents anti-convulsivants (carbamazépine, phénobarbital) devront être utilisés avec prudence. L'efficacité de Telzir peut être diminuée du fait d'une diminution des concentrations plasmatiques d'amprénavir chez les patients prenant conjointement ces médicaments (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques des médicaments immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, rapamycine) en cas de co-administration avec Telzir (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques (ex : désipramine et nortriptyline) en cas de co-administration avec Telzir (voir rubrique 4.5).

Un contrôle renforcé de l'INR (International Normalised Ratio) est recommandé en cas d'administration de Telzir avec la warfarine ou d'autres anti-coagulants oraux (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de Telzir/ritonavir et de fluticasone, ou d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4, n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne (voir rubrique 4.5).

La co-administration de fosamprenavir/ritonavir et d'autres agents antinéoplasiques métabolisés par le CYP3A (par exemple, dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastine et everolimus) peut augmenter les concentrations de ces médicaments, et ainsi potentiellement accroître le risque de survenue des effets indésirables habituellement associés à ces agents. Veuillez consulter l'information produit de ces médicaments (voir rubrique 4.5).

Agents antiviraux à action directe contre le virus de l'hépatite C (VHC) : lorsque les agents antiviraux à action directe anti-VHC, qui sont métabolisés par le cytochrome CYP3A4 ou sont inducteurs/inhibiteurs du CYP3A4, sont co-administrés avec le fosamprenavir/ritonavir, une modification des concentrations plasmatiques des médicaments est attendue en raison de l'inhibition ou de l'induction de l'activité enzymatique du CYP3A4 (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Eruptions / réactions cutanées

La plupart des patients ayant une éruption cutanée légère ou modérée peuvent poursuivre leur traitement par Telzir. Un traitement antihistaminique approprié (ex : dichlorhydrate de cétirizine) peut diminuer l'intensité du prurit et accélérer la résolution de l'éruption cutanée. Des réactions cutanées sévères et mettant en jeu le pronostic vital, dont le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportées chez moins de 1 % des patients inclus dans le programme de développement clinique. Telzir doit être arrêté définitivement en cas d'éruption cutanée sévère, ou d'éruption cutanée d'intensité modérée associée à des symptômes systémiques ou à une atteinte muqueuse (voir rubrique 4.8).

Patients hémophiles

Des cas d'augmentation de saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez des patients hémophiles de type A et B traités avec des inhibiteurs de protéase. Chez certains patients, l'administration de Facteur VIII a été nécessaire. Dans plus de la moitié des cas rapportés, il a été possible de poursuivre le traitement avec les inhibiteurs de protéase ou de le re-initier s'il avait été interrompu. Une relation causale a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Les patients hémophiles doivent par conséquent être informés de la possibilité d'augmentation des saignements.

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des

manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Lors de la co-administration de fosamprénavir avec le ritonavir, le profil d'interaction médicamenteuse du ritonavir peut prédominer car le ritonavir est un inhibiteur plus puissant du CYP3A4. Aussi, il est nécessaire de consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ritonavir avant d'instaurer un traitement par Telzir et ritonavir. Le ritonavir est également un inhibiteur du CYP2D6, mais dans une moindre mesure que pour le CYP3A4. Le ritonavir est un inducteur des cytochromes CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 et de la glucuronyl transférase.

De plus, l'amprénavir (métabolite actif du fosamprénavir) et le ritonavir, sont tous deux principalement métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome CYP3A4. Par conséquent, tous les médicaments qui utilisent cette même voie métabolique ou qui modifient l'activité du cytochrome CYP3A4 peuvent entraîner des modifications des paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir et du ritonavir. De la même façon, l'administration de fosamprénavir avec le ritonavir peut également modifier les paramètres pharmacocinétiques d'autres substances actives qui suivent cette même voie métabolique.

Sauf information contraire, les études détaillées ci-dessous ont été effectuées avec la dose recommandée de fosamprénavir/ritonavir (700 mg/100 mg 2 fois par jour), et les interactions ont été évaluées à l'état d'équilibre, après que les médicaments aient été administrés durant 10 à 21 jours.

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX		
<i>Inhibiteurs Non-Nucléosidiques de la transcriptase inverse :</i>		
Efavirenz 600 mg une fois par jour	Aucune interaction cliniquement significative observée.	Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C_{max}, l'ASC, la C_{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
Nevirapine 200 mg deux fois par jour	Aucune interaction cliniquement significative observée.	Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.
Etravirine (Etude conduite chez 8 patients)	Amprénavir: ASC ↑ 69 % Amprénavir: C _{min} ↑ 77 % Amprénavir: C _{max} ↑ 62 % Etravirine: ASC ↔ ^a Etravirine: C _{min} ↔ ^a Etravirine: C _{max} ↔ ^a ^a comparaison basée sur les contrôles historiques	Un ajustement posologique de Telzir peut s'avérer nécessaire (utilisation de la suspension buvable)
<i>Inhibiteurs Nucléosidiques / Nucléotidiques de la transcriptase inverse</i>		
Abacavir Lamivudine Zidovudine Etude réalisée avec de l'amprénavir Absence d'étude d'interaction médicamenteuse avec FPV/RTV.	Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue.	Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.
Didanosine comprimés à croquer Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue.	Aucun espacement ni ajustement de la dose ne sont nécessaires (voir Antiacides).
Didanosine gélule gastro-résistante Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue.	Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.
Tenofovir disoproxil 245 mg une fois par jour	Aucune interaction cliniquement significative observée.	Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs de Protéase:</i> Selon les recommandations de traitement en vigueur, l'association de deux inhibiteurs de protéase n'est généralement pas recommandée.		
Lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg deux fois par jour	Lopinavir: C _{max} ↑ 30 % Lopinavir: ASC ↑ 37 % Lopinavir: C _{min} ↑ 52 % Amprénavir: C _{max} ↓ 58 % Amprénavir: ASC ↓ 63 % Amprénavir: C _{min} ↓ 65 % Lopinavir: C _{max} ↔* Lopinavir: ASC ↔*	L'utilisation concomitante n'est pas recommandée.

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
Lopinavir / ritonavir 533 mg/133 mg deux fois par jour (Telzir 1400 mg deux fois par jour)	Lopinavir: C _{min} ↔* * comparé au lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg deux fois par jour Amprénavir: C _{max} ↓ 13 %* Amprénavir: ASC ↓ 26 %* Amprénavir: C _{min} ↓ 42 %* * comparé au fosamprenavir / ritonavir 700 mg/100 mg deux fois par jour (Induction ou inhibition du CYP3A4, induction de la Pgp)	
Indinavir Saquinavir Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.		Aucune recommandation de posologie ne peut être apportée.
Atazanavir 300 mg une fois par jour	Atazanavir: C _{max} ↓ 24 %* Atazanavir: ASC ↓ 22 %* Atazanavir: C _{min} ↔* *comparé à l'atazanavir/ ritonavir 300 mg/ 100 mg une fois par jour Amprenavir: C _{max} ↔ Amprenavir: ASC ↔ Amprenavir: C _{min} ↔	Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs de l'intégrase :</i>		
Raltégravir 400 mg deux fois par jour	<u>A jeun</u> Amprénavir : C _{max} ↓ 14 % (- 36 % ; + 15 %) ASC ↓ 16 % (- 36 % ; + 8 %) C _{min} ↓ 19 % (- 42 % ; + 13 %) Raltégravir C _{max} ↓ 51 % (- 75 % ; - 3 %) ASC ↓ 55 % (- 76 % ; - 16 %) C _{min} ↓ 36 % (- 57 % ; - 3 %) <u>Après la prise de nourriture</u> Amprénavir : C _{max} ↓ 25 % (- 41 % ; - 4 %) ASC ↓ 25 % (- 42 % ; - 3 %) C _{min} ↓ 33 % (- 50 % ; - 10 %) Raltégravir C _{max} ↓ 56 % (- 70 % ; - 34 %) ASC ↓ 54 % (- 66 % ; - 37 %) C _{min} ↓ 54 % (- 74 % ; - 18 %)	L'utilisation concomitante n'est pas recommandée. Des diminutions significatives de l'exposition et de la C _{min} à la fois de l'amprénavir et du raltégravir ont été observées (en particulier après la prise de nourriture) ; ceci peut conduire à un échec virologique chez des patients.

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
Dolutegravir 50 mg une fois par jour	<u>Dolutegravir</u> C _{max} ↓ 24 % ASC ↓ 35 % C _τ ↓ 49 % Amprénavir : C _{max} ↔ Amprénavir : ASC ↔ Amprénavir : C _{min} ↔	Aucun ajustement posologique du fosamprénavir ou du dolutegravir n'est recommandé sur la base de la relation dose-réponse observée dans les données cliniques. Des précautions sont nécessaires et une surveillance étroite est recommandée lorsque cette association est administrée chez les patients avec une résistance aux inhibiteurs d'intégrase.
<i>Antagonistes du récepteur CCR-5</i>		
Maraviroc 300 mg deux fois par jour	Maraviroc: ASC ₁₂ ↑ 2,49 Maraviroc: C _{max} ↑ 1,52 Maraviroc: C ₁₂ ↑ 4,74 Amprenavir: ASC ₁₂ ↓ 0,65 Amprenavir: C _{max} ↓ 0,66 Amprenavir: C ₁₂ ↓ 0,64 Ritonavir AUC ₁₂ ↓ 0,66 Ritonavir C _{max} ↓ 0,61 Ritonavir C ₁₂ ↔ 0,86	L'utilisation concomitante n'est pas recommandée. Des diminutions significatives de la C _{min} de l'amprénavir peuvent conduire à un échec virologique des patients.
<i>Médicaments contre le virus de l'hépatite C</i>		
Simeprevir Daclatasvir	Non étudiée. Les résultats des études réalisées avec d'autres inhibiteurs de protéase du VIH et le siméprévir ou le daclatasvir suggèrent que leur co-administration avec le fosamprénavir/ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation de l'exposition plasmatique au siméprévir ou au daclatasvir en raison de l'inhibition de l'enzyme CYP3A4.	Non recommandée.
Paritaprévir (associé au ritonavir et à l'ombitasvir et co-administré avec le dasabuvir)	Non étudiée. Les résultats des études avec d'autres inhibiteurs de protéase du VIH et le paritaprévir/ritonavir/ombitasvir+/- dasabuvir suggèrent que la co-administration de fosamprénavir/ritonavir avec paritaprévir/ritonavir/ ombitasvir+/- dasabuvir est susceptible d'entraîner une augmentation de l'exposition plasmatique au paritaprévir en raison de l'inhibition de l'enzyme	Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
	CYP3A4 et des doses plus élevées de ritonavir.	
ANTIARYTHMIQUES		
Amiodarone Bépridil Quinidine Flécaïnide Propafénone	Amiodarone: ↑ attendue Bépridil: ↑ attendue Quinidine: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV) Flécaïnide: ↑ attendue Propafénone: ↑ attendue (Inhibition du CYP2D6 par RTV)	Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Risque de survenue d'effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels que des arythmies cardiaques.
DERIVES DE L'ERGOT		
Dihydroergotamine Ergotamine Ergonovine Méthylergonovine	Dihydroergotamine: ↑ attendue Ergonovine: ↑ attendue Ergotamine: ↑ attendue Méthylergonovine: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Risque de survenue d'effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels qu'un ergotisme aigu caractérisé par un vasospasme périphérique et une ischémie des extrémités et des autres tissus.
STIMULANT DE LA MOTRICITE GASTRO-INTESTINALE		
Cisapride	Cisapride: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Risque de survenue d'effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels que des arythmies cardiaques.
ANTI-HISTAMINIQUES (ANTAGONISTES DU RECEPTEUR AL'HISTAMINE H1)		
Astémizole Terfénadine	Astémizole: ↑ attendue Terfénadine: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Risque de survenue d'effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels que des arythmies cardiaques.

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
NEUROLEPTIQUE		
Pimozide	Pimozide: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Risque de survenue d'effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels que des arythmies cardiaques.
ANTIPSYCHOTIQUES		
Quétiapine	Du fait de l'inhibition du CYP3A par Telzir, une augmentation des concentrations de quétiapine est attendue.	L'administration concomitante de Telzir et de quétiapine est contre-indiquée car elle peut augmenter la toxicité liée à la quétiapine. Des concentrations plasmatiques élevées de quétiapine peuvent entraîner un coma.
Lurasidone Absence d'étude d'interaction médicamenteuse avec FPV/RTV	Lurasidone: ↑ attendue (inhibition du CYP3A4)	L'administration concomitante de fosamprenavir /ritonavir et de lurasidone est contre-indiquée en raison du risque potentiel de réactions graves, et/ou pouvant menacer le pronostic vital, associées à la lurasidone (voir rubrique 4.3)
INFECTIOLOGIE		
<i>Antibactériens</i>		
Clarithromycine Etude effectuée avec de l'amprenavir. Absence d'étude d'interaction médicamenteuse avec FPV/RTV.	Clarithromycine: ↑ modérée attendue (Inhibition du CYP3A4)	Utiliser avec précaution.
Erythromycine Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Erythromycine: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	Utiliser avec précaution.
<i>Antituberculeux</i>		
Rifabutine 150 mg tous les deux jours	Rifabutine: C _{max} ↓ 14 %* Rifabutine: ASC (0-48) ↔* 25-O-désacétylrifabutine: C _{max} ↑ 6-fois* 25-O-désacétylrifabutine: ASC (0-48) ↑ 11-fois* *comparé à la rifabutine 300 mg une fois par jour	L'augmentation du 25-O-désacétylrifabutine (métabolite actif) pourrait potentiellement conduire à une augmentation des effets indésirables liés à la rifabutine notamment des uvéites. Une réduction de 75 % de la dose standard de rifabutine (soit jusqu'à

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
	Exposition à l'amprénavir inchangée comparé aux données historiques. (A la fois induction et inhibition du CYP3A4)	150 mg tous les deux jours) est recommandée. Une réduction posologique supplémentaire peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.4).
Rifampicine 600mg une fois par jour (Amprénavir sans ritonavir) Absence d'étude d'interaction médicamenteuse avec FPV/RTV	Amprénavir: ASC ↓ 82 % APV : ↓ significative attendue (Induction du CYP3A par la rifampicine)	Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3.) La diminution de l'ASC de l'amprénavir peut conduire à un échec virologique et au développement de résistances. Lors de tentatives d'augmentation de la dose d'autres inhibiteurs de protéase associés au ritonavir visant à compenser cette diminution de l'ASC de l'inhibiteur de protéase, une fréquence élevée d'effets indésirables hépatiques a été observée.
<i>Antifongiques</i>		
Kétoconazole 200 mg une fois par jour pendant 4 jours Itraconazole Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Kétoconazole: C _{max} ↑ 25 % Kétoconazole: ASC ↑ 2.69-fois. Amprénavir: C _{max} ↔ Amprénavir: ASC ↔ Amprénavir: C _{min} ↔ Itraconazole: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	L'administration de doses élevées de kétoconazole ou d'itraconazole (> 200 mg/jour) n'est pas recommandée.
ANTI-ACIDES, ANTAGONISTES DU RECEPTEUR H₂ A L'HISTAMINE ET INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS		
Dose unique de 30 ml de suspension d'anti-acide (équivalent à 3,6 g d'hydroxyde d'aluminium et 1,8 g d'hydroxyde de magnésium) (Dose unique de Telzir 1400 mg) Ranitidine 300 mg dose unique	Amprénavir: C _{max} ↓ 35 % Amprénavir: ASC ↓ 18 % Amprénavir: C _{min} (C _{12h}) ↔ Amprénavir: C _{max} ↓ 51 % Amprénavir: ASC ↓ 30 % Amprénavir: C _{min} (C _{12h}) ↔	Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire avec les anti-acides, les inhibiteurs de la pompe à protons ou des antagonistes du récepteur H ₂ à l'histamine.

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
(Telzir 1400 mg dose unique) Esomeprazole 20 mg une fois par jour	Amprénavir: C _{max} ↔ Amprénavir: ASC ↔ Amprénavir: C _{min} (C _{12h}) ↔ (Elévation du pH gastrique)	
ANTICONVULSIVANTS		
Phénytoïne 300 mg une fois par jour	Phénytoïne: C _{max} ↓ 20 % Phénytoïne: ASC ↓ 22 % Phénytoïne: C _{min} ↓ 29 % (Induction modérée du CYP3A4 par FPV/RTV) Amprénavir: C _{max} ↔ Amprénavir: ASC ↑ 20 % Amprénavir: C _{min} ↑ 19 %	Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de la phénytoïne et d'augmenter si nécessaire les doses de phénytoïne.
Phénobarbital Carbamazépine Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Amprénavir: ↓ attendue (Induction modérée du CYP3A4)	Utiliser avec précaution (voir rubrique 4.4).
Lidocaïne (par voie systémique) Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Lidocaïne: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	L'utilisation concomitante n'est pas recommandée car pouvant entraîner des effets indésirables graves (voir rubrique 4.4).
Halofantrine Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Halofantrine: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	L'utilisation concomitante n'est pas recommandée car pouvant entraîner des effets indésirables graves (voir rubrique 4.4).
INHIBITEURS DE PDE5		
Sildénafil Vardénafil Tadalafil Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Inhibiteurs de PDE5: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	L'utilisation concomitante n'est pas recommandée, car pouvant entraîner une augmentation des effets indésirables associés à l'inhibiteur de PDE5, tels qu'une hypotension, des troubles visuels et un priapisme (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit des inhibiteurs de la PDE5). Les patients doivent être avertis de ces effets indésirables possibles lors de l'utilisation d'inhibiteurs de la PDE5 avec Telzir/ritonavir (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante de Telzir avec le ritonavir à faible dose et de sildénafil utilisé pour le traitement

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
		de l'hypertension artérielle pulmonaire est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
STEROIDES INHALES/ PAR VOIE NASALE		
<p>Propionate de fluticasone 50 µg par voie nasale 4 fois par jour pendant 7 jours</p> <p>(Ritonavir capsules 100 mg deux fois par jour pendant 7 jours)</p>	<p>Propionate de fluticasone: ↑</p> <p>Niveaux de cortisol endogène: ↓ 86 %.</p> <p>Les effets d'une exposition systémique importante au fluticasone sur les concentrations plasmatiques de ritonavir sont inconnus.</p> <p>Des effets plus importants peuvent être attendus quand le propionate de fluticasone est inhalé.</p> <p>(Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)</p>	<p>L'utilisation concomitante n'est pas recommandée à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (voir rubrique 4.4). Une réduction des doses de glucocorticoïdes accompagnée d'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques ou le passage à un glucocorticoïde, qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple, la béclo méthasone) devra être considéré. En cas d'arrêt des glucocorticoïdes, une diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue (voir rubrique 4.4).</p>
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS ALPHA-1 ADRENERGIQUES		
Alfuzosine	Augmentation potentielle des concentrations d'alfuzosine pouvant provoquer une hypotension. Le mécanisme d'interaction est lié à l'inhibition du CYP3A4 par fosamprénavir/ritonavir.	La co-administration de TELZIR/ritonavir avec l'alfuzosine est contre indiquée (voir rubrique 4.3).
MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES		
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprénavir: ↓ attendue (Induction du CYP3A4 par le millepertuis)	Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisées en association avec Telzir (voir rubrique 4.3). Chez un patient prenant déjà du millepertuis, les concentrations d'amprénavir, de ritonavir et la charge virale devront être contrôlés et le traitement par le millepertuis arrêté. Les concentrations d'amprénavir et de ritonavir peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis. L'effet inducteur peut persister jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement avec le millepertuis.

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
INHIBITEURS DE LA HMG-COA REDUCTASE		
Lovastatine Simvastatine Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Lovastatine: ↑ attendue Simvastatine: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3) L'augmentation des concentrations des inhibiteurs de la HMG-CoA reductase peut provoquer une myopathie, y compris une rhabdomyolyse. La pravastatine ou la fluvastatine sont recommandées car leur métabolisme est indépendant du CYP 3A4 et des interactions avec les inhibiteurs de protéase ne sont pas attendues.
Atorvastatine 10 mg une fois par jour pendant 4 jours	Atorvastatine: C _{max} ↑ 184 % Atorvastatine: ASC ↑ 153 % Atorvastatine: C _{min} ↑ 73 % Amprénavir: C _{max} ↔ Amprénavir: ASC ↔ Amprénavir: C _{min} ↔ (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	Des doses d'atorvastatine inférieures à 20 mg/jour doivent être administrées, avec une surveillance attentive de la toxicité de l'atorvastatine.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine Rapamycine (Sirolimus) Tacrolimus Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Ciclosporine: ↑ attendue Rapamycine: ↑ attendue Tacrolimus: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	Une surveillance fréquente des concentrations d'immunosuppresseurs est recommandée jusqu'à atteinte de l'état d'équilibre (voir rubrique 4.4).

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
BENZODIAZEPINES		
Midazolam Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Midazolam: ↑ attendue (3-4 fois pour le midazolam parentéral) En se basant sur des données d'autres inhibiteurs de protéase, il est attendu que les concentrations plasmatiques de midazolam soient significativement plus élevées lorsque le midazolam est administré par voie orale. (inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	Telzir/ritonavir ne doit pas être co-administrés avec le midazolam administré par voie orale (voir rubrique 4.3), tandis que des précautions doivent être prises lors de la co-administration de Telzir/ritonavir avec le midazolam administré par voie parentérale. Si Telzir/ritonavir est co-administré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une Unité de Soins Intensifs (USI) ou dans une structure similaire afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.
ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES		
Désipramine Nortriptyline Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Antidépresseur tricyclique: ↑ attendue (Faible inhibition du CYP2D6 par RTV)	Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et des effets indésirables des antidépresseurs tricycliques est recommandée (voir rubrique 4.4).
OPIOIDES		
Méthadone ≤ 200 mg une fois par jour	(R-) méthadone: C _{max} ↓ 21 % (R-) méthadone: ASC ↓ 18 % (Induction du CYP par FPV/RTV)	Il n'est pas attendu que la diminution de la (R-) méthadone (énantiomère actif) ait des conséquences cliniques. Toutefois, par mesure de précaution, les patients devront être surveillés afin de détecter un éventuel syndrome de sevrage.
ANTICOAGULANTS ORAUX		
Warfarine Autres anticoagulants oraux Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Possible ↓ ou ↑ de l'effet antithrombotique. (Induction et/ou inhibition du CYP2C9 par RTV)	La surveillance renforcée de l'INR ("International Normalised Ratio") est recommandée. (voir rubrique 4.4).

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Ethinyl estradiol 0.035 mg/noréthistérone 0.5 mg une fois par jour	Ethinyl estradiol: C _{max} ↓ 28 % Ethinyl estradiol: ASC ↓ 37 % Noréthistérone: C _{max} ↓ 38 % Noréthistérone: ASC ↓ 34 % Noréthistérone: C _{min} ↓ 26 (Induction du CYP3A4 par FPV/RTV) Amprénavir: C _{max} ↔* Amprénavir: ASC ↔* Amprénavir: C _{min} ↔* * comparé aux données historiques Ritonavir: C _{max} ↑63 %* Ritonavir: ASC ↑45 %* * comparé aux données historiques Une élévation cliniquement significative des transaminases hépatiques est survenue chez quelques sujets.	Des méthodes alternatives de contraception non hormonales sont recommandées aux femmes en âge de procréer (voir rubrique 4.4).
INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS)		
Paroxétine 20 mg une fois par jour	Paroxétine: C _{max} ↓ 51 % Paroxétine: ASC ↓55 % Amprénavir: C _{max} ↔* Amprénavir: ASC ↔* Amprénavir: C _{min} ↔* * comparé aux données historiques Mécanisme inconnu.	L'ajustement de la dose de paroxétine est recommandé en fonction de l'effet antidépresseur observé. Des patients déjà traités avec une dose stable de paroxétine et qui commencent un traitement par Telzir/ritonavir doivent être surveillés sur la base de leur réponse au traitement antidépresseur.
AGENTS ANTINEOPLASIQUE METABOLISES PAR LE CYP3A		
Exemples d'agents antinéoplasiques : dasatinib nilotinib ibrutinib vinblastine everolimus Absence d'étude d'interaction médicamenteuse avec FPV/RTV	dasatinib: ↑ attendue nilotinib: ↑ attendue ibrutinib: ↑ attendue vinblastine: ↑ attendue everolimus: ↑ attendue (inhibition du CYP3A4)	Lorsque des agents antinéoplasiques métabolisés par le CYP3A sont co-administrés avec fosamprenavir/ritonavir, les concentrations plasmatiques de ces médicaments antinéoplasiques peuvent être augmentées et accroître le risque de survenue des événements indésirables habituellement associés à ces agents antinéoplasiques. En cas de co-administration avec des agents antinéoplasiques métabolisés par le CYP3A, se référer à l'information produit de ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes, et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal (voir rubrique 5.3) ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes.

L'expérience clinique concernant l'utilisation du fosamprénavir chez la femme enceinte est limitée (moins de 300 grossesses exposées). Il a été montré que l'amprénavir traversait la barrière placentaire chez l'Homme. Les études réalisées chez l'animal à des taux d'imprégnation plasmatique systémique en amprénavir (ASC) inférieurs à l'imprégnation thérapeutique des patients traités par Telzir ont mis en évidence une certaine toxicité sur le développement de l'animal (voir rubrique 5.3). Au vu de la faible exposition au fosamprénavir dans les études de toxicité sur la reproduction, il n'a pas été possible de déterminer avec précision une toxicité potentielle de Telzir sur le développement.

Telzir ne devra être administré pendant la grossesse que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le fœtus.

Allaitement

Des produits dérivés de l'amprénavir ont été retrouvés dans le lait de la rate, mais le passage d'amprénavir dans le lait maternel humain n'a pas été établi. Une toxicité sur le développement a été observée chez les jeunes rats exposés à l'amprénavir et au fosamprénavir avant et après la naissance (voir rubrique 5.3).

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives aux effets du fosamprénavir sur la fertilité masculine ou féminine. Les études effectuées chez le rat n'ont pas montré d'effet sur la fertilité ni sur les capacités reproductrices (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été réalisée concernant l'effet de l'association Telzir - ritonavir sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. L'évaluation de l'aptitude du patient à conduire ou à utiliser des machines devra tenir compte du profil des événements indésirables liés à Telzir (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil des effets indésirables a été similaire dans toutes les études réalisées chez l'adulte, qu'il s'agisse des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux (APV30002, ESS100732) ou des patients prétraités par inhibiteurs de protéase (posologie en deux prises par jour, APV30003). Ceci est basé sur des données de sécurité provenant d'un total de 864 patients exposés au fosamprenavir / ritonavir dans ces trois études.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 5% des sujets adultes traités) avec l'association fosamprenavir/ritonavir étaient des effets gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, douleurs abdominales et vomissements) et des céphalées. La plupart des effets indésirables liés à l'association

fosamprenavir / ritonavir étaient d'intensité légère à modérée; ils apparaissent en début de traitement et sont rarement limitants pour le traitement. Des effets indésirables plus graves, tels que des réactions cutanées sévères et une élévation des transaminases, ont également été rapportés (voir paragraphe « Description de certains effets indésirables »).

Tableau résumé des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés par système classe organe MedDRA et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent (de $\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent (de $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare (de $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée.

Les catégories de fréquence pour les effets suivants ont été calculées sur la base des études cliniques et des données de post commercialisation.

La plupart des effets indésirables ci-dessous ont été rapportés lors de trois grandes études cliniques réalisées chez l'adulte, dans lesquelles les effets indésirables observés étaient d'intensité au moins modérée (grade 2 ou plus) survenant chez au moins 1 % des patients et rapportés par les investigateurs comme étant imputables aux médicaments utilisés dans le cadre des essais.

Classe organe	Effet indésirable	Fréquence
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées, sensations vertigineuses, paresthésie orale	Fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Diarrhée Selles molles, nausées, vomissements, douleurs abdominales	Très fréquent Fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Syndrome de Stevens Johnson Angioedème Eruption cutanée (voir le texte ci-dessous « éruptions/réactions cutanées »)	Rare Peu fréquent Fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fatigue	Fréquent
<i>Investigations</i>	Cholestérolémie augmentée Triglycéridémie augmentée Alanine aminotransférase augmentée Aspartate aminotransférase augmentée Lipase augmentée	Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent

Description de certains effets indésirables

Eruptions / réactions cutanées : Des éruptions cutanées érythémateuses ou maculopapuleuses, avec ou sans prurit, peuvent survenir pendant le traitement. Elles disparaissent généralement spontanément sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement par l'association fosamprénavir / ritonavir.

Les cas d'éruptions cutanées d'intensité sévère ou pouvant menacer le pronostic vital (y compris le syndrome de Stevens-Johnson) sont rares. L'association fosamprénavir / ritonavir doit être définitivement arrêtée en cas d'éruption cutanée sévère, ou d'éruption cutanée d'intensité légère à modérée associée à des symptômes systémiques ou à une atteinte muqueuse (voir rubrique 4.4).

Anomalies biologiques : Des anomalies biologiques (grade 3 ou 4), potentiellement liées au traitement par l'association fosamprénavir / ritonavir et rapportées chez ≥ 1 % des patients adultes, ont comporté : augmentation des ALAT (Fréquent), des ASAT (Fréquent), de la lipase sérique (Fréquent) et des triglycérides (Fréquent).

Paramètres métaboliques : Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Rhabdomyolyse : Une élévation des CPK, des myalgies, des myosites et, rarement, des rhabdomyolyses, ont été rapportées avec les inhibiteurs de protéase, particulièrement en association avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Syndrome de Restauration Immunitaire : Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose : Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique / autres populations

Enfants et adolescents : Le profil des effets indésirables chez les enfants et les adolescents est basé sur les données cliniques de deux études (APV29005 : données à 24 semaines et APV20003 : données à 168 semaines [données finales]) dans lesquelles 158 patients infectés par le virus du VIH-1, âgés de 2 à 18 ans ont reçu du fosamprénavir potentialisé par le ritonavir et associé à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (voir rubrique 5.1 pour les informations relatives aux schémas posologiques dans chaque groupe d'âge). 79 % des sujets ont été exposés au traitement pendant plus de 48 semaines.

Globalement, le profil de sécurité chez ces 158 enfants et adolescents était similaire à celui observé dans la population adulte. Les vomissements ont été plus fréquents au sein de la population pédiatrique. Les effets indésirables liés au traitement étaient plus fréquents dans l'étude APV20003 (57 %) où les sujets recevaient le traitement fosamprénavir/ritonavir en une prise par jour comparé à l'étude APV29005 (33 %) où les sujets recevaient le traitement fosamprénavir/ritonavir en deux prises par jour.

Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié à l'issue de l'analyse des données à 48 semaines des études APV29005 ou APV20002, dans lesquelles 54 sujets âgés de 4 semaines à <2 ans ont reçu l'association fosamprénavir /ritonavir deux fois par jour avec un traitement de fond à base d'inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse et 5 sujets ont reçu une dose unique de fosamprénavir avec ou sans ritonavir.

Patients hémophiles : Des cas d'augmentation des saignements spontanés ont été signalés chez des patients hémophiles traités par inhibiteurs de protéase (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu pour Telzir. L'intérêt de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse sur l'élimination d'amprénavir n'est pas connu. En cas de surdosage, le patient devra être surveillé afin de détecter une éventuelle toxicité (voir rubrique 4.8) et un traitement standard approprié devra être instauré, si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Antiviral pour usage systémique, inhibiteur de protéase, code ATC : J05AE07

Mécanisme d'action

L'activité antivirale *in vitro* observée avec le fosamprénavir est due à la présence de faibles quantités d'amprénavir. L'amprénavir est un inhibiteur compétitif de la protéase du VIH-1. L'amprénavir se lie au site actif de la protéase du VIH-1 et prévient ainsi la transformation des précurseurs polyprotéiniques gag et gag-pol viraux, conduisant à la formation de particules virales immatures non-infectieuses.

L'administration de 700 mg de fosamprénavir deux fois par jour avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour conduit à des concentrations plasmatiques d'amprénavir (données issues de l'étude APV30003 chez les patients prétraités) aboutissant à des ratios médians ajustés aux protéines plasmatiques de C_{min}/IC_{50} et C_{min}/IC_{95} de respectivement 21,7 (intervalle 1,19-240) et 3,21 (intervalle 0,26-30,0).

Activité antivirale *in vitro*

L'activité antivirale *in vitro* de l'amprénavir contre le VIH-1 IIIIB a été évaluée à la fois sur des lignées cellulaires lymphoblastiques infectées de façon aiguë et chronique (MT-4, CEM-CCRF, H9) et sur des lymphocytes sanguins périphériques. La concentration inhibitrice 50 % (IC_{50}) de l'amprénavir était comprise entre 0,012 et 0,08 μM pour les cellules infectées de façon aiguë et de 0,41 μM pour les cellules infectées de façon chronique (1 μM = 0,50 $\mu g/ml$). La relation entre l'activité anti-VIH-1 *in vitro* de l'amprénavir et l'inhibition de la réplication du VIH-1 chez l'Homme n'a pas été définie.

Résistance

In vivo

- a) Patients non préalablement traités par antirétroviraux (ART) ou par un Inhibiteur de Protéase (IP)

Différents schémas thérapeutiques ont été évalués dans les programmes de développement d'amprénavir/fosamprénavir avec ou sans co-administration de ritonavir. L'analyse des échantillons de patients en échec virologique avec ces schémas thérapeutiques a défini quatre profils de résistance : V32I+I47V, I50V, I54L/M et I84V.

D'autres mutations susceptibles de contribuer à la résistance ont été observées : L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V et I93L.

Quand des patients adultes non préalablement traités par un antirétroviral recevaient les doses actuellement recommandées de fosamprénavir/ritonavir, comme avec d'autres schémas thérapeutiques avec un IP boosté par le ritonavir, les mutations décrites étaient peu fréquemment observées. Dans l'essai ESS100732, 16 des 434 patients non préalablement traités par un antirétroviral, ayant reçu du fosamprénavir 700 mg / ritonavir 100 mg, deux fois par jour, étaient en échec virologique après la

48^{ème} semaine ; 14 isolats viraux ont été génotypés. Trois des 14 isolats présentaient des mutations de résistance du gène de la protéase. Une mutation de résistance a été observée dans chacun des 3 isolats : K20K/R, I54I/L et I93I/L respectivement.

Parmi les 81 patients pédiatriques non préalablement traités par un IP et ayant reçu un traitement par fosamprénavir /ritonavir, 15 patients étaient en échec virologique tel que défini par le protocole à 48 semaines de l'étude APV29005 et jusqu'à 108 semaines de l'étude APV20003. Des mutations de résistance du gène de la protéase liées aux traitements ou à l'amprénavir ont été observées sur les isolats viraux de 2 patients. Les profils de résistance étaient similaires à ceux observés chez les adultes.

b) Patients prétraités par Inhibiteurs de Protéase (IP)

Amprénavir

Etudes chez les patients adultes prétraités par Inhibiteurs de Protéase : dans l'étude PRO30017 (amprénavir 600 mg / ritonavir 100 mg deux fois par jour dans 2 sous-études A et B avec respectivement 80 et 37 patients), les mutations suivantes ont émergé chez les patients en échec virologique : 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 et I93L/M.

Fosamprénavir

Etudes chez les patients adultes prétraités par Inhibiteurs de Protéase : dans l'étude APV30003 et son extension, APV30005 (fosamprénavir 700 mg / ritonavir 100 mg deux fois par jour : n=107), les mutations suivantes sont apparues sur les isolats des patients en échec virologique après 96 semaines : L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, et L90M .

Dans les études pédiatriques APV20003 et APV29005, 77 patients préalablement traités par des IP ont reçu un traitement contenant du fosamprénavir/ritonavir; 43 patients étaient en échec virologique tel que défini par le protocole à 48 semaines de l'étude APV29005 et jusqu'à 108 semaines de l'étude APV20003. Des mutations de résistance du gène de la protéase liées aux traitements ou à l'amprénavir ont été observées sur les isolats viraux d'1 patient de l'étude APV29005 et de 6 patients de l'étude APV20003. Les profils de mutations étaient similaires à ceux décrits chez les patients adultes préalablement traités par IP et recevant l'association fosamprénavir / ritonavir.

Activité antivirale basée sur la résistance génotypique/phénotypique

Test de résistance génotypique

Les systèmes d'interprétation génotypique peuvent être utilisés pour estimer l'activité de l'association amprénavir / ritonavir ou fosamprénavir / ritonavir chez les sujets dont les isolats sont résistants aux Inhibiteurs de Protease. L'actuel algorithme de l'ANRS AC-11 (juillet 2006) pour l'association fosamprénavir / ritonavir définit la résistance par la présence des mutations V32I+I47A/V, ou I50V, ou d'au moins 4 mutations parmi : L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V et L90M et est associée aussi bien à une résistance phénotypique augmentée au fosamprénavir associé au ritonavir qu'à une probabilité diminuée de la réponse virologique (résistance). Les conclusions concernant la pertinence de mutations ou de profils de mutations particuliers sont sujettes à modifications en fonction de données additionnelles. Aussi, il est recommandé de toujours consulter les systèmes d'interprétation actualisés pour l'analyse des résultats de test de résistance.

Test de résistance phénotypique

Des systèmes d'interprétation phénotypique cliniquement validés peuvent être utilisés, en association avec les données génotypiques, pour évaluer l'activité de l'association amprénavir / ritonavir ou de l'association fosamprénavir / ritonavir chez les patients présentant des souches résistantes aux IP. Des

laboratoires produisant des tests-diagnostic ont développé des seuils de détection phénotypiques pour l'association FPV/RTV qui peuvent être utilisés pour interpréter les résultats des tests de résistance.

Expérience clinique

L'expérience clinique avec le fosamprénavir potentialisé par le ritonavir repose principalement sur deux études en ouvert :

- une étude chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, (ESS100732),
- une étude chez des patients prétraités par antirétroviraux, (APV30003).

Les deux études comparent les associations fosamprénavir / ritonavir à lopinavir / ritonavir.

Adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux

Dans une étude (ESS100732 - KLEAN), randomisée, en ouvert, réalisée chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, le fosamprénavir (700 mg), co-administré avec de faibles doses de ritonavir (100 mg), deux fois par jour, et avec l'association à dose fixe abacavir / lamivudine (600 mg / 300 mg) en un comprimé par jour, a montré une efficacité comparable sur 48 semaines au lopinavir / ritonavir (400 mg / 100 mg) administré deux fois par jour en association avec abacavir / lamivudine (600 mg / 300 mg en une prise par jour).

La non-infériorité entre fosamprénavir co-administré avec ritonavir et lopinavir / ritonavir a été démontrée sur la base du pourcentage de patients atteignant des taux plasmatiques d'ARN VIH-1 < 400 copies/ml à 48 semaines (critère d'évaluation principal). Dans l'analyse TLOVR (« Time to Loss Of Virological Response ») pour la population en intention de traiter exposée (ITT-e), le pourcentage de patients atteignant des taux plasmatiques d'ARN VIH-1 < 400 copies/ml était de 73 % (315 / 434) dans le groupe fosamprénavir associé au ritonavir comparé à 71 % des patients (317 / 444) recevant lopinavir / ritonavir (intervalle de confiance à 95 % de la différence : [-4,84 % ; 7,05 %]).

Les résultats d'efficacité par sous-groupes sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 Résultats d'efficacité à la semaine 48 dans l'étude ESS100732 (patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 fois / jour (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 fois / jour (n=444)
Analyse TLOVR Population ITT-e	Proportion de patients ayant un taux ARN VIH-1 < 400 copies/ml	
Tous les sujets	72,5 %	71,4%
Taux plasmatique d' ARN VIH-1 < 100 000 copies/ml à l'inclusion	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)
Taux plasmatique d' ARN VIH-1 ≥ 100 000 copies/ml à l'inclusion	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Proportion de patients ayant un taux ARN VIH -1 < 50 copies/ml	
Tous les sujets	66%	65%

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 fois / jour (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 fois / jour (n=444)
Taux plasmatique d'ARN VIH-1 < 100 000 copies/ml à l'inclusion	67% (n=197)	64% (n=209)
Taux plasmatique d'ARN VIH-1 ≥ 100 000 copies/ml à l'inclusion	65% (n=237)	66% (n=235)
	Variation médiane du taux de CD4 (cellules/μl) par rapport à l'inclusion	
Analyse observée en ITT-e	176 (n=323)	191 (n=336)

A la fin de la période de traitement de 48 semaines, les sujets des sites européens et canadiens étaient éligibles pour participer à une extension de l'étude à 144 semaines en poursuivant leur traitement tel que lors de la randomisation initiale. Seulement 22% de la population originale de l'étude KLEAN a été incluse dans l'étude d'extension.

Les résultats d'efficacité sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 Résultats d'efficacité aux semaines 96 et 144 dans l'extension de l'étude ESS100732 (patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 fois / jour (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 fois / jour (n=91)
Analyse TLOVR Population ITT-e	Proportion de patients ayant un taux d'ARN VIH-1 < 400 copies/ml	
Semaine 96	93%	87%
Semaine 144	83%	70%
	Proportion de patients ayant un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml	
Semaine 96	85%	75%
Semaine 144	73%	60%
Analyse observée ITT-e	Variation médiane du taux de CD4 (cellules/μl) par rapport à l'inclusion	
Semaine 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Semaine 144	300 (n=87)	335 (n=66)

Adultes prétraités par antirétroviraux

Dans une étude randomisée en ouvert (APV30003) réalisée chez des patients prétraités par inhibiteurs de protéase et en échec virologique (d'un ou deux IP) l'association fosamprénavir / ritonavir (700 / 100 mg deux fois par jour ou 1400 / 200 mg une fois par jour) n'a pas démontré sa non-infériorité au lopinavir / ritonavir sur la suppression virale de l'ARN VIH-1 mesurée par l'aire moyenne sous la courbe (AAUCMB) au cours des 48 semaines de traitement (critère principal d'évaluation). Les résultats étaient en faveur du bras lopinavir / ritonavir comme détaillés ci-dessous.

Dans cette étude, tous les patients étaient en échappement virologique après un traitement antérieur comprenant un IP (échec défini par une charge virale ARN VIH-1 jamais inférieure à 1000 copies/ml après au moins 12 semaines consécutives de traitement, ou par une suppression initiale de la charge virale ARN VIH-1 suivie d'un rebond $\geq 1\ 000$ copies/ml). Cependant, seuls 65 % des patients recevaient un traitement comprenant un IP à l'inclusion.

La majorité des patients inclus était modérément prétraitée par antirétroviraux. Les durées médianes de l'exposition préalable aux INTI étaient de 257 semaines pour les patients recevant l'association fosamprénavir / ritonavir deux fois par jour (79 % avaient préalablement reçu ≥ 3 INTI) et 210 semaines pour les patients recevant l'association lopinavir / ritonavir (64 % avaient préalablement reçu ≥ 3 INTI). Les durées médianes d'exposition préalable aux IP étaient de 149 semaines pour les patients recevant l'association fosamprénavir / ritonavir deux fois par jour (49 % avaient préalablement reçu ≥ 2 IP) et 130 semaines pour les patients recevant l'association lopinavir / ritonavir (40 % avaient préalablement reçu ≥ 2 IP).

Les valeurs moyennes d'AAUCMB (\log_{10} copies/ml) dans la population en ITT (E) (analyse observée) à 48 semaines (critère d'évaluation principal) et les autres résultats d'efficacité par sous-groupes sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 Résultats d'efficacité de l'étude APV30003 à la semaine 48 dans la population en ITT-e (patients prétraités par antirétroviraux)

	FPV/RTV 2 fois / jour (N=107)	LPV/RTV 2 fois / jour (N=103)
Analyse observée de l'AAUCMB	Moyenne (n)	Moyenne (n)
Tous les patients	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1 000 – 10 000 copies/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10 000 – 100 000 copies/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100 000 copies/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV 2 fois / jour vs LPV/RTV 2 fois / jour	Différence Moyenne AAUCMB (97,5% CI)	
Tous les patients	0,244 (-0,047, 0,536)	
1 000 – 10 000 copies/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
>10 000 – 100 000 copies/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
>100,000 copies/ml	1,232 (0,512, 1,952)	

	FPV/RTV 2 fois / jour (N=107)	LPV/RTV 2 fois / jour (N=103)
Analyse observée de l'AAUCMB	Moyenne (n)	Moyenne (n)
Tous les patients	-1,53 (105)	-1,76 (103)
Taux CD4 < 50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥ 50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
< 200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥ 200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
GSS à OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Tous les patients, Analyse RD=F²	n (%)	n (%)
Sujets (%) avec ARN HIV-1 plasmatique <50 copies/ml	49 (46%)	52 (50%)
Sujets (%) avec ARN HIV-1 plasmatique <400 copies/ml	62 (58%)	63 (61%)
Proportion de sujets présentant une variation de la charge virale (ARN du VIH-1) plasmatique > 1 log₁₀ par rapport à la valeur initiale	62 (58%)	71 (69%)
Variation du taux de CD4 (cellules/μl) par rapport à la valeur initiale	Moyenne (n)	Moyenne (n)
Tous les patients	81 (79)	91 (85)

Légende : ¹GSS à OBT : (Score de Sensibilité Génotypique pour Traitement Standard Optimisé). La GSS provient de l'utilisation des guidelines ANRS 2007. ²RD=F : (Rebond ou interruption équivaut à un échec au niveau de l'analyse), soit le TLOVR. FPV/RTV deux fois par jour – Fosamprenavir en coadministration avec ritonavir deux fois par jour, LPV/RTV deux fois par jour – Lopinavir en coadministration avec ritonavir deux fois par jour.

Tableau 4. AAUCMB à la semaine 48 par score de sensibilité génotypique au traitement standard optimisé et niveau de résistance au FPV/RTV

Score de Sensibilité Génotypique au traitement standard optimisé	Semaine 48 AAUCMB (n)		
	Tous les sujets	Sensible au FPV/RTV score des mutations < 4	Résistant au FPV/RTV score des mutations ≥ 4
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Total des patients	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Comme indiqué dans le tableau ci-dessus, seuls 16 patients présentaient à l'inclusion des mutations de résistance au FPV/RTV d'après l'algorithme ANRS. Les données résultant d'analyses de GSS des sous-groupes sur ce petit nombre doivent donc être interprétées avec prudence.

Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de l'association fosamprénavir / ritonavir chez les patients lourdement prétraités.

Enfants de plus de 6 ans et adolescents

Le fosamprénavir en comprimé ou suspension buvable potentialisé par le ritonavir et associé avec des INTIs a été évalué chez des enfants et adolescents n'ayant jamais été traités par des inhibiteurs de protéase et chez des enfants et adolescents ayant été prétraités par des inhibiteurs de protéase. Le bénéfice dans cette tranche d'âge a principalement été étudié dans l'étude APV29005, étude en ouvert de 48 semaines évaluant les profils de pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et l'activité antivirale du fosamprénavir associé au ritonavir, administré en deux fois par jour, chez des patients âgés de 2 à 18 ans, n'ayant jamais été traités par des inhibiteurs de protéase ou ayant été prétraités par des inhibiteurs de protéase. Les résultats à 48 semaines de traitement sont rapportés ci-dessous.

Dans l'étude APV29005 ont été recrutés 30 patients âgés de 6 à 11 ans (dont la majorité recevait un traitement fosamprénavir / ritonavir à la dose de 18/3 mg/kg deux fois par jour ou le schéma posologique de l'adulte en comprimés) et 40 patients âgés de 12 à 18 ans (dont la majorité recevaient un traitement selon le schéma posologique de l'adulte).

Tableau 5. Caractéristiques à l'inclusion et résultats d'efficacité de l'étude APV29005 à la semaine 48 dans la population en ITT-e

	Patients âgés de 6 à 11 ans N=30	Patients âgés de 12 à 18 ans N=40
Caractéristiques à l'inclusion		
Statut ART/IP, n (%)		
Naïfs d'ART	2 (7)	14 (35)
Pré-traités par ART, Naïfs d'IP	8 (27)	12 (30)
Pré-traités par IP	20 (67)	14 (35)
Durée médiane de traitement ART antérieur, en semaine		
INTI	386	409
IP	253	209
Taux plasmatique moyen d'ARN VIH-1 (log10 copies/mL)	4.6 (n=29)	4.7
>100,000 copies/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Taux moyen de CD4 (cellules/ μ l)	470	250
Nombre de CD4 < 350 cellules/ μ l, n (%)	10 (33)	27 (68)
Résultats d'efficacité		
Patients avec un taux plasmatique d'ARN VIH-1 <400 copies/ml (analyse snapshot)	16 (53%)	25 (63%)
Variation moyenne du taux de CD4 par rapport à l'inclusion (cellules/ μ l, analyse observée)	210 (n=21)	140 (n=35)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le fosamprénavir est rapidement et presque totalement hydrolysé en amprénavir et phosphate inorganique avant d'atteindre la circulation systémique. La transformation du fosamprénavir en amprénavir semble se faire principalement dans l'épithélium intestinal.

Après co-administration de fosamprénavir et ritonavir, les propriétés pharmacocinétiques de l'amprénavir ont été évaluées chez les sujets adultes sains et les patients infectés par le VIH. Aucune différence significative n'a été observée entre ces deux groupes.

Après administration chez le sujet à jeun, les deux formulations de Telzir (comprimés et suspension buvable) donnent des valeurs plasmatiques d'ASC $_{\infty}$ équivalentes, avec une C $_{\max}$ d'amprénavir supérieure de 14 % pour la suspension buvable comparativement au comprimé.

Absorption

Le pic des concentrations plasmatiques d'amprénavir est atteint approximativement 2 heures après administration unique de fosamprénavir. Les valeurs de l'ASC du fosamprénavir représentent moins de 1 % à celles observées avec l'amprénavir. Chez l'homme, la biodisponibilité absolue du fosamprénavir n'a pas été établie.

Après administrations orales répétées de doses équivalentes de fosamprénavir et d'amprénavir, les valeurs de l'ASC de l'amprénavir se sont révélées similaires. Toutefois, après administration de fosamprénavir, les valeurs de C $_{\max}$ ont été environ 30 % inférieures et celles de la C $_{\min}$ environ 28 % supérieures.

La coadministration du ritonavir avec le fosamprénavir augmente l'ASC plasmatique de l'amprénavir d'environ 2 fois et la C $_{\tau,SS}$ plasmatique de 4 à 6 fois, en comparaison aux valeurs obtenues quand le fosamprénavir est administré seul.

Après administration orale répétées de fosamprénavir (700 mg deux fois par jour) et de ritonavir (100 mg deux fois par jour), l'amprénavir est rapidement absorbé avec une C_{max} plasmatique moyenne d'amprénavir à l'état d'équilibre de 6,08 µg/ml (IC 95 % [5,38-6,86]), atteinte approximativement 1,5 heures (T_{max}) après administration (IC 95 % [0,75-5,0]). La C_{min} des concentrations plasmatiques en amprénavir à l'état d'équilibre est de 2,12 µg/ml (IC 95 % [1,77-2,54]) et l' $ASC_{0-\tau}$ est de 39,6 h.µg/ml (IC 95% [34,5-45,3]).

L'administration de fosamprénavir sous forme de comprimés lors des repas (repas riche en graisses standard : 967 kcal, 67 grammes de lipides, 33 grammes de protéines, 58 grammes de glucides) ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques (C_{max} , T_{max} ou $ASC_{0-\infty}$) comparativement à la prise à jeun de cette forme pharmaceutique. Les comprimés de Telzir peuvent être pris en cours ou en dehors des repas.

La co-administration d'amprénavir et de jus de pamplemousse n'a pas été associée à des modifications cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir.

Distribution

Après administration de Telzir, le volume apparent de distribution d'amprénavir est approximativement de 430 litres (6 l/kg pour un poids corporel de 70 kg), laissant supposer un large volume de distribution avec une libre pénétration de l'amprénavir dans les tissus à partir de la circulation systémique. Cette valeur est diminuée d'environ 40 % lorsque Telzir est co-administré avec le ritonavir, probablement en raison d'une augmentation de la biodisponibilité de l'amprénavir.

Dans les études *in vitro*, la liaison de l'amprénavir aux protéines est d'environ 90 %. L'amprénavir est lié à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG) et à l'albumine, avec une plus grande affinité pour l'AAG. Une diminution des concentrations d'AAG a été observée au cours du traitement antirétroviral. Cette modification entraîne une diminution de la concentration plasmatique totale de la substance active. Toutefois, la quantité d'amprénavir libre, qui représente la fraction active, n'est vraisemblablement pas modifiée.

Chez l'homme, la pénétration de l'amprénavir au niveau du LCR est négligeable. Il semble que l'amprénavir pénètre dans le sperme, bien que les concentrations y soient inférieures aux concentrations sanguines.

Biotransformation

Après administration orale, le fosamprénavir est rapidement et presque totalement hydrolysé en amprénavir et phosphate inorganique au fur et à mesure de son absorption à travers l'épithélium intestinal.

L'amprénavir est principalement métabolisé par le foie, moins de 1 % étant éliminé sous forme inchangée dans les urines. L'amprénavir est métabolisé principalement par le cytochrome P450 3A4. Le métabolisme de l'amprénavir est inhibé par le ritonavir par inhibition du CYP3A4, provoquant une augmentation des concentrations plasmatiques de l'amprénavir. De plus, l'amprénavir est également un inhibiteur de l'enzyme CYP3A4, bien que cette activité soit moins importante que celle du ritonavir. Par conséquent, les médicaments inducteurs, inhibiteurs ou substrats du CYP3A4 doivent être utilisés avec prudence en cas de co-administration avec Telzir - ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Élimination

Après administration de Telzir, la demi-vie d'élimination plasmatique de l'amprénavir est de 7,7 heures. En cas de co-administration de Telzir et de ritonavir, la demi-vie de l'amprénavir est augmentée jusqu'à 15-23 heures. L'élimination de l'amprénavir se fait principalement par métabolisme hépatique, avec moins de 1 % du produit excrété sous forme inchangée dans les urines et aucune présence d'amprénavir détectable dans les fèces. Les métabolites retrouvés dans les urines et les fèces représentent respectivement, environ 14 % et 75 % de la dose administrée d'amprénavir.

Populations spécifiques

Enfants et adolescents

Dans une étude clinique étudiant la pharmacocinétique du fosamprénavir chez des enfants et adolescents infectés par le VIH, huit sujets âgés de 12 à 18 ans ont reçu la dose adulte standard de fosamprénavir comprimé, 700 mg deux fois par jour (associé au ritonavir à la dose de 100 mg deux fois par jour). Comparé aux données historiques obtenues chez les adultes ayant reçu le fosamprénavir / ritonavir à la dose de 700/100 mg deux fois par jour, les sujets âgés de 12 à 18 ans avaient une $ASC_{(0-24)}$ plasmatique d'amprénavir inférieure de 20 %, une C_{max} inférieure de 23 % et une C_{min} inférieure de 20 %. Les enfants âgés de 6 à 11 ans (n=9) recevant le fosamprénavir / ritonavir à la dose de 18/3 mg/kg deux fois par jour, avaient une $ASC_{(0-24)}$ supérieure de 26 % et une C_{max} et une C_{min} similaires comparé aux données historiques obtenues chez les adultes ayant reçu le fosamprénavir / ritonavir à la dose de 700/100 mg deux fois par jour.

L'étude APV20002 est une étude de phase II de 48 semaines, en ouvert, destinée à évaluer la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'activité antivirale du fosamprénavir avec ou sans ritonavir chez des enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans. Comparé aux données historiques obtenues chez les adultes ayant reçu le fosamprénavir / ritonavir à la dose de 700/100 mg deux fois par jour, il a été observé dans un sous-groupe de 5 sujets âgés de 6 mois à moins de 24 mois recevant le fosamprénavir / ritonavir à la dose de 45/7 mg/kg deux fois par jour que malgré une augmentation d'un facteur 5 des doses de fosamprénavir et de ritonavir sur la base d'une posologie en mg/kg, l' $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique d'amprénavir était inférieure d'environ 48 %, la C_{max} de 26 % et la C_{τ} de 29 % chez les enfants. Aucune recommandation de posologie ne peut être faite chez les enfants de moins de 2 ans et Telzir en association avec le ritonavir est déconseillé dans cette population (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

La pharmacocinétique du fosamprénavir en association avec le ritonavir n'a pas été étudiée chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisants rénaux

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients insuffisants rénaux. Moins de 1 % de la dose thérapeutique d'amprénavir administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale du ritonavir est également négligeable. L'influence d'une insuffisance rénale sur l'élimination de l'amprénavir et du ritonavir devrait donc être minimale.

Insuffisants hépatiques

Chez l'homme, le fosamprénavir est métabolisé en amprénavir. L'amprénavir et le ritonavir sont principalement métabolisés au niveau hépatique.

Une étude en doses répétées pendant 14 jours réalisée chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et recevant le fosamprénavir associé au ritonavir, a comparé la pharmacocinétique plasmatique de l'amprénavir des patients ayant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère à celle des patients sains appariés du groupe contrôle ayant une fonction hépatique normale.

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6), après administration de 700 mg de fosamprénavir deux fois par jour, associés à une posologie réduite de 100 mg de ritonavir une fois par jour, la C_{max} et l' $ASC_{(0-12)}$ plasmatiques de l'amprénavir étaient légèrement plus élevées (17 % et 22 % respectivement), la C_{12h} d'amprénavir plasmatique total était similaire et la C_{12h} d'amprénavir plasmatique libre était approximativement 117 % plus élevée par rapport aux valeurs observées chez les patients ayant une fonction hépatique normale et recevant le schéma posologique standard de 700 mg de fosamprénavir / 100 mg de ritonavir deux fois par jour.

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7-9), l'administration d'une dose réduite de fosamprénavir de 450 mg deux fois par jour, associée à 100 mg de ritonavir une fois par jour devrait délivrer une C_{max} et une $ASC_{(0-12)}$ d'amprénavir plasmatique similaires, mais une C_{12h} d'amprénavir plasmatique total diminuée d'environ 35 % et une C_{12h} d'amprénavir plasmatique libre augmentée d'environ 88 % par rapport aux valeurs observées chez les patients ayant une fonction hépatique normale et recevant le schéma posologique standard de 700 mg de fosamprénavir / 100 mg de ritonavir deux fois par jour. Les expositions attendues sont basées sur l'extrapolation des données observées suite à l'administration de 300 mg de fosamprénavir deux fois par jour, associé à 100 mg de ritonavir une fois par jour chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée.

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh de 10-13), l'administration d'une dose réduite de fosamprénavir de 300 mg deux fois par jour, associée à 100 mg de ritonavir une fois par jour a entraîné une diminution de 19 % de la C_{max} plasmatique d'amprénavir, une diminution de 23 % de l' $ASC_{(0-12)}$ et une diminution de 38 % de la C_{12h} , mais une C_{12h} d'amprénavir plasmatique libre similaire à celle observée chez les patients ayant une fonction hépatique normale et recevant le schéma posologique standard de 700 mg de fosamprénavir / 100 mg de ritonavir deux fois par jour.

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, malgré l'ajustement de la posologie du ritonavir, la C_{max} , l' $AUC_{(0-24)}$ la C_{12h} du ritonavir ont été augmentées de 64 %, 40 % et 38 % respectivement par rapport aux valeurs attendues chez les patients ayant une fonction hépatique normale et recevant le schéma posologique standard de 700 mg de fosamprénavir / 100 mg de ritonavir deux fois par jour.

Le fosamprénavir associé au ritonavir a généralement été bien toléré chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère et ces schémas posologiques ont présenté des profils d'effets indésirables et de biologie clinique similaires à ceux observés dans les précédentes études chez les patients infectés par le VIH-1 ayant une fonction hépatique normale.

Grossesse

La pharmacocinétique de l'amprénavir (APV) a été étudiée chez des femmes enceintes recevant l'association fosamprénavir/ritonavir (FPV/RTV) à la dose de 700/100mg deux fois par jour au cours soit du deuxième trimestre (n=6) soit du troisième trimestre (n=9) de leur grossesse et durant la période post-partum (n=9). Une diminution de l'exposition à l'amprénavir de 25-35 % a été observée pendant la grossesse. Les valeurs de la moyenne géométrique (IC 95 %) de C_{tau} d'amprénavir étaient de 1,31 (0,97 ; 1,77), 1,34 (0,95 ; 1,89) et 2,03 (1,46 ; 2,83) $\mu\text{g/mL}$ respectivement au deuxième trimestre, au troisième trimestre et en période post-partum ; ces valeurs étaient similaires à celles observées chez des patientes qui n'étaient pas enceintes recevant FPV/RTV selon le même schéma posologique.

5.3 Données de sécurité précliniques

La toxicité s'est révélée similaire à celle de l'amprénavir et est apparue pour des imprégnations plasmatiques en amprénavir inférieures à celles observées chez l'Homme après traitement par l'association fosamprénavir / ritonavir aux doses recommandées.

Au cours des études de toxicité à doses répétées réalisées après administration de fosamprénavir chez le rat et le chien, des troubles gastro-intestinaux (salivation, vomissements et selles molles à liquides) et des troubles hépatiques (augmentation du poids du foie, élévation de l'activité des enzymes hépatiques sériques et altérations microscopiques, incluant une nécrose hépatocytaire) ont été mis en évidence. La toxicité n'était pas plus grave chez les jeunes animaux qui étaient traités comparativement aux animaux adultes mais les données indiquent une plus forte dose-réponse.

Au cours des études de toxicité sur la reproduction réalisées avec le fosamprénavir chez le rat, la fertilité des mâles n'a pas été affectée. Chez les femelles, à haute dose, une diminution du poids de l'utérus gravide (0 à 16 %) a été observée, probablement due à une diminution du nombre de corps

jaunes ovariens et de sites de nidation. Chez les rates et les lapines gravides, aucun effet majeur n'a été observé sur le développement embryon-fœtal. Toutefois, le nombre d'avortements a été augmenté. Chez le lapin, l'imprégnation systémique après administration d'une dose élevée s'est révélée être seulement 0,3 fois celle retrouvée chez l'homme après administration de la posologie clinique maximum. La toxicité de l'amprénavir sur le développement n'a, par conséquent, pas pu être totalement déterminée. Chez les rats exposés au fosamprénavir avant et après la naissance, des anomalies du développement physique et fonctionnel ainsi qu'une diminution de la croissance ont été observées chez les jeunes rats. Le taux de survie des jeunes rats a été diminué. De plus, une diminution du nombre de sites d'implantation par portée et une augmentation de la durée de gestation ont été observées lorsque les jeunes rats ont été accouplés une fois leur maturité atteinte.

Une batterie standard de tests réalisés *in vitro* et *in vivo* n'a mis en évidence aucune activité mutagène ou génotoxique du fosamprénavir. Dans des études à long terme de carcinogénicité réalisées avec le fosamprénavir chez des souris et des rats, une augmentation des adénomes hépatocellulaires et des carcinomes hépatocellulaires a été observée chez la souris à des niveaux d'exposition équivalents à 0,1 - 0,3 fois celui constaté chez l'Homme traité par fosamprénavir (700 mg) et ritonavir (100 mg), deux fois par jour. De même, une augmentation des adénomes hépatocellulaires et des adénomes folliculaires de la thyroïde a été observée chez les rats à des niveaux d'exposition équivalents à 0,3 – 0,6 fois celui constaté chez l'Homme traité par fosamprénavir (700 mg) et ritonavir (100 mg), deux fois par jour. Chez l'Homme, la pertinence des observations retrouvées au niveau hépatocellulaire chez les rongeurs est incertaine. Cependant, les données issues des essais cliniques ou de l'utilisation après mise sur le marché, ne suggèrent pas que ces observations aient une pertinence sur le plan clinique. Des études de doses répétées de fosamprénavir réalisées chez le rat ont produit des effets correspondants à une induction des enzymes hépatiques, prédisposant les rats à des néoplasmes de la thyroïde. Le risque de développer une tumeur de la thyroïde est considéré comme spécifique à chaque espèce. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue. Seule chez les rats, une augmentation de l'hyperplasie des cellules interstitielles a été observée chez les mâles à des niveaux d'exposition équivalents à 0,5 fois celui constaté chez l'Homme, alors qu'une augmentation des adénocarcinomes de l'endomètre utérin a été observée chez les femelles à un niveau d'exposition équivalent à 1,1 fois celui constaté chez l'Homme. L'incidence des observations endométriales a été légèrement accrue lors des contrôles simultanés, tout en restant dans les limites connues chez les rats femelles. La pertinence des observations d'adénocarcinomes de l'endomètre utérin est incertaine pour l'espèce humaine ; sachant que les données issues des essais cliniques ou de l'utilisation après mise sur le marché, ne suggèrent aucune pertinence clinique de ces observations.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline,
Croscarmellose sodique,
Povidone K30,
Stéarate de magnésium,
Silice colloïdale anhydre.

Pelliculage :

Hypromellose,
Dioxyde de titane (E171),
Triacétate de glycérol,
Oxyde de fer rouge (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précaution particulière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

60 comprimés en flacons (HDPE) avec fermeture de sécurité enfant (Polypropylène)

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/282/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12 juillet 2004

Date de dernier renouvellement : 15 mai 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Telzir 50 mg/ml, suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de la suspension buvable contient 50 mg de fosamprénavir sous forme de sel calcique (équivalent à environ 43 mg d'amprénavir).

Excipients :

Parahydrobenzoate de méthyle (E218) 1,5 mg/ml

Parahydrobenzoate de propyle (E216) 0,2 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable

Suspension buvable de couleur blanc à blanc-cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Telzir associé à de faibles doses de ritonavir et à d'autres antirétroviraux est indiqué dans le traitement des adultes, adolescents et enfants de 6 ans et plus, infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1 (VIH-1).

Chez les adultes modérément prétraités par antirétroviraux, Telzir associé à de faibles doses de ritonavir n'a pas été aussi efficace que l'association lopinavir / ritonavir. Aucune étude comparative n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents.

L'utilisation de Telzir associé à de faibles doses de ritonavir n'a pas été suffisamment étudiée chez les patients lourdement prétraités.

Chez les patients prétraités par inhibiteurs de protéase (IP), le choix de Telzir devra prendre en compte les résultats individuels des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Telzir ne doit être administré qu'avec de faibles doses de ritonavir (pour potentialiser la pharmacocinétique de l'amprénavir) et en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Le Résumé des Caractéristiques du Produit du ritonavir doit par conséquent être consulté préalablement à toute initiation de traitement par Telzir.

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Le fosamprénavir est une pro-droge de l'amprénavir et ne doit pas être administré avec d'autres médicaments contenant de l'amprénavir.

Tous les patients devront être informés de l'importance de bien respecter le schéma posologique recommandé.

Il convient d'être prudent si les doses recommandées de Telzir et de ritonavir décrites ci-dessous sont dépassées (voir rubrique 4.4).

Telzir suspension est administré par voie orale.

Agiter vigoureusement le flacon pendant 20 secondes avant de prélever la première dose, puis pendant 5 secondes avant de prélever chacune des doses suivantes.

Telzir est également disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 700 mg.

Adultes

Chez l'adulte, la suspension buvable **doit** être prise **sans** nourriture et l'estomac vide.

Se référer au tableau ci-après pour les recommandations posologiques chez l'adulte.

Enfants (à partir de 6 ans)

Chez l'enfant, la suspension buvable **doit** être prise **avec** de la nourriture afin d'améliorer l'acceptabilité du goût du médicament et favoriser l'observance du traitement (voir rubrique 5.2).

Telzir suspension buvable est recommandé chez l'enfant pour un meilleur ajustement posologique en fonction du poids corporel.

Se référer au tableau ci-après pour les recommandations posologiques chez l'enfant.

Aucune recommandation posologique ne peut être faite chez les enfants pesant moins de 25 kg.

Enfants de moins de 6 ans : L'utilisation de Telzir associé au ritonavir n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans en raison d'un manque de données concernant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et la réponse antivirale (voir rubrique 5.2).

Recommandations posologiques concernant l'administration de Telzir associé au ritonavir

Age	Poids corporel	Dose de Telzir (à prendre DEUX FOIS PAR JOUR)	Dose de Ritonavir (à prendre DEUX FOIS PAR JOUR)
Adulte (> 18 ans)		Comprimé ou suspension buvable 700 mg (1 comprimé ou 14 ml de suspension) La suspension buvable doit être prise sans nourriture	Capsule ou solution 100 mg
6 – 17 ans	> 39 kg	Comprimé ou suspension buvable 700 mg (1 comprimé ou 14 ml de suspension) La suspension buvable doit être prise avec de la nourriture	Capsule ou solution 100 mg

Age	Poids corporel	Dose de Telzir (à prendre DEUX FOIS PAR JOUR)	Dose de Ritonavir (à prendre DEUX FOIS PAR JOUR)
	33 – 38 kg	Suspension buvable 18 mg/kg (0,36 ml/kg) ; maximum 700 mg ou 14 ml La suspension buvable doit être prise avec de la nourriture	Capsule ou solution 100 mg
	25 – 32 kg	Suspension buvable 18 mg/kg (0,36 ml/kg) La suspension buvable doit être prise avec de la nourriture	Solution 3 mg/kg
	< 25 kg	Aucune recommandation posologique	
< 6 ans		Non recommandé	

Sujets âgés (> 65 ans)

La pharmacocinétique du fosamprénavir n'a pas été étudiée dans cette population de patients (voir rubrique 5.2). Par conséquent, aucune recommandation ne peut être faite dans cette population.

Insuffisant rénal

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisant hépatique

Chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6), la posologie recommandée est de 700 mg de fosamprénavir deux fois par jour, associé à 100 mg de ritonavir **une fois** par jour.

Chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7-9), la posologie recommandée est de 450 mg de fosamprénavir (soit 9 ml de Telzir suspension buvable) deux fois par jour, associé à 100 mg de ritonavir **une fois** par jour. Cette adaptation posologique n'a pas été évaluée dans le cadre d'une étude clinique et est basée sur une extrapolation (voir rubrique 5.2).

Chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh de 10-15), le fosamprénavir doit être utilisé avec précaution, à une dose réduite de 300 mg de fosamprénavir deux fois par jour, associé à 100 mg de ritonavir **une fois** par jour.

Globalement, malgré l'ajustement de la posologie chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique, certains patients peuvent présenter des concentrations plasmatiques d'amprénavir et/ou de ritonavir plus élevées ou plus basses que celles attendues chez des patients ayant une fonction hépatique normale, en raison de la plus grande variabilité inter-individuelle (voir rubrique 5.2) ; une surveillance étroite de la tolérance et de la réponse virologique est par conséquent requise.

Dans cette population de patients, la suspension buvable **doit** être prise **sans** nourriture et l'estomac vide.

Aucune recommandation posologique ne peut être établie chez les enfants et les adolescents ayant une insuffisance hépatique, aucune étude n'ayant été réalisée dans ces groupes d'âge.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au fosamprénavir, à l'amprénavir, au ritonavir, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Telzir ne doit pas être co-administré avec des médicaments substrats du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) ayant un index thérapeutique étroit, par exemple : alfuzosine, amiodarone, astémizole, bépridil, cisapride, dihydroergotamine, ergotamine, pimozide, quétiapine, quinidine, terfénadine, midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5), triazolam administré par voie orale, sildénafil utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (pour l'utilisation de sildénafil chez des patients ayant des troubles de l'érection, voir les rubriques 4.4 et 4.5).

La co-administration de lurasidone (médicament anti-psychotique) et de fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV) est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

La co-administration de paritaprévir et de fosamprénavir/ritonavir (FPV/RTV) est contre-indiquée en raison d'une augmentation attendue de l'exposition au paritaprévir et du manque de données cliniques permettant d'évaluer l'importance de cette augmentation (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de Telzir et de simvastatine ou de lovastatine est contre-indiquée en raison de l'augmentation des concentrations plasmatiques de lovastatine et de simvastatine pouvant accroître le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.5).

Telzir associé au ritonavir ne doit pas être co-administré avec des médicaments ayant un index thérapeutique étroit et fortement dépendants du métabolisme du cytochrome CYP2D6, par exemple : flécaïnide et propafénone (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de rifampicine avec Telzir associé à de faibles doses de ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées au cours d'un traitement par Telzir, en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'activité clinique de l'amprénavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent être informés que le traitement par Telzir, comme les autres traitements antirétroviraux actuels, n'éradique pas le VIH. La survenue d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible.

Le fosamprénavir contient un radical sulfamide. La possibilité de réaction de sensibilité croisée entre les médicaments de la classe des sulfamides et le fosamprénavir est inconnue. Au cours des études pivotales réalisées avec Telzir chez les patients recevant l'association fosamprénavir / ritonavir, il n'a pas été démontré d'augmentation du risque d'éruptions cutanées chez des patients ayant des antécédents d'allergie aux sulfamides, comparés à ceux qui ne présentaient pas d'allergie aux sulfamides. Par conséquent, Telzir devra être administré avec prudence chez les patients ayant une allergie connue aux sulfamides.

La suspension buvable de Telzir contient du parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle. Ces deux produits peuvent induire des réactions allergiques chez certaines personnes, cette réaction pouvant être retardée.

L'administration concomitante de Telzir 700 mg deux fois par jour, et de ritonavir à des doses supérieures à 100 mg deux fois par jour n'a pas été cliniquement évaluée. L'utilisation de doses plus

élevées de ritonavir pourrait modifier le profil de sécurité d'emploi de cette association et n'est donc pas recommandée.

Atteinte hépatique

Telzir associé au ritonavir devra être utilisé avec prudence et à doses réduites chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubrique 4.2).

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter les Résumés des Caractéristiques de ces médicaments.

Les patients ayant des troubles pré-existants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de Telzir et d'halofantrine ou de lidocaïne (par voie systémique) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs de la phosphodiésterase 5 (PDE5) utilisés pour le traitement des troubles de l'érection :
L'administration concomitante de Telzir et d'inhibiteurs de la PDE5 (ex : sildénafil, tadalafil, vardénafil) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de Telzir avec le ritonavir à faible dose et de ces médicaments peut augmenter considérablement leurs concentrations et entraîner des effets indésirables liés aux inhibiteurs de la PDE5 comme une hypotension, des troubles visuels et un priapisme (voir rubrique 4.5). L'administration concomitante de Telzir avec le ritonavir à faible dose et de sildénafil utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est contre indiquée (voir rubrique 4.3).

Une diminution de la posologie de rifabutine d'au moins 75 % est recommandée en cas de co-administration avec Telzir et ritonavir. Une diminution supplémentaire peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.5).

En raison d'un risque potentiel plus élevé d'augmentations du taux des transaminases hépatiques et de modification des taux hormonaux en cas de co-administration de fosamprénavir, de ritonavir et de contraceptifs oraux, il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à d'autres méthodes de contraception non hormonales (voir rubrique 4.5).

Aucune donnée n'est disponible concernant la co-administration de fosamprénavir et de ritonavir avec les oestrogènes et/ou les progestatifs utilisés comme traitements hormonaux substitutifs. L'efficacité et la tolérance de ces traitements en cas de co-administration avec le fosamprénavir et le ritonavir n'ont pas été établies.

Les agents anti-convulsivants (carbamazépine, phénobarbital) devront être utilisés avec prudence. L'efficacité de Telzir peut être diminuée du fait d'une diminution des concentrations plasmatiques d'amprénavir chez les patients prenant conjointement ces médicaments (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques des médicaments immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, rapamycine) en cas de co-administration avec Telzir (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques (ex : désipramine et nortriptyline) en cas de co-administration avec Telzir (voir rubrique 4.5).

Un contrôle renforcé de l'INR (International Normalised Ratio) est recommandé en cas d'administration de Telzir avec la warfarine ou d'autres anti-coagulants oraux (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de Telzir/ritonavir et de fluticasone, ou d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4, n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne (voir rubrique 4.5).

La co-administration de fosamprenavir/ritonavir et d'autres agents antinéoplasiques métabolisés par le CYP3A (par exemple, dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastine et everolimus) peut augmenter les concentrations de ces médicaments, et ainsi potentiellement accroître le risque de survenue des effets indésirables habituellement associés à ces agents. Veuillez consulter l'information produit de ces médicaments (voir rubrique 4.5).

Agents antiviraux à action directe contre le virus de l'hépatite C (VHC) : lorsque les agents antiviraux à action directe anti-VHC, qui sont métabolisés par le cytochrome CYP3A4 ou sont inducteurs/inhibiteurs du CYP3A4, sont co-administrés avec le fosamprenavir/ritonavir, une modification des concentrations plasmatiques des médicaments est attendue en raison de l'inhibition ou de l'induction de l'activité enzymatique du CYP3A4 (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Eruptions / réactions cutanées

La plupart des patients ayant une éruption cutanée légère ou modérée peuvent poursuivre leur traitement par Telzir. Un traitement antihistaminique approprié (ex : dichlorhydrate de cétirizine) peut diminuer l'intensité du prurit et accélérer la résolution de l'éruption cutanée. Des réactions cutanées sévères et mettant en jeu le pronostic vital, dont le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportées chez moins de 1 % des patients inclus dans le programme de développement clinique. Telzir doit être arrêté définitivement en cas d'éruption cutanée sévère, ou d'éruption cutanée d'intensité modérée associée à des symptômes systémiques ou à une atteinte muqueuse (voir rubrique 4.8).

Patients hémophiles

Des cas d'augmentation de saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez des patients hémophiles de type A et B traités par des inhibiteurs de protéase. Chez certains patients, l'administration de Facteur VIII a été nécessaire. Dans plus de la moitié des cas rapportés, il a été possible de poursuivre le traitement avec les inhibiteurs de protéase ou de le re-initier s'il avait été interrompu. Une relation causale a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Les patients hémophiles doivent par conséquent être informés de la possibilité d'augmentation des saignements.

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été

observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Lors de la co-administration de fosamprénavir avec le ritonavir, le profil d'interaction médicamenteuse du ritonavir peut prédominer car le ritonavir est un inhibiteur plus puissant du CYP3A4. Aussi, il est nécessaire de consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ritonavir avant d'instaurer un traitement par Telzir et ritonavir. Le ritonavir est également un inhibiteur du CYP2D6, mais dans une moindre mesure que pour le CYP3A4. Le ritonavir est un inducteur des cytochromes CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 et de la glucuronyl transférase.

De plus, l'amprénavir (métabolite actif du fosamprénavir) et le ritonavir, sont tous deux principalement métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome CYP3A4. Par conséquent, tous les médicaments qui utilisent cette même voie métabolique ou qui modifient l'activité du cytochrome CYP3A4 peuvent entraîner des modifications des paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir et du ritonavir. De la même façon, l'administration de fosamprénavir avec le ritonavir peut également modifier les paramètres pharmacocinétiques d'autres substances actives qui suivent cette même voie métabolique.

Sauf information contraire, les études détaillées ci-dessous ont été effectuées avec la dose recommandée de fosamprénavir / ritonavir (700 mg/100 mg 2 fois par jour), et les interactions ont été évaluées à l'état d'équilibre, après que les médicaments aient été administrés durant 10 à 21 jours.

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX		
<i>Inhibiteurs Non-Nucléosidiques de la transcriptase inverse :</i>		
Efavirenz 600 mg une fois par jour	Aucune interaction cliniquement significative observée.	Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.
Nevirapine 200 mg deux fois par jour	Aucune interaction cliniquement significative observée.	Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.
Etravirine	Amprénavir: ASC ↑ 69 % Amprénavir: C _{min} ↑ 77 % Amprénavir: C _{max} ↑ 62 %	Un ajustement posologique de Telzir peut s'avérer nécessaire (utilisation de la suspension buvable)

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
(Etude conduite chez 8 patients)	Etravirine: ASC ↔ ^a Etravirine: C _{min} ↔ ^a Etravirine: C _{max} ↔ ^a ^a comparaison basée sur les contrôles historiques	
<i>Inhibiteurs Nucléosidiques / Nucléotidiques de la transcriptase inverse</i>		
Abacavir Lamivudine Zidovudine Etude réalisée avec de l'amprénavir Absence d'étude d'interaction médicamenteuse avec FPV/RTV.	Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue.	Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.
Didanosine comprimés à croquer Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue.	Aucun espacement ni ajustement de la dose ne sont nécessaires (voir Antiacides).
Didanosine gélule gastro-résistante Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue.	Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.
Tenofovir disoproxil 245 mg une fois par jour	Aucune interaction cliniquement significative observée.	Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs de Protéase:</i> Selon les recommandations de traitement en vigueur, l'association de deux inhibiteurs de protéase n'est généralement pas recommandée.		
Lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg deux fois par jour Lopinavir / ritonavir 533 mg/133 mg deux fois par jour	Lopinavir: C _{max} ↑ 30 % Lopinavir: ASC ↑ 37 % Lopinavir: C _{min} ↑ 52 % Amprénavir: C _{max} ↓ 58 % Amprénavir: ASC ↓ 63 % Amprénavir: C _{min} ↓ 65 % Lopinavir: C _{max} ↔* Lopinavir: ASC ↔* Lopinavir: C _{min} ↔* * comparé au lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg deux fois par jour Amprénavir: C _{max} ↓ 13 %* Amprénavir: ASC ↓ 26 %*	L'utilisation concomitante n'est pas recommandée.

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
(Telzir 1400 mg deux fois par jour)	Amprénavir: C _{min} ↓ 42 %* * comparé au fosamprenavir / ritonavir 700 mg/100 mg deux fois par jour (Induction ou inhibition du CYP3A4, induction de la Pgp)	
Indinavir Saquinavir Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.		Aucune recommandation de posologie ne peut être apportée.
Atazanavir 300 mg une fois par jour	Atazanavir: C _{max} ↓ 24 %* Atazanavir: ASC ↓ 22 %* Atazanavir: C _{min} ↔* *comparé à l'atazanavir/ ritonavir 300 mg/ 100 mg une fois par jour Amprenavir: C _{max} ↔ Amprenavir: ASC ↔ Amprenavir: C _{min} ↔	Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs de l'intégrase :</i>		
Raltégravir 400 mg deux fois par jour	<u>A jeun</u> Amprénavir : C _{max} ↓ 14 % (- 36 % ; + 15 %) ASC ↓ 16 % (- 36 % ; + 8 %) C _{min} ↓ 19 % (- 42 % ; + 13 %) Raltégravir C _{max} ↓ 51 % (- 75 % ; - 3 %) ASC ↓ 55 % (- 76 % ; - 16 %) C _{min} ↓ 36 % (- 57 % ; - 3 %) <u>Après la prise de nourriture</u> Amprénavir : C _{max} ↓ 25 % (- 41 % ; - 4 %) ASC ↓ 25 % (- 42 % ; - 3 %) C _{min} ↓ 33 % (- 50 % ; - 10 %) Raltégravir C _{max} ↓ 56 % (- 70 % ; - 34 %) ASC ↓ 54 % (- 66 % ; - 37 %) C _{min} ↓ 54 % (- 74 % ; - 18 %)	L'utilisation concomitante n'est pas recommandée. Des diminutions significatives de l'exposition et de la C _{min} à la fois de l'amprénavir et du raltégravir ont été observées (en particulier après la prise de nourriture) ; ceci peut conduire à un échec virologique chez des patients.

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
Dolutegravir 50 mg une fois par jour	<u>Dolutegravir</u> C _{max} ↓ 24 % ASC ↓ 35 % C _τ ↓ 49 % Amprénavir : C _{max} ↔ Amprénavir : ASC ↔ Amprénavir : C _{min} ↔	Aucun ajustement posologique du fosamprénavir ou du dolutegravir n'est recommandé sur la base de la relation dose-réponse observée dans les données cliniques. Des précautions sont nécessaires et une surveillance étroite est recommandée lorsque cette association est administrée chez les patients avec une résistance aux inhibiteurs d'intégrase.
<i>Antagonistes du récepteur CCR-5</i>		
Maraviroc 300 mg deux fois par jour	Maraviroc: ASC ₁₂ ↑ 2,49 Maraviroc: C _{max} ↑ 1,52 Maraviroc: C ₁₂ ↑ 4,74 Amprenavir: ASC ₁₂ ↓ 0,65 Amprenavir: C _{max} ↓ 0,66 Amprenavir: C ₁₂ ↓ 0,64 Ritonavir AUC ₁₂ ↓ 0,66 Ritonavir C _{max} ↓ 0,61 Ritonavir C ₁₂ ↔ 0,86	L'utilisation concomitante n'est pas recommandée. Des diminutions significatives de la C _{min} de l'amprénavir peuvent conduire à un échec virologique des patients.
<i>Médicaments contre le virus de l'hépatite C</i>		
Simeprevir Daclatasvir	Non étudiée. Les résultats des études réalisées avec d'autres inhibiteurs de protéase du VIH et le siméprévir ou le daclatasvir suggèrent que leur co-administration avec le fosamprénavir/ritonavir est susceptible d'entraîner une augmentation de l'exposition plasmatique au siméprévir ou au daclatasvir en raison de l'inhibition de l'enzyme CYP3A4.	Non recommandée.
Paritaprévir (associé au ritonavir et à l'ombitasvir et co-administré avec le dasabuvir)	Non étudiée. Les résultats des études avec d'autres inhibiteurs de protéase du VIH et le paritaprévir/ritonavir/ombitasvir+/-dasabuvir suggèrent que la co-administration de fosamprénavir/ritonavir avec paritaprévir/ritonavir/ombitasvir+/-dasabuvir est susceptible d'entraîner une augmentation de l'exposition plasmatique au paritaprévir en raison de l'inhibition de l'enzyme	Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
	CYP3A4 et des doses plus élevées de ritonavir.	
ANTIARYTHMIQUES		
Amiodarone Bépridil Quinidine Flécaïnone Propafénone	Amiodarone: ↑ attendue Bépridil: ↑ attendue Quinidine: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV) Flécaïnone: ↑ attendue Propafénone: ↑ attendue (Inhibition du CYP2D6 par RTV)	Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Risque de survenue d'effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels que des arythmies cardiaques.
DERIVES DE L'ERGOT		
Dihydroergotamine Ergotamine Ergonovine Méthylergonovine	Dihydroergotamine: ↑ attendue Ergonovine: ↑ attendue Ergotamine: ↑ attendue Méthylergonovine: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Risque de survenue d'effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels qu'un ergotisme aigu caractérisé par un vasospasme périphérique et une ischémie des extrémités et des autres tissus.
STIMULANT DE LA MOTRICITE GASTRO-INTESTINALE		
Cisapride	Cisapride: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Risque de survenue d'effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels que des arythmies cardiaques.
ANTI-HISTAMINIQUES (ANTAGONISTES DU RECEPTEUR AL'HISTAMINE H1)		
Astémizole Terfénadine	Astémizole: ↑ attendue Terfénadine: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Risque de survenue d'effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels que des arythmies cardiaques.

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
NEUROLEPTIQUE		
Pimozide	Pimozide: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Risque de survenue d'effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels que des arythmies cardiaques.
ANTIPSYCHOTIQUES		
Quétiapine	Du fait de l'inhibition du CYP3A par Telzir, une augmentation des concentrations de quétiapine est attendue.	L'administration concomitante de Telzir et de quétiapine est contre-indiquée car elle peut augmenter la toxicité liée à la quétiapine. Des concentrations plasmatiques élevées de quétiapine peuvent entraîner un coma.
Lurasidone Absence d'étude d'interaction médicamenteuse avec FPV/RTV	Lurasidone: ↑ attendue (inhibition du CYP3A4)	L'administration concomitante de fosamprenavir /ritonavir et de lurasidone est contre-indiquée en raison du risque potentiel de réactions graves, et/ou pouvant menacer le pronostic vital, associées à la lurasidone (voir rubrique 4.3)
INFECTIOLOGIE		
<i>Antibactériens</i>		
Clarithromycine Etude effectuée avec de l'amprenavir. Absence d'étude d'interaction médicamenteuse avec FPV/RTV.	Clarithromycine: ↑ modérée attendue (Inhibition du CYP3A4)	Utiliser avec précaution.
Erythromycine Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Erythromycine: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	Utiliser avec précaution.
<i>Antituberculeux</i>		
Rifabutine 150 mg tous les deux jours	Rifabutine: C _{max} ↓ 14 %* Rifabutine: ASC (0-48) ↔* 25-O-désacétylrifabutine: C _{max} ↑ 6-fois* 25-O-désacétylrifabutine: ASC (0-48) ↑ 11-fois* *comparé à la rifabutine 300 mg une fois par jour	L'augmentation du 25-O-désacétylrifabutine (métabolite actif) pourrait potentiellement conduire à une augmentation des effets indésirables liés à la rifabutine notamment des uvéites. Une réduction de 75 % de la dose standard de rifabutine (soit jusqu'à

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
(Telzir 1400 mg dose unique) Esomeprazole 20 mg une fois par jour	Amprénavir: C _{min} (C _{12h}) ↔ Amprénavir: C _{max} ↔ Amprénavir: ASC ↔ Amprénavir: C _{min} (C _{12h}) ↔ (Elévation du pH gastrique)	
ANTICONVULSIVANTS		
Phénytoïne 300 mg une fois par jour	Phénytoïne: C _{max} ↓ 20 % Phénytoïne: ASC ↓ 22 % Phénytoïne: C _{min} ↓ 29 % (Induction modérée du CYP3A4 par FPV/RTV) Amprénavir: C _{max} ↔ Amprénavir: ASC ↑ 20 % Amprénavir: C _{min} ↑ 19 %	Il est recommandé de surveiller les concentrations plasmatiques de la phénytoïne et d'augmenter si nécessaire les doses de phénytoïne.
Phénobarbital Carbamazépine Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Amprénavir: ↓ attendue (Induction modérée du CYP3A4)	Utiliser avec précaution (voir rubrique 4.4).
Lidocaïne (par voie systémique) Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Lidocaïne: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	L'utilisation concomitante n'est pas recommandée car pouvant entraîner des effets indésirables graves (voir rubrique 4.4).
Halofantrine Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Halofantrine: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	L'utilisation concomitante n'est pas recommandée car pouvant entraîner des effets indésirables graves (voir rubrique 4.4).
INHIBITEURS DE PDE5		
Sildénafil Vardénafil Tadalafil Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Inhibiteurs de PDE5: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	L'utilisation concomitante n'est pas recommandée, car pouvant entraîner une augmentation des effets indésirables associés à l'inhibiteur de PDE5, tels qu'une hypotension, des troubles visuels et un priapisme (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit des inhibiteurs de la PDE5). Les patients doivent être avertis de ces effets indésirables possibles lors de l'utilisation d'inhibiteurs de la PDE5 avec Telzir/ritonavir (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante de Telzir avec le ritonavir à faible dose et de sildénafil utilisé pour le traitement de

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
		l'hypertension artérielle pulmonaire est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
STEROIDES INHALES/ PAR VOIE NASALE		
Propionate de fluticasone 50 µg par voie nasale 4 fois par jour pendant 7 jours (Ritonavir capsules 100 mg deux fois par jour pendant 7 jours)	Propionate de fluticasone: ↑ Niveaux de cortisol endogène: ↓ 86 %. Les effets d'une exposition systémique importante au fluticasone sur les concentrations plasmatiques de ritonavir sont inconnus. Des effets plus importants peuvent être attendus quand le propionate de fluticasone est inhalé. (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	L'utilisation concomitante n'est pas recommandée à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (voir rubrique 4.4). Une réduction des doses de glucocorticoïdes accompagnée d'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques ou le passage à un glucocorticoïde, qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple, la bécloéthasone) devra être considéré. En cas d'arrêt des glucocorticoïdes, une diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue (voir rubrique 4.4).
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS ALPHA-1 ADRENERGIQUES		
Alfuzosine	Augmentation potentielle des concentrations d'alfuzosine pouvant provoquer une hypotension. Le mécanisme d'interaction est lié à l'inhibition du CYP3A4 par fosamprénavir/ritonavir.	La co-administration de TELZIR/ritonavir avec l'alfuzosine est contre indiquée (voir rubrique 4.3).
MEDICAMENTS A BASE DE PLANTES		
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Amprénavir: ↓ attendue (Induction du CYP3A4 par le millepertuis)	Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisées en association avec Telzir (voir rubrique 4.3). Chez un patient prenant déjà du millepertuis, les concentrations d'amprénavir, de ritonavir et la charge virale devront être contrôlés et le traitement par le millepertuis arrêté. Les concentrations d'amprénavir et de ritonavir peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis. L'effet inducteur peut persister jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement avec le millepertuis.

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C_{max} , l'ASC, la C_{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
INHIBITEURS DE LA HMG-COA REDUCTASE		
Lovastatine Simvastatine Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Lovastatine: ↑ attendue Simvastatine: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3) L'augmentation des concentrations des inhibiteurs de la HMG-CoA reductase peut provoquer une myopathie, y compris une rhabdomyolyse. La pravastatine ou la fluvastatine sont recommandées car leur métabolisme est indépendant du CYP 3A4 et des interactions avec les inhibiteurs de protéase ne sont pas attendues.
Atorvastatine 10 mg une fois par jour pendant 4 jours	Atorvastatine: C_{max} ↑ 184 % Atorvastatine: ASC ↑ 153 % Atorvastatine: C_{min} ↑ 73 % Amprénavir: C_{max} ↔ Amprénavir: ASC ↔ Amprénavir: C_{min} ↔ (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	Des doses d'atorvastatine inférieures à 20 mg/jour doivent être administrées, avec une surveillance attentive de la toxicité de l'atorvastatine.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine Rapamycine (Sirolimus) Tacrolimus Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Ciclosporine: ↑ attendue Rapamycine: ↑ attendue Tacrolimus: ↑ attendue (Inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	Une surveillance fréquente des concentrations d'immunosuppresseurs est recommandée jusqu'à atteinte de l'état d'équilibre (voir rubrique 4.4).

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
BENZODIAZEPINES		
Midazolam Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Midazolam: ↑ attendue (3-4 fois pour le midazolam parentéral) En se basant sur des données d'autres inhibiteurs de protéase, il est attendu que les concentrations plasmatiques de midazolam soient significativement plus élevées lorsque le midazolam est administré par voie orale. (inhibition du CYP3A4 par FPV/RTV)	Telzir/ritonavir ne doit pas être co-administrés avec le midazolam administré par voie orale (voir rubrique 4.3), tandis que des précautions doivent être prises lors de la co-administration de Telzir/ritonavir avec le midazolam administré par voie parentérale. Si Telzir/ritonavir est co-administré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une Unité de Soins Intensifs (USI) ou dans une structure similaire afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.
ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES		
Désipramine Nortriptyline Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Antidépresseur tricyclique: ↑ attendue (Faible inhibition du CYP2D6 par RTV)	Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et des effets indésirables des antidépresseurs tricycliques est recommandée (voir rubrique 4.4).
OPIOIDES		
Méthadone ≤ 200 mg une fois par jour	(R-) méthadone: C _{max} ↓ 21 % (R-) méthadone: ASC ↓ 18 % (Induction du CYP par FPV/RTV)	Il n'est pas attendu que la diminution de la (R-) méthadone (énantiomère actif) ait des conséquences cliniques. Toutefois, par mesure de précaution, les patients devront être surveillés afin de détecter un éventuel syndrome de sevrage.
ANTICOAGULANTS ORAUX		
Warfarine Autres anticoagulants oraux Absence d'étude d'interaction médicamenteuse.	Possible ↓ ou ↑ de l'effet antithrombotique. (Induction et/ou inhibition du CYP2C9 par RTV)	La surveillance renforcée de l'INR ("International Normalised Ratio") est recommandée. (voir rubrique 4.4).

Médicaments par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification quantitative (%) de la C _{max} , l'ASC, la C _{min} (Mécanisme possible)	Recommandation concernant la co-administration
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Ethinyl estradiol 0.035 mg/noréthistérone 0.5 mg une fois par jour	Ethinyl estradiol: C _{max} ↓ 28 % Ethinyl estradiol: ASC ↓ 37 % Noréthistérone: C _{max} ↓ 38 % Noréthistérone: ASC ↓ 34 % Noréthistérone: C _{min} ↓ 26 (Induction du CYP3A4 par FPV/RTV) Amprénavir: C _{max} ↔* Amprénavir: ASC ↔* Amprénavir: C _{min} ↔* * comparé aux données historiques Ritonavir: C _{max} ↑63 %* Ritonavir: ASC ↑45 %* * comparé aux données historiques Une élévation cliniquement significative des transaminases hépatiques est survenue chez quelques sujets.	Des méthodes alternatives de contraception non hormonales sont recommandées aux femmes en âge de procréer (voir rubrique 4.4).
INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE (ISRS)		
Paroxétine 20 mg une fois par jour	Paroxétine: C _{max} ↓ 51 % Paroxétine: ASC ↓ 55 % Amprénavir: C _{max} ↔* Amprénavir: ASC ↔* Amprénavir: C _{min} ↔* * comparé aux données historiques Mécanisme inconnu.	L'ajustement de la dose de paroxétine est recommandé en fonction de l'effet antidépresseur observé. Des patients déjà traités avec une dose stable de paroxétine et qui commencent un traitement par Telzir/ritonavir doivent être surveillés sur la base de leur réponse au traitement antidépresseur.
AGENTS ANTINEOPLASIQUE METABOLISES PAR LE CYP3A		
Exemples d'agents antinéoplasiques : dasatinib nilotinib ibrutinib vinblastine everolimus Absence d'étude d'interaction médicamenteuse avec FPV/RTV	dasatinib: ↑ attendue nilotinib: ↑ attendue ibrutinib: ↑ attendue vinblastine: ↑ attendue everolimus: ↑ attendue (inhibition du CYP3A4)	Lorsque des agents antinéoplasiques métabolisés par le CYP3A sont co-administrés avec fosamprenavir/ritonavir, les concentrations plasmatiques de ces médicaments antinéoplasiques peuvent être augmentées et accroître le risque de survenue des événements indésirables habituellement associés à ces agents antinéoplasiques. En cas de co-administration avec des agents antinéoplasiques métabolisés par le CYP3A, se référer à l'information produit de ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes, et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal (voir rubrique 5.3) ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes.

L'expérience clinique concernant l'utilisation du fosamprénavir chez la femme enceinte est limitée (moins de 300 grossesses exposées). Il a été montré que l'amprénavir traversait la barrière placentaire chez l'Homme. Les études réalisées chez l'animal à des taux d'imprégnation plasmatique systémique en amprénavir (ASC) inférieurs à l'imprégnation thérapeutique des patients traités par Telzir ont mis en évidence une certaine toxicité sur le développement de l'animal (voir rubrique 5.3). Au vu de la faible exposition au fosamprénavir dans les études de toxicité sur la reproduction, il n'a pas été possible de déterminer avec précision une toxicité potentielle de Telzir sur le développement.

Telzir ne devra être administré pendant la grossesse que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le fœtus.

Allaitement :

Des produits dérivés de l'amprénavir ont été retrouvés dans le lait de la rate, mais le passage d'amprénavir dans le lait maternel humain n'a pas été établi. Une toxicité sur le développement a été observée chez les jeunes rats exposés à l'amprénavir et au fosamprénavir avant et après la naissance (voir rubrique 5.3).

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives aux effets du fosamprénavir sur la fertilité masculine ou féminine. Les études effectuées chez le rat n'ont pas montré d'effet sur la fertilité ni sur les capacités reproductrices (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été réalisée concernant l'effet de l'association Telzir - ritonavir sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. L'évaluation de l'aptitude du patient à conduire ou à utiliser des machines devra tenir compte du profil des événements indésirables liés à Telzir (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Il est à noter que la suspension buvable de Telzir n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez l'adulte et que le profil d'effets indésirables détaillé dans cette rubrique est basé sur l'expérience acquise chez l'adulte avec la forme comprimé.

Résumé du profil de sécurité

Le profil des effets indésirables a été similaire dans toutes les études réalisées chez l'adulte, qu'il s'agisse des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux (APV30002, ESS100732) ou des patients prétraités par inhibiteurs de protéase (posologie en deux prises par jour, APV30003). Ceci est basé sur des données de sécurité provenant d'un total de 864 patients exposés au fosamprénavir/ritonavir dans ces trois études.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 5% des sujets adultes traités) avec l'association fosamprenavir / ritonavir étaient des effets gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, douleurs abdominales et vomissements) et des céphalées. La plupart des effets indésirables liés à l'association fosamprenavir / ritonavir étaient d'intensité légère à modérée; ils apparaissent en début de traitement et sont rarement limitants pour le traitement. Des effets indésirables plus graves, tels que des réactions cutanées sévères et une élévation des transaminases, ont également été rapportés (voir paragraphe « Description de certains effets indésirables »).

Tableau résumé des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés par système classe organe MedDRA et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent (de $\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent (de $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare (de $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée.

Les catégories de fréquence pour les effets suivants ont été calculées sur la base des études cliniques et des données de post commercialisation.

La plupart des effets indésirables ci-dessous ont été rapportés lors de trois grandes études cliniques réalisées chez l'adulte, dans lesquelles les effets indésirables observés étaient d'intensité au moins modérée (grade 2 ou plus) survenant chez au moins 1 % des patients et rapportés par les investigateurs comme étant imputables aux médicaments utilisés dans le cadre des essais.

Classe organe	Effet indésirable	Fréquence
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées, sensations vertigineuses, paresthésie orale	Fréquent
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Diarrhée	Très fréquent
	Selles molles, nausées, vomissements, douleurs abdominales	Fréquent
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Syndrome de Stevens Johnson	Rare
	Angioedème	Peu fréquent
	Eruption cutanée (voir le texte ci-dessous « éruptions/réactions cutanées »)	Fréquent
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fatigue	Fréquent
<i>Investigations</i>	Cholestérolémie augmentée	Très fréquent
	Triglycéridémie augmentée	Fréquent
	Alanine aminotransférase augmentée	Fréquent
	Aspartate aminotransférase augmentée	Fréquent
	Lipase augmentée	Fréquent

Description de certains effets indésirables

Eruptions / réactions cutanées : Des éruptions cutanées érythémateuses ou maculopapuleuses, avec ou sans prurit, peuvent survenir pendant le traitement. Elles disparaissent généralement spontanément sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement par l'association fosamprénavir / ritonavir.

Les cas d'éruptions cutanées d'intensité sévère ou pouvant menacer le pronostic vital (y compris le syndrome de Stevens-Johnson) sont rares. L'association fosamprénavir / ritonavir doit être définitivement arrêtée en cas d'éruption cutanée sévère, ou d'éruption cutanée d'intensité légère à modérée associée à des symptômes systémiques ou à une atteinte muqueuse (voir rubrique 4.4).

Anomalies biologiques : Des anomalies biologiques (grade 3 ou 4), potentiellement liées au traitement par l'association fosamprénavir / ritonavir et rapportées chez ≥ 1 % des patients adultes, ont comporté : augmentation des ALAT (Fréquent), des ASAT (Fréquent), de la lipase sérique (Fréquent) et des triglycérides (Fréquent).

Paramètres métaboliques : Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Rhabdomyolyse : Une élévation des CPK, des myalgies, des myosites et, rarement, des rhabdomyolyses, ont été rapportées avec les inhibiteurs de protéase, particulièrement en association avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Syndrome de Restauration Immunitaire : Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).

Ostéonécrose : Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique / Autres populations

Enfants et adolescents : le profil des effets indésirables chez les enfants et les adolescents est basé sur les données cliniques de deux études (APV29005: données à 24 semaines et APV20003: données à 168 semaines [données finales]) dans lesquelles 158 patients infectés par le virus du VIH-1, âgés de 2 à 18 ans ont reçu du fosamprénavir potentialisé par le ritonavir et associé à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (voir rubrique 5.1 pour les informations relatives aux schémas posologiques dans chaque groupe d'âge). 79 % des sujets ont été exposés au traitement pendant plus de 48 semaines.

Globalement, le profil de sécurité chez ces 158 enfants et adolescents était similaire à celui observé dans la population adulte. Les vomissements ont été plus fréquents au sein de la population pédiatrique. Les effets indésirables liés au traitement étaient plus fréquents dans l'étude APV20003 (57 %) où les sujets recevaient le traitement fosamprénavir / ritonavir en une prise par jour comparé à l'étude APV29005 (33 %) où les sujets recevaient le traitement fosamprénavir / ritonavir en deux prises par jour.

Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié à l'issue de l'analyse des données à 48 semaines des études APV29005 ou APV20002, dans lesquelles 54 sujets âgés de 4 semaines à <2 ans ont reçu l'association fosamprénavir / ritonavir deux fois par jour avec un traitement de fond à base d'inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse et 5 sujets ont reçu une dose unique de fosamprénavir avec ou sans ritonavir.

Patients hémophiles : Des cas d'augmentation des saignements spontanés ont été signalés chez des patients hémophiles traités par inhibiteurs de protéase (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu pour Telzir. L'intérêt de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse sur l'élimination d'amprénavir n'est pas connu. En cas de surdosage, le patient devra être surveillé afin de détecter une éventuelle toxicité (voir rubrique 4.8) et un traitement standard approprié devra être instauré, si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Antiviral pour usage systémique, inhibiteur de protéase, code ATC : J05AE07.

Mécanisme d'action

L'activité antivirale *in vitro* observée avec le fosamprenavir est due à la présence de faibles quantités d'amprénavir. L'amprénavir est un inhibiteur compétitif de la protéase du VIH-1. L'amprénavir se lie au site actif de la protéase du VIH-1 et prévient ainsi la transformation des précurseurs polyprotéiniques gag et gag-pol viraux, conduisant à la formation de particules virales immatures non-infectieuses.

L'administration de 700 mg de fosamprenavir deux fois par jour avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour conduit à des concentrations plasmatiques d'amprénavir (données issues de l'étude APV30003 chez les patients prétraités) aboutissant à des ratios médians ajustés aux protéines plasmatiques de C_{min}/IC_{50} et C_{min}/IC_{95} de respectivement 21,7 (intervalle 1,19-240) et 3,21 (intervalle 0,26-30,0).

Activité antivirale *in vitro*

L'activité antivirale *in vitro* de l'amprénavir contre le VIH-1 IIIIB a été évaluée à la fois sur des lignées cellulaires lymphoblastiques infectées de façon aiguë et chronique (MT-4, CEM-CCRF, H9) et sur des lymphocytes sanguins périphériques. La concentration inhibitrice 50 % (IC_{50}) de l'amprénavir était comprise entre 0,012 et 0,08 μM pour les cellules infectées de façon aiguë et de 0,41 μM pour les cellules infectées de façon chronique (1 μM = 0,50 $\mu g/ml$). La relation entre l'activité anti-VIH-1 *in vitro* de l'amprénavir et l'inhibition de la réplication du VIH-1 chez l'Homme n'a pas été définie.

Résistance

In vivo

- a) Patients non préalablement traités par antirétroviraux (ART) ou par un Inhibiteur de Protéase (IP)

Différents schémas thérapeutiques ont été évalués dans les programmes de développement d'amprénavir / fosamprenavir avec ou sans co-administration de ritonavir. L'analyse des échantillons de patients en échec virologique avec ces schémas thérapeutiques a défini quatre profils de résistance : V32I+I47V, I50V, I54L/M et I84V.

D'autres mutations susceptibles de contribuer à la résistance ont été observées : L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V et I93L.

Quand des patients adultes non préalablement traités par un antirétroviral recevaient les doses actuellement recommandées de fosamprénavir / ritonavir, ou d'autres schémas thérapeutiques avec un IP boosté par le ritonavir, les mutations décrites étaient peu fréquemment observées. Dans l'essai ESS100732, seize des 434 patients non préalablement traités par un antirétroviral, ayant reçu du fosamprénavir 700 mg / ritonavir 100 mg, deux fois par jour, étaient en échec virologique après la 48ème semaine dont 14 isolats viraux ont été génotypés. Trois des 14 isolats présentaient des mutations de résistance du gène de la protéase. Une mutation de résistance a été observée dans chacun des 3 isolats : K20K/R, I54I/L et I93I/L respectivement.

Parmi les 81 patients pédiatriques, non préalablement traités par un IP et ayant reçu un traitement par fosamprénavir /ritonavir, 15 patients étaient en échec virologique tel que défini par le protocole à 48 semaines de l'étude APV29005 et jusqu'à 108 semaines de l'étude APV20003. Des mutations de résistance du gène de la protéase liées aux traitements ou à l'amprénavir ont été observées sur les isolats viraux de 2 patients. Les profils de résistance étaient similaires à ceux observés chez les adultes.

b) Patients prétraités par Inhibiteurs de Protéase (IP)

Amprénavir

Etudes chez les patients adultes prétraités par Inhibiteurs de Protéase : dans l'étude PRO30017 (amprénavir 600 mg / ritonavir 100 mg deux fois par jour dans 2 sous-études A et B avec respectivement 80 et 37 patients), les mutations suivantes ont émergé chez les patients en échec virologique : 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 et I93L/M.

Fosamprénavir

Etudes chez les patients adultes prétraités par Inhibiteurs de Protéase : dans l'étude APV30003 et son extension, APV30005 (fosamprénavir 700 mg / ritonavir 100 mg deux fois par jour : n=107), les mutations suivantes sont apparues sur les isolats des patients en échec virologique après 96 semaines : L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, et L90M.

Dans les études pédiatriques APV20003 et APV29005, 77 patients préalablement traités par des IP ont reçu un traitement contenant du fosamprénavir/ritonavir; 43 patients étaient en échec virologique tel que défini par le protocole à 48 semaines de l'étude APV29005 et jusqu'à 108 semaines de l'étude APV20003. Des mutations de résistance du gène de la protéase liées aux traitements ou à l'amprénavir ont été observées sur les isolats viraux d'1 patient de l'étude APV29005 et de 6 patients de l'étude APV20003. Les profils de mutations étaient similaires à ceux décrits chez les patients adultes préalablement traités par IP et recevant l'association fosamprénavir / ritonavir.

Activité antivirale basée sur la résistance génotypique/phénotypique

Test de résistance génotypique

Les systèmes d'interprétation génotypique peuvent être utilisés pour estimer l'activité de l'association amprénavir / ritonavir ou fosamprénavir / ritonavir chez les sujets dont les isolats sont résistants aux Inhibiteurs de Protease. L'actuel algorithme de l'ANRS AC-11 (juillet 2006) pour l'association fosamprénavir / ritonavir définit la résistance par la présence des mutations V32I+I47A/V, ou I50V, ou d'au moins 4 mutations parmi : L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V et L90M et est associée aussi bien à une résistance phénotypique augmentée au fosamprénavir associé au ritonavir qu'à une probabilité diminuée de la réponse virologique (résistance). Les

conclusions concernant la pertinence de mutations ou de profils de mutations particuliers sont sujettes à modifications en fonction de données additionnelles. Aussi, il est recommandé de toujours consulter les systèmes d'interprétation actualisés pour l'analyse des résultats de test de résistance.

Test de résistance phénotypique

Des systèmes d'interprétation phénotypique cliniquement validés peuvent être utilisés, en association avec les données génotypiques, pour évaluer l'activité de l'association amprénavir / ritonavir ou de l'association fosamprénavir / ritonavir chez les patients présentant des souches résistantes aux IP. Des laboratoires produisant des tests-diagnostic ont développé des seuils de détection phénotypiques pour l'association FPV/RTV qui peuvent être utilisés pour interpréter les résultats des tests de résistance.

Expérience clinique

L'expérience clinique avec le fosamprénavir potentialisé par le ritonavir repose principalement sur deux études en ouvert :

- une étude chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, (ESS100732),
- une étude chez des patients prétraités par antirétroviraux, (APV30003).

Les deux études comparent les associations fosamprénavir / ritonavir à lopinavir / ritonavir.

Adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux

Dans une étude (ESS100732 - KLEAN), randomisée, en ouvert, réalisée chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, le fosamprénavir (700 mg), co-administré avec de faibles doses de ritonavir (100 mg), deux fois par jour, et avec l'association à dose fixe abacavir / lamivudine (600 mg / 300 mg) en un comprimé par jour, a montré une efficacité comparable sur 48 semaines au lopinavir / ritonavir (400 mg / 100 mg) administré deux fois par jour en association avec abacavir / lamivudine (600 mg / 300 mg en une prise par jour).

La non-infériorité entre fosamprénavir co-administré avec ritonavir et lopinavir / ritonavir a été démontrée sur la base du pourcentage de patients atteignant des taux plasmatiques d'ARN VIH-1 < 400 copies/ml à 48 semaines (critère d'évaluation principal). Dans l'analyse TLOVR (« Time to Loss Of Virological Response ») pour la population en intention de traiter exposée (ITT-e), le pourcentage de patients atteignant des taux plasmatiques d'ARN VIH-1 < 400 copies/ml était de 73 % (315 / 434) dans le groupe fosamprénavir associé au ritonavir comparé à 71 % des patients (317 / 444) recevant lopinavir / ritonavir (intervalle de confiance à 95 % de la différence : [-4,84 % ; 7,05 %]).

Les résultats d'efficacité par sous-groupes sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 Résultats d'efficacité à la semaine 48 dans l'étude ESS100732 (patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 fois / jour (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 fois / jour (n=444)
Analyse TLOVR Population ITT-e	Proportion de patients ayant un taux ARN VIH-1 < 400 copies/ml	
Tous les sujets	72,5 %	71,4%
Taux plasmatique d' ARN VIH-1 < 100 000 copies/ml à l'inclusion	69,5 % (n=197)	69,4% (n=209)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 fois / jour (n= 434)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 fois / jour (n=444)
Taux plasmatique d' ARN VIH-1 ≥ 100 000 copies/ml à l'inclusion	75,1% (n=237)	73,2% (n=235)
	Proportion de patients ayant un taux ARN VIH -1 < 50 copies/ml	
Tous les sujets	66%	65%
Taux plasmatique d' ARN VIH-1 < 100 000 copies/ml à l'inclusion	67% (n=197)	64% (n=209)
Taux plasmatique d' ARN VIH-1 ≥ 100 000 copies/ml à l'inclusion	65% (n=237)	66% (n=235)
	Variation médiane du taux de CD4 (cellules/μl) par rapport à l'inclusion	
Analyse observée en ITT-e	176 (n=323)	191 (n=336)

A la fin de la période de traitement de 48 semaines, les sujets des sites européens et canadiens étaient éligibles pour participer à une extension de l'étude à 144 semaines en poursuivant leur traitement tel que lors de la randomisation initiale. Seulement 22% de la population originale de l'étude KLEAN a été incluse dans l'étude d'extension.

Les résultats d'efficacité sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 Résultats d'efficacité aux semaines 96 et 144 dans l'extension de l'étude ESS100732 (patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux)

	FPV/RTV 700 mg/100 mg 2 fois / jour (n= 105)	LPV/RTV 400 mg/100 mg 2 fois / jour (n=91)
Analyse TLOVR Population ITT-e	Proportion de patients ayant un taux d'ARN VIH-1 < 400 copies/ml	
Semaine 96	93%	87%
Semaine 144	83%	70%
	Proportion de patients ayant un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml	
Semaine 96	85%	75%
Semaine 144	73%	60%
Analyse observée ITT-e	Variation médiane du taux de CD4 (cellules/ μ l) par rapport à l'inclusion	
Semaine 96	292 (n=100)	286 (n=84)
Semaine 144	300 (n=87)	335 (n=66)

Adultes prétraités par antirétroviraux

Dans une étude randomisée en ouvert (APV30003) réalisée chez des patients prétraités par inhibiteurs de protéase et en échec virologique (d'un ou deux IP) l'association fosamprénavir / ritonavir (700 / 100 mg deux fois par jour ou 1400 / 200 mg une fois par jour) n'a pas démontré sa non-infériorité au lopinavir / ritonavir sur la suppression virale de l'ARN VIH-1 mesurée par l'aire moyenne sous la courbe (AAUCMB) au cours des 48 semaines de traitement (critère principal d'évaluation).

Les résultats étaient en faveur du bras lopinavir / ritonavir comme détaillés ci-dessous. Dans cette étude, tous les patients étaient en échappement virologique après un traitement antérieur comprenant un IP (échec défini par une charge virale ARN VIH-1 jamais inférieure à 1000 copies/ml après au moins 12 semaines consécutives de traitement, ou par une suppression initiale de la charge virale ARN VIH-1 suivie d'un rebond \geq 1 000 copies/ml).

Cependant, seuls 65 % des patients recevaient un traitement comprenant un IP à l'inclusion.

La majorité des patients inclus était modérément prétraités par antirétroviraux. Les durées médianes de l'exposition préalable aux INTI étaient de 257 semaines pour les patients recevant l'association fosamprénavir / ritonavir deux fois par jour (79 % avaient préalablement reçu \geq 3 INTI) et 210 semaines pour les patients recevant l'association lopinavir / ritonavir (64 % avaient préalablement reçu \geq 3 INTI). Les durées médianes d'exposition préalable aux IP étaient de 149 semaines pour les patients recevant l'association fosamprénavir / ritonavir deux fois par jour (49 % avaient préalablement reçu \geq 2 IP) et 130 semaines pour les patients recevant l'association lopinavir / ritonavir (40 % avaient préalablement reçu \geq 2 IP).

Les valeurs moyennes d'AAUCMB (\log_{10} copies/ml) dans la population en ITT (E) (analyse observée) à 48 semaines (critère d'évaluation principal) et les autres résultats d'efficacité par sous-groupes sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 Résultats d'efficacité de l'étude APV30003 à la semaine 48 dans la population en ITT-e (patients prétraités par antirétroviraux)

	FPV/RTV 2 fois / jour (N=107)	LPV/RTV 2 fois / jour (N=103)
Analyse observée de l'AAUCMB	Moyenne (n)	Moyenne (n)
Tous les patients	-1,53 (105)	-1,76 (103)
1 000 – 10 000 copies/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)
>10 000 – 100 000 copies/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)
>100 000 copies/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)
FPV/RTV 2 fois / jour vs LPV/RTV 2 fois / jour	Différence Moyenne AAUCMB (97,5% CI)	
Tous les patients	0,244 (-0,047, 0,536)	
1 000 – 10 000 copies/ml	-0,104 (-0,550, 0,342)	
>10 000 – 100 000 copies/ml	0,216 (-0,213, 0,664)	
>100,000 copies/ml	1,232 (0,512, 1,952)	
Analyse observée de l'AAUCMB	Moyenne (n)	Moyenne (n)
Tous les patients	-1,53 (105)	-1,76 (103)
Taux CD4 < 50	-1,28 (7)	-2,45 (8)
≥ 50	-1,55 (98)	-1,70 (95)
< 200	-1,68 (32)	-2,07 (38)
≥ 200	-1,46 (73)	-1,58 (65)
GSS à OBT¹ 0	-1,42 (8)	-1,91 (4)
1	-1,30 (35)	-1,59 (23)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,80 (76)
Tous les patients, Analyse RD=F²	n (%)	n (%)
Sujets (%) avec ARN HIV-1 plasmatique <50 copies/ml	49 (46%)	52 (50%)

	FPV/RTV 2 fois / jour (N=107)	LPV/RTV 2 fois / jour (N=103)
Sujets (%) avec ARN HIV-1 plasmatique <400 copies/ml	62 (58%)	63 (61%)
Proportion de sujets présentant une variation de la charge virale (ARN du VIH-1) plasmatique > 1 log₁₀ par rapport à la valeur initiale	62 (58%)	71 (69%)
Variation du taux de CD4 (cellules/μl) par rapport à la valeur initiale	Moyenne (n)	Moyenne (n)
Tous les patients	81 (79)	91 (85)

Légende : ¹GSS à OBT : (Score de Sensibilité Génotypique pour Traitement Standard Optimisé). La GSS provient de l'utilisation des guidelines ANRS 2007. ²RD=F : (Rebond ou interruption équivaut à un échec au niveau de l'analyse), soit le TLOVR. FPV/RTV deux fois par jour – Fosamprenavir en coadministration avec ritonavir deux fois par jour, LPV/RTV deux fois par jour – Lopinavir en coadministration avec ritonavir deux fois par jour.

Tableau 4. AAUCMB à la semaine 48 par score de sensibilité génotypique au traitement standard optimisé et niveau de résistance au FPV/RTV

	Semaine 48 AAUCMB (n)		
	Tous les sujets	Sensible au FPV/RTV score des mutations < 4	Résistant au FPV/RTV score des mutations ≥ 4
0	-1,42 (8)	-1,83 (4)	-1,01 (4)
1	-1,30 (35)	-1,42 (29)	-0,69 (6)
≥ 2	-1,68 (62)	-1,76 (56)	-0,89 (6)
Total des patients	-1,53 (105)	-1,65 (89)	-0,85 (16)

Comme indiqué dans le tableau ci-dessus, seuls 16 patients présentaient à l'inclusion des mutations de résistance au FPV/RTV d'après l'algorithme ANRS. Les données résultant d'analyses de GSS des sous-groupes sur ce petit nombre doivent donc être interprétées avec prudence.

Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de l'association fosamprenavir / ritonavir chez les patients lourdement prétraités.

Enfants de plus de 6 ans et adolescents

Le fosamprénavir en comprimé ou suspension buvable potentialisé par le ritonavir et associé avec des INTI a été évalué chez des enfants et adolescents n'ayant jamais été traités par des inhibiteurs de protéase et chez des enfants et adolescents ayant été prétraités par des inhibiteurs de protéase.

Le bénéfice dans cette tranche d'âge a principalement été étudié dans l'étude APV29005, étude en ouvert de 48 semaines évaluant les profils de pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et l'activité antivirale du fosamprénavir associé au ritonavir, administré en deux fois par jour, chez des patients âgés de 2 à 18 ans, n'ayant jamais été traités par des inhibiteurs de protéase ou ayant été prétraités par des inhibiteurs de protéase. Les résultats à 48 semaines de traitement sont rapportés ci-dessous.

Dans l'étude APV29005 ont été recrutés 30 patients âgés de 6 à 11 ans (dont la majorité recevait un traitement fosamprénavir / ritonavir à la dose de 18/3 mg/kg deux fois par jour ou le schéma posologique de l'adulte en comprimés) et 40 patients âgés de 12 à 18 ans dont la majorité recevaient un traitement selon le schéma posologique de l'adulte).

Tableau 5. Caractéristiques à l'inclusion et résultats d'efficacité de l'étude APV29005 à la semaine 48 dans la population en ITT-e

	Patients âgés de 6 à 11 ans N=30	Patients âgés de 12 à 18 ans N=40
Caractéristiques à l'inclusion		
Statut ART/IP, n (%)		
Naïfs d'ART	2 (7)	14 (35)
Pré-traités par ART, Naïfs d'IP	8 (27)	12 (30)
Pré-traités par IP	20 (67)	14 (35)
Durée médiane de traitement ART antérieur, en semaine		
INTI	386	409
IP	253	209
Taux plasmatique moyen d'ARN VIH-1 (log10 copies/mL)	4.6 (n=29)	4.7
>100,000 copies/ml, n (%)	9 (31)	13 (33)
Taux moyen de CD4 (cellules/ μ l)	470	250
Nombre de CD4 < 350 cellules/ μ l, n (%)	10 (33)	27 (68)
Résultats d'efficacité		
Patients avec un taux plasmatique d'ARN VIH-1 <400 copies/ml (analyse snapshot)	16 (53%)	25 (63%)
Variation moyenne du taux de CD4 par rapport à l'inclusion (cellules/ μ l, analyse observée)	210 (n=21)	140 (n=35)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le fosamprénavir est rapidement et presque totalement hydrolysé en amprénavir et phosphate inorganique avant d'atteindre la circulation systémique. La transformation du fosamprénavir en amprénavir semble se faire principalement dans l'épithélium intestinal.

Après co-administration de fosamprénavir et ritonavir, les propriétés pharmacocinétiques de l'amprénavir ont été évaluées chez les sujets adultes sains et les patients infectés par le VIH. Aucune différence significative n'a été observée entre ces deux groupes.

Après administration chez le sujet à jeun, les deux formulations de Telzir (comprimés et suspension buvable) donnent des valeurs plasmatiques d'ASC_∞ équivalentes, avec une C_{max} d'amprénavir supérieure de 14 % pour la suspension buvable comparativement au comprimé. Cependant, la bioéquivalence n'a pas pu être démontrée lorsque la suspension buvable a été administrée avec de la

nourriture. Aussi, chez l'adulte, la suspension buvable de Telzir devra être administrée en dehors des repas, l'estomac vide (voir rubrique 4.2).

Absorption

Le pic des concentrations plasmatiques d'amprénavir est atteint approximativement 2 heures après administration unique de fosamprénavir. Les valeurs de l'ASC du fosamprénavir représentent moins de 1 % à celles observées avec l'amprénavir. Chez l'homme, la biodisponibilité absolue du fosamprénavir n'a pas été établie.

Après administrations orales répétées de doses équivalentes de fosamprénavir et d'amprénavir, les valeurs de l'ASC de l'amprénavir se sont révélées similaires. Toutefois, après administration de fosamprénavir, les valeurs de C_{max} ont été environ 30 % inférieures et celles de la C_{min} environ 28 % supérieures.

La coadministration du ritonavir avec le fosamprénavir augmente l'ASC plasmatique de l'amprénavir d'environ 2 fois et la $C_{\tau,ss}$ plasmatique de 4 à 6 fois, en comparaison aux valeurs obtenues quand le fosamprénavir est administré seul.

Après administration orale répétée de fosamprénavir (700 mg deux fois par jour) et de ritonavir (100 mg deux fois par jour), l'amprénavir est rapidement absorbé avec une C_{max} plasmatique moyenne d'amprénavir à l'état d'équilibre de 6,08 µg/ml (IC 95 % [5,38-6,86]), atteinte approximativement 1,5 heures (T_{max}) après administration (IC 95 % [0,75-5,0]). La C_{min} des concentrations plasmatiques en amprénavir à l'état d'équilibre est de 2,12 µg/ml (IC 95 % [1,77-2,54]) et l'ASC_{0-τ} est de 39,6 h.µg/ml (IC 95 % [34,5–45,3]).

L'administration de fosamprénavir sous forme de suspension buvable avec un repas riche en graisses réduit respectivement les ASC plasmatique et C_{max} d'amprénavir d'approximativement 25 % et 40 % comparativement à la prise à jeun de cette forme pharmaceutique.

L'administration de fosamprénavir sous forme de suspension buvable lors d'un repas riche en graisses (967 kcal, 67 grammes de lipides, 33 grammes de protéines, 58 grammes de glucides) a réduit l'ASC_(0-∞) de 28 %, la C_{max} de 46 % et a retardé le T_{max} de 0,72 heure. Chez l'adulte, le fosamprénavir sous forme de suspension buvable doit être pris **sans nourriture** et l'estomac vide. Chez l'enfant et l'adolescent, le fosamprénavir sous forme de suspension buvable doit être pris **avec de la nourriture**. Les recommandations posologiques dans cette population tiennent compte de l'effet de la nourriture (voir rubrique 4.2).

La co-administration d'amprénavir et de jus de pamplemousse n'a pas été associée à des modifications cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir.

Distribution

Après administration de Telzir, le volume apparent de distribution d'amprénavir est approximativement de 430 litres (6 l/kg pour un poids corporel de 70 kg), laissant supposer un large volume de distribution avec une libre pénétration de l'amprénavir dans les tissus à partir de la circulation systémique. Cette valeur est diminuée d'environ 40 % lorsque Telzir est co-administré avec le ritonavir, probablement en raison d'une augmentation de la biodisponibilité de l'amprénavir. Dans les études *in vitro*, la liaison de l'amprénavir aux protéines est d'environ 90 %. L'amprénavir est lié à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG) et à l'albumine, avec une plus grande affinité pour l'AAG. Une diminution des concentrations d'AAG a été observée au cours du traitement antirétroviral. Cette modification entraîne une diminution de la concentration plasmatique totale de la substance active. Toutefois, la quantité d'amprénavir libre, qui représente la fraction active, n'est vraisemblablement pas modifiée.

Chez l'homme, la pénétration de l'amprénavir au niveau du LCR est négligeable. Il semble que l'amprénavir pénètre dans le sperme, bien que les concentrations y soient inférieures aux concentrations sanguines.

Biotransformation

Après administration orale, le fosamprénavir est rapidement et presque totalement hydrolysé en amprénavir et phosphate inorganique au fur et à mesure de son absorption à travers l'épithélium intestinal. L'amprénavir est principalement métabolisé par le foie, moins de 1 % étant éliminé sous forme inchangée dans les urines. L'amprénavir est métabolisé principalement par le cytochrome P450 3A4. Le métabolisme de l'amprénavir est inhibé par le ritonavir par inhibition du CYP3A4, provoquant une augmentation des concentrations plasmatiques de l'amprénavir. De plus, l'amprénavir est également un inhibiteur de l'enzyme CYP3A4, bien que cette activité soit moins importante que celle du ritonavir. Par conséquent, les médicaments inducteurs, inhibiteurs ou substrats du CYP3A4 doivent être utilisés avec prudence en cas de co-administration avec Telzir - ritonavir (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Élimination

Après administration de Telzir, la demi-vie d'élimination plasmatique de l'amprénavir est de 7,7 heures. En cas de co-administration de Telzir et de ritonavir, la demi-vie de l'amprénavir est augmentée jusqu'à 15-23 heures. L'élimination de l'amprénavir se fait principalement par métabolisme hépatique, avec moins de 1 % du produit excrété sous forme inchangée dans les urines et aucune présence d'amprénavir détectable dans les fèces. Les métabolites retrouvés dans les urines et les fèces représentent respectivement, environ 14 % et 75 % de la dose administrée d'amprénavir.

Populations spécifiques

Enfants et adolescents

Dans une étude clinique étudiant la pharmacocinétique du fosamprénavir chez des enfants et adolescents infectés par le VIH, huit sujets âgés de 12 à 18 ans ont reçu la dose adulte standard de fosamprénavir comprimé, 700 mg deux fois par jour (associé au ritonavir à la dose de 100 mg deux fois par jour). Comparé aux données historiques obtenues chez les adultes ayant reçu le fosamprénavir / ritonavir à la dose de 700/100 mg deux fois par jour, les sujets âgés de 12 à 18 ans avaient une $ASC_{(0-24)}$ plasmatique d'amprénavir inférieure de 20 %, une C_{max} inférieure de 23 % et une C_{min} inférieure de 20 %. Les enfants âgés de 6 à 11 ans (n=9) recevant le fosamprénavir / ritonavir à la dose de 18/3 mg/kg deux fois par jour, avaient une $ASC_{(0-24)}$ supérieure de 26 % et une C_{max} et une C_{min} similaires comparé aux données historiques obtenues chez les adultes ayant reçu le fosamprénavir / ritonavir à la dose de 700/100 mg deux fois par jour.

L'étude APV20002 est une étude de phase II de 48 semaines, en ouvert, destinée à évaluer la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'activité antivirale du fosamprénavir avec ou sans ritonavir chez des enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans. Comparé aux données historiques obtenues chez les adultes ayant reçu le fosamprénavir / ritonavir à la dose de 700/100 mg deux fois par jour, il a été observé dans un sous-groupe de 5 sujets âgés de 6 mois à moins de 24 mois recevant le fosamprénavir / ritonavir à la dose de 45/7 mg/kg deux fois par jour que malgré une augmentation d'un facteur 5 des doses de fosamprénavir et de ritonavir sur la base d'une posologie en mg/kg, l' $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique d'amprénavir était inférieure d'environ 48 %, la C_{max} de 26 % et la C_{τ} de 29 % chez les enfants. Aucune recommandation de posologie ne peut être faite chez les enfants de moins de 2 ans et Telzir en association avec le ritonavir est déconseillé dans cette population (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

La pharmacocinétique du fosamprénavir en association avec le ritonavir n'a pas été étudiée chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisants rénaux

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients insuffisants rénaux. Moins de 1 % de la dose thérapeutique d'amprénavir administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines. La clairance rénale du ritonavir est également négligeable. L'influence d'une insuffisance rénale sur l'élimination de l'amprénavir et du ritonavir devrait donc être minimale.

Insuffisants hépatiques

Chez l'homme, le fosamprénavir est métabolisé en amprénavir. L'amprénavir et le ritonavir sont principalement métabolisés au niveau hépatique.

Une étude en doses répétées pendant 14 jours réalisée chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et recevant le fosamprénavir associé au ritonavir, a comparé la pharmacocinétique plasmatique de l'amprénavir des patients ayant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère à celle des patients sains appariés du groupe contrôle ayant une fonction hépatique normale.

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6), après administration de 700 mg de fosamprénavir deux fois par jour, associé à une posologie réduite de 100 mg de ritonavir une fois par jour, la C_{max} et l' $ASC_{(0-12)}$ plasmatiques de l'amprénavir étaient légèrement plus élevées (17 % et 22 % respectivement), la C_{12h} d'amprénavir plasmatique total était similaire et la C_{12h} d'amprénavir plasmatique libre était approximativement 117 % plus élevée par rapport aux valeurs observées chez les patients ayant une fonction hépatique normale et recevant le schéma posologique standard de 700 mg de fosamprénavir / 100 mg de ritonavir deux fois par jour.

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7-9), l'administration d'une dose réduite de fosamprénavir de 450 mg deux fois par jour, associée à 100 mg de ritonavir une fois par jour devrait délivrer une C_{max} et une $ASC_{(0-12)}$ d'amprénavir plasmatique similaires, mais une C_{12h} d'amprénavir plasmatique total diminuée d'environ 35 % et une C_{12h} d'amprénavir plasmatique libre augmentée d'environ 88 % par rapport aux valeurs observées chez les patients ayant une fonction hépatique normale et recevant le schéma posologique standard de 700 mg de fosamprénavir / 100 mg de ritonavir deux fois par jour. Les expositions attendues sont basées sur l'extrapolation des données observées suite à l'administration de 300 mg de fosamprénavir deux fois par jour, associé à 100 mg de ritonavir une fois par jour chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée.

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh de 10-13), l'administration d'une dose réduite de fosamprénavir de 300 mg deux fois par jour, associée à 100 mg de ritonavir une fois par jour a entraîné une diminution de 19 % de la C_{max} plasmatique d'amprénavir, une diminution de 23 % de l' $ASC_{(0-12)}$ et une diminution de 38 % de la C_{12h} , mais une C_{12h} d'amprénavir plasmatique libre similaire à celle observée chez les patients ayant une fonction hépatique normale et recevant le schéma posologique standard de 700 mg de fosamprénavir / 100 mg de ritonavir deux fois par jour.

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, malgré l'ajustement de la posologie du ritonavir, la C_{max} , l' $AUC_{(0-24)}$ la C_{12h} du ritonavir ont été augmentées de 64 %, 40 % et 38 % respectivement par rapport aux valeurs attendues chez les patients ayant une fonction hépatique normale et recevant le schéma posologique standard de 700 mg de fosamprénavir / 100 mg de ritonavir deux fois par jour.

Le fosamprénavir associé au ritonavir a généralement été bien toléré chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, et ces schémas posologiques ont présenté des profils d'effets indésirables et de biologie clinique similaires à ceux observés dans les précédentes études chez les patients infectés par le VIH-1 ayant une fonction hépatique normale.

Grossesse

La pharmacocinétique de l'amprénavir (APV) a été étudiée chez des femmes enceintes recevant l'association fosamprénavir/ritonavir (FPV/RTV) à la dose de 700/100mg deux fois par jour au cours soit du deuxième trimestre (n=6) soit du troisième trimestre (n=9) de leur grossesse et durant la période post-partum (n=9). Une diminution de l'exposition à l'amprénavir de 25-35 % a été observée pendant la grossesse. Les valeurs de la moyenne géométrique (IC 95 %) de C_{tau} d'amprénavir étaient de 1,31 (0,97 ; 1,77), 1,34 (0,95 ; 1,89) et 2,03 (1,46 ; 2,83) µg/mL respectivement au deuxième trimestre, au troisième trimestre et en période post-partum ; ces valeurs étaient similaires à celles observées chez des patientes qui n'étaient pas enceintes recevant FPV/RTV selon le même schéma posologique.

5.3 Données de sécurité précliniques

La toxicité s'est révélée similaire à celle de l'amprénavir et est apparue pour des imprégnations plasmatiques en amprénavir inférieures à celles observées chez l'Homme après traitement par l'association fosamprénavir / ritonavir aux doses recommandées.

Au cours des études de toxicité à doses répétées réalisées après administration de fosamprénavir chez le rat et le chien, des troubles gastro-intestinaux (salivation, vomissements et selles molles à liquides) et des troubles hépatiques (augmentation du poids du foie, élévation de l'activité des enzymes hépatiques sériques et altérations microscopiques, incluant une nécrose hépatocytaire) ont été mis en évidence. La toxicité n'était pas plus grave chez les jeunes animaux qui étaient traités comparativement aux animaux adultes mais les données indiquent une plus forte dose-réponse.

Au cours des études de toxicité sur la reproduction réalisées avec le fosamprénavir chez le rat, la fertilité des mâles n'a pas été affectée. Chez les femelles, à haute dose, une diminution du poids de l'utérus gravide (0 à 16 %) a été observée, probablement due à une diminution du nombre de corps jaunes ovariens et des sites de nidation. Chez les rates et les lapines gravides, aucun effet majeur n'a été observé sur le développement embryon-fœtal. Toutefois, le nombre d'avortements a été augmenté. Chez le lapin, l'imprégnation systémique après administration d'une dose élevée s'est révélée être seulement 0,3 fois celle retrouvée chez l'homme après administration de la posologie clinique maximum. La toxicité de l'amprénavir sur le développement n'a, par conséquent, pas pu être totalement déterminée. Chez les rats exposés au fosamprénavir avant et après la naissance, des anomalies du développement physique et fonctionnel ainsi qu'une diminution de la croissance ont été observées chez les jeunes rats. Le taux de survie des jeunes rats a été diminué. De plus, une diminution du nombre de sites d'implantation par portée et une augmentation de la durée de gestation ont été observées lorsque les jeunes rats ont été accouplés une fois leur maturité atteinte.

Une batterie standard de tests réalisés *in vitro* et *in vivo* n'a mis en évidence aucune activité mutagène ou génotoxique du fosamprénavir. Dans des études à long terme de carcinogénicité réalisées avec le fosamprénavir chez des souris et des rats, une augmentation des adénomes hépatocellulaires et des carcinomes hépatocellulaires a été observée chez la souris à des niveaux d'exposition équivalents à 0,1 - 0,3 fois celui constaté chez l'Homme traité par fosamprénavir (700 mg) et ritonavir (100 mg), deux fois par jour. De même, une augmentation des adénomes hépatocellulaires et des adénomes folliculaires de la thyroïde a été observée chez les rats à des niveaux d'exposition équivalents à 0,3 - 0,6 fois celui constaté chez l'Homme traité par fosamprénavir (700 mg) et ritonavir (100 mg), deux fois par jour. Chez l'Homme, la pertinence des observations retrouvées au niveau hépatocellulaire chez les rongeurs est incertaine. Cependant, les données issues des essais cliniques ou de l'utilisation après mise sur le marché, ne suggèrent pas que ces observations aient une pertinence sur le plan clinique. Des études de doses répétées de fosamprénavir réalisées chez le rat ont produit des effets correspondants à une induction des enzymes hépatiques, prédisposant les rats à des néoplasmes de la thyroïde. Le risque de développer une tumeur de la thyroïde est considéré comme spécifique à chaque espèce. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue. Seule chez les rats, une augmentation de l'hyperplasie des cellules interstitielles a été observée chez les mâles à des niveaux d'exposition équivalents à 0,5 fois celui constaté chez l'Homme, alors qu'une augmentation des adénocarcinomes de l'endomètre utérin a été observée chez les femelles à un niveau d'exposition équivalent à 1,1 fois

celui constaté chez l'Homme. L'incidence des observations endométriales a été légèrement accrue lors des contrôles simultanés, tout en restant dans les limites connues chez les rats femelles. La pertinence des observations d'adénocarcinomes de l'endomètre utérin est incertaine pour l'espèce humaine ; sachant que les données issues des essais cliniques ou de l'utilisation après mise sur le marché, ne suggèrent aucune pertinence clinique de ces observations.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hypromellose.
Sucralose
Propylène glycol.
Parahydroxybenzoate de méthyle (E218).
Parahydroxybenzoate de propyle (E216).
Polysorbate 80.
Chlorure de calcium dihydraté.
Arôme artificiel de chewing-gum au raisin.
Arôme naturel menthe.
Eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.
Après ouverture : conserver pendant 28 jours maximum

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

225 ml en flacon (HDPE) avec fermeture de sécurité enfant (Polypropylène). La boîte contient également une seringue doseuse pour usage oral de 10 ml, composée d'un cylindre en polypropylène (gradué en ml) et d'un piston en polyéthylène, ainsi qu'un adaptateur pour la seringue, en polyéthylène.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/282/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12 juillet 2004

Date de dernier renouvellement : 15 mai 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Comprimé pelliculé

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

Suspension buvable

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR (ÉTUD) – COMPRIMÉS PELLICULÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Telzir 700 mg comprimés pelliculés
Fosamprénavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 700 mg de fosamprénavir sous forme de sel calcique (équivalent à environ 600 mg d'amprénavir).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire attentivement la notice avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/282/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

telzir 700 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE FLACON – COMPRIMÉS PELLICULÉS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Telzir 700 mg comprimés pelliculés
Fosamprénavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 700 mg de fosamprénavir sous forme de sel calcique (équivalent à environ 600 mg d'amprénavir).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire attentivement la notice avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/282/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Uniquement applicable au conditionnement secondaire

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CONDITIONNEMENT EXTÉRIEUR (ÉTUI) - SUSPENSION BUVALE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Telzir 50 mg/ml – suspension buvable
Fosamprénavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque ml de suspension buvable contient 50 mg de fosamprénavir sous forme de sel calcique (équivalent à 43 mg d'amprénavir).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient également les conservateurs : parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et parahydroxybenzoate de propyle (E216). Se référer à la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension buvable
Flacon de 225 ml.

Une seringue doseuse graduée de 10 ml et un adaptateur sont également inclus dans la boîte.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire attentivement la notice avant emploi.

Secouer énergiquement le flacon avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après ouverture : conserver 28 jours maximum

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/282/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

telzir 50 mg/mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE FLACON – SUSPENSION BUVABLE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Telzir 50 mg/ml – suspension buvable
Fosamprénavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque ml de suspension buvable contient 50 mg de fosamprénavir sous forme de sel calcique (équivalent à 43 mg d'amprénavir).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient également les conservateurs : parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et parahydroxybenzoate de propyle (E216). Se référer à la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension buvable
Flacon de 225 ml

Une seringue doseuse graduée de 10 ml et un adaptateur sont également inclus dans la boîte.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire attentivement la notice avant emploi.

Secouer énergiquement le flacon avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPÉCIALE, SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après ouverture : conserver pendant 28 jours maximum

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/282/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Uniquement applicable au conditionnement secondaire

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Telzir 700 mg, comprimé pelliculé Fosamprénavir

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- **Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. voir rubrique 4.**

Que contient cette notice ?

1. **Qu'est-ce que Telzir et dans quel cas est-il utilisé**
2. **Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Telzir**
3. **Comment prendre Telzir**
4. **Quels sont les effets indésirables éventuels**
5. **Comment conserver Telzir**
6. **Contenu de l'emballage et autres informations**

1. **Qu'est-ce que Telzir et dans quel cas est-il utilisé**

Telzir est utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine).

Telzir est un médicament appartenant à la classe des antirétroviraux. Il se prend avec de faibles doses d'un autre médicament, le ritonavir, qui augmente la quantité de Telzir dans le sang. Telzir appartient à la catégorie de médicaments appelés *inhibiteurs de protéase*. La protéase est une enzyme produite par le VIH qui permet au virus de se multiplier dans les globules blancs (*cellules CD4*) de votre sang. En empêchant la protéase de fonctionner, Telzir stoppe la multiplication du VIH et l'infection de nouveaux CD4.

Telzir avec de faibles doses de ritonavir est utilisé en association avec d'autres médicaments antirétroviraux (association d'antirétroviraux) pour traiter les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 6 ans infectés par le VIH.

Le VIH peut devenir résistant aux médicaments anti-VIH. Pour éviter que cela n'arrive, et arrêter la progression de votre maladie, il est très important que vous preniez tous vos médicaments, exactement comme on vous les a prescrits.

Telzir ne vous empêche pas de transmettre le VIH. L'infection par le VIH se transmet par contact sexuel avec une personne déjà infectée, ou par contact avec du sang infecté (par exemple en partageant des aiguilles).

2. **Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Telzir**

Telzir doit être pris en association avec de faibles doses de ritonavir et d'autres médicaments antirétroviraux. Il est donc important que vous lisiez attentivement la notice fournie avec ces médicaments. Si vous avez d'autres questions sur le ritonavir ou sur les autres médicaments prescrits, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ne prenez jamais Telzir :

- **Si vous êtes allergique** au fosamprénavir, à l'amprénavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6, ou au ritonavir.
- **Si vous prenez l'un de ces médicaments :**
 - l'alfuzosine (utilisée pour traiter un **problème de prostate**),
 - l'astémizole ou la terféndine (souvent utilisés pour traiter les symptômes d'une **allergie** – ces médicaments peuvent être disponibles sans prescription médicale),
 - le pimozide (utilisé pour traiter la **schizophrénie**),
 - la quétiapine (utilisée pour traiter la **schizophrénie**, les **troubles bipolaires** et les **troubles dépressifs majeurs**),
 - la lurasidone (utilisé pour traiter la **schizophrénie et les troubles bipolaires**),
 - le cisapride (utilisé pour soulager l'**indigestion**),
 - les dérivés de l'ergot de seigle (utilisés pour traiter les **maux de tête**),
 - la rifampicine (utilisée pour traiter la **tuberculose**),
 - l'amiodarone, la quinidine, la flécaïne et la propafénone (**médicaments pour le coeur**),
 - le bépridil (utilisé pour traiter l'**hypertension artérielle**),
 - le midazolam ou le triazolam par voie orale (utilisés pour traiter l'**anxiété**),
 - les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*),
 - la lovastatine, la simvastatine (utilisées pour diminuer le taux de **cholestérol**)
 - le sildénafil lorsqu'il est utilisé pour traiter l'**hypertension artérielle pulmonaire** (affection touchant les vaisseaux transportant le sang vers les poumons)
 - le paritaprévir (utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C).

➔ **Si vous êtes concerné par l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin.**

Faites attention avec Telzir

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Telzir :

- **Si vous avez une allergie connue aux médicaments contenant du sulfamide.** Vous pouvez également être allergique à Telzir.
- **Si vous avez une maladie du foie.** Votre médecin peut diminuer votre dose de Telzir et de ritonavir selon l'atteinte de votre foie. Vous serez surveillé pendant toute la durée de votre traitement. Si votre maladie du foie s'aggrave, vous pourriez devoir arrêter de prendre Telzir, pendant un moment ou définitivement. Les personnes souffrant d'une hépatite B ou C prenant des associations de médicaments présentent un risque plus élevé d'avoir de sévères problèmes de foie.
- **Si vous êtes hémophile.** Une augmentation des saignements peut se produire lors d'un traitement avec des inhibiteurs de protéase (tel que Telzir). La raison en est inconnue. Vous pourriez avoir besoin d'un supplément en facteur VIII pour contrôler les saignements.
- **Si vous êtes diabétique.** Chez certains patients prenant des antirétroviraux dont les inhibiteurs de protéase, une augmentation du taux de sucre dans le sang et une aggravation d'un diabète ont été rapportées. Aussi, certaines personnes sont devenues diabétiques lorsqu'elles prenaient ces médicaments.
- Si vous prenez d'autres médicaments. Référez vous à la rubrique « Autres médicaments et Telzir ».

➔ **Si vous êtes concerné par l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin.** Vous aurez besoin d'examen complémentaires, y compris des analyses sanguines, durant toute la durée de votre traitement.

Votre médecin contrôlera votre taux de glucose dans le sang, avant et pendant votre traitement par Telzir.

Soyez vigilant en cas de symptômes importants

Certaines personnes prenant des médicaments pour traiter l'infection par le VIH développent d'autres maladies, qui peuvent être graves.

Ceci comprend :

- Réapparition d'infections anciennes.
- Changements de la forme de votre corps.

- Problèmes osseux.

Il est nécessaire que vous connaissiez les signes et les symptômes importants devant vous alerter pendant votre traitement par Telzir.

Veillez prendre connaissance des informations au niveau de la rubrique 4 « Autres effets indésirables liés à une association de traitements contre le VIH » de cette notice. Si vous avez des questions sur ces informations ou sur les recommandations données :

➔ **Parlez-en à votre médecin.**

Vous pouvez développer une éruption cutanée. Vous pouvez malgré tout continuer à prendre Telzir. L'éruption cutanée peut être traitée par des antihistaminiques. Rarement, l'éruption cutanée peut être sévère et grave (syndrome de Stevens Johnson). Si cela arrive, vous devez arrêter Telzir immédiatement et ne jamais le reprendre.

Autres médicaments et Telzir

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament – y compris les médicaments à base de plantes ou d'autres médicaments obtenus sans ordonnance. Votre médecin décidera si la prise de ces médicaments avec Telzir et le ritonavir est appropriée. Ceci est **très important**, car Telzir ou le ritonavir peuvent renforcer ou diminuer les effets des autres médicaments. Ceci peut parfois entraîner de graves problèmes médicaux.

Certains médicaments ne doivent pas être pris avec Telzir. Vous devez vérifier la liste de ces médicaments à la rubrique « Ne prenez jamais Telzir » au début de la rubrique 2 de cette notice.

Les médicaments suivants ne sont pas recommandés avec Telzir/ritonavir :

- le kétoconazole et l'itraconazole à des doses supérieures à 200 mg par jour (utilisés pour traiter des **infections fongiques**),
- la rifabutine à des doses supérieures à 150 mg tous les deux jours (**médicament antibiotique**),
- la lidocaïne administrée par injection,
- l'halofantrine (utilisé pour traiter le **paludisme**),
- le sildénafil, le vardénafil ou le tadalafil (utilisés pour traiter les **troubles de l'érection**),
- l'atorvastatine à des doses supérieures à 20 mg par jour (utilisée pour diminuer le taux de **cholestérol**),
- le propionate de fluticasone et les médicaments similaires utilisés dans le traitement de l'**asthme**, à moins que ceux-ci ne soient considérés comme essentiels. Dans ce cas, une surveillance étroite est nécessaire,
- l'association lopinavir/ritonavir (utilisée pour traiter l'**infection par le VIH**),
- le raltégravir (utilisé pour traiter l'**infection par le VIH**),
- le simpéprévir, le daclatasvir (utilisés pour traiter l'**infection par le virus de l'hépatite C**),
- le maraviroc (utilisé pour traiter l'**infection par le VIH**).

Vous serez étroitement surveillé si vous prenez les médicaments suivants avec Telzir/ritonavir :

- l'atorvastatine jusqu'à une dose de 20 mg par jour (utilisée pour diminuer le taux de **cholestérol**),
- la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne (utilisés pour traiter l'**épilepsie**),
- la ciclosporine, la rapamycine, le tacrolimus (utilisés pour affaiblir le **système immunitaire**),
- le dolutégravir (utilisé pour traiter l'**infection par le VIH**),
- la désipramine, la nortriptyline, la paroxétine et les médicaments similaires (utilisés pour traiter la **dépression**),
- la warfarine et les autres médicaments qui empêchent la **coagulation sanguine**,
- le midazolam par voie injectable (utilisé pour traiter l'**anxiété**),
- la clarithromycine, l'érythromycine (un **antibiotique**),
- la méthadone (un **substitut de l'héroïne**),
- le dasatinib, le nilotinib, l'ibrutinib, la vinblastine et l'everolimus (utilisés pour traiter plusieurs **types de cancer**).

Votre dose de Telzir peut nécessiter d'être modifiée si vous prenez

- de l'étravirine (utilisée pour traiter l'**infection par le VIH**).

Contraception hormonale

Prendre Telzir et le ritonavir lorsque vous prenez une pilule contraceptive peut être nocif pour votre foie et peut compromettre l'efficacité de la contraception.

➔ **Utilisez une autre méthode contraceptive non-hormonale appropriée comme le préservatif.**

Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation de Telzir/ritonavir avec d'autres traitements hormonaux, comme le traitement hormonal substitutif (THS).

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse :

➔ **Demandez conseil à votre médecin** ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Allaitement

L'allaitement **n'est pas recommandé** chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel. Le passage des composants de Telzir dans le lait maternel n'est pas connu. Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez **en discuter avec votre médecin dès que possible**.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Telzir peut provoquer des sensations vertigineuses et d'autres effets indésirables pouvant altérer votre vigilance.

➔ **Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines** à moins que vous ne vous sentiez parfaitement bien.

Consultez régulièrement votre médecin

Telzir vous aide à contrôler votre maladie, mais il ne guérit pas l'infection par le VIH. Vous devez donc continuer à prendre ce médicament chaque jour afin de stopper l'aggravation de votre maladie. Il se peut que vous développiez tout de même d'autres infections et maladies liées à l'infection par le VIH.

➔ **Restez en contact avec votre médecin, et n'arrêtez pas votre traitement par Telzir** sans l'avis de votre médecin.

Telzir contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Telzir

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Il est très important que vous preniez chaque jour la **totalité** des doses de Telzir et de ritonavir comme vous l'a prescrit votre médecin. **Ne dépassez pas la dose recommandée.** Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Avalez les comprimés entiers, avec de l'eau ou une autre boisson. Les comprimés de Telzir peuvent être pris avec ou sans nourriture. Telzir est également disponible sous forme liquide (suspension buvable) pour les personnes qui ne peuvent pas avaler de comprimés. (Lire la notice de Telzir suspension buvable pour savoir si vous devez ou non le prendre pendant ou en dehors des repas).

Adultes

La dose recommandée est de **un comprimé de Telzir de 700 mg deux fois par jour** avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour.

Enfants à partir de 6 ans et pesant au moins 39 kg

Les enfants peuvent prendre la posologie adulte de Telzir, soit un comprimé de **700 mg deux fois par jour** avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour s'ils sont capables d'avaler les comprimés entiers.

Enfants à partir de 6 ans et pesant moins de 39 kg

Utilisez Telzir suspension buvable.

Adultes ayant une maladie du foie

Si vous avez une maladie du foie d'intensité légère, la posologie est de **un comprimé de Telzir (700 mg) deux fois par jour** avec 100 mg de ritonavir **seulement une fois par jour**. Si vous avez une maladie du foie d'intensité modérée ou sévère, la posologie de Telzir devra être diminuée. Cet ajustement de posologie ne pouvant être effectué avec les comprimés de Telzir, vous devrez utiliser Telzir suspension buvable.

Si vous avez pris plus de Telzir que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus que la dose prescrite de Telzir :

➔ **Demandez immédiatement conseil à votre médecin ou à votre pharmacien**

Si vous oubliez de prendre Telzir

Si vous oubliez une dose de Telzir, prenez la dose oubliée dès que vous vous en apercevez, puis poursuivez votre traitement comme auparavant. **Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.**

N'arrêtez pas votre traitement par Telzir sans avis médical

Prenez Telzir aussi longtemps que votre médecin vous l'a recommandé. N'arrêtez pas votre traitement sauf avis contraire de votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procédera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Lors d'un traitement contre le VIH, il peut être difficile de dire si les effets indésirables sont dus à Telzir, à d'autres médicaments que vous prenez ou à l'infection par le VIH en elle-même. Pour cette raison, il est très important de **prévenir votre médecin suite à tout changement de votre état de santé.**

Effets indésirables très fréquents

Ils peuvent concerner **plus d'1 personne sur 10** :

- Diarrhées.
- Augmentation du *cholestérol* (un type de graisse dans le sang).

Effets indésirables fréquents

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 10** :

- Augmentation des *triglycérides* (un type de graisse dans le sang).
- Nausées, vomissements, douleurs à l'estomac, selles molles.
- Eruptions cutanées (rouge, surélevées ou avec démangeaisons) – si l'éruption cutanée est sévère, il se peut que vous deviez arrêter de prendre ce médicament.
- Maux de tête, sensation de vertige.
- Sensation de fatigue.

- Augmentation d'enzymes produites par le foie appelées *transaminases*, augmentation d'une enzyme produite par le pancréas appelée *lipase*.
- Fourmillements ou engourdissement au niveau des lèvres et de la bouche.

Effets indésirables peu fréquents

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 100** :

- Gonflement du visage, des lèvres et de la langue (*angioedème*).

Effets indésirables rares

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 1000** :

- Réaction cutanée sévère ou menaçant le pronostic vital (*syndrome de Stevens Johnson*).

Vous pouvez développer des problèmes musculaires

Des douleurs musculaires, une sensibilité à la palpation ou une faiblesse musculaire, en particulier avec des médicaments antirétroviraux comme les inhibiteurs de protéase et les analogues nucléosidiques, ont été rapportés. En de rares occasions, les troubles musculaires étaient graves (*rhabdomyolyse*). Si vous remarquez des problèmes musculaires :

➔ **Parlez-en à votre médecin.**

Les hémophiles peuvent saigner davantage

Chez des patients **hémophiles de type A ou B**, une augmentation des saignements avec la prise d'inhibiteurs de protéase a été rapportée.

Si cela vous arrive :

➔ **Parlez-en immédiatement à votre médecin.**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable

➔ **Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.**

Autres effets indésirables liés à une association de traitements contre le VIH

Réactivation d'anciennes infections

Le système immunitaire des personnes à un stade avancé de leur infection par le VIH (SIDA) est affaibli, ce qui peut favoriser la survenue d'infections graves (infections opportunistes). Au début du traitement, ces personnes peuvent se rendre compte que des infections antérieures, jusque là invisibles, surviennent soudainement, causant des signes et symptômes révélateurs d'une inflammation. Ces symptômes sont probablement dus au fait que le système immunitaire de leur organisme se renforce, et que le corps commence par conséquent à combattre ces infections.

En plus des infections opportunistes, des maladies auto-immunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire attaque les tissus sains du corps) peuvent également survenir après que vous ayez commencé à prendre votre traitement contre votre infection par le VIH. Ces maladies auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez n'importe quel signe d'infection ou d'autres symptômes tels qu'une faiblesse musculaire, une faiblesse partant des mains et des pieds et remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer immédiatement votre médecin afin d'obtenir le traitement nécessaire.

Si vous présentez les symptômes d'une infection ou des signes d'inflammation pendant que vous prenez Telzir :

➔ **Parlez-en immédiatement à votre médecin. Ne prenez pas d'autres médicaments pour traiter l'infection sans avis médical.**

Vous pouvez développer des problèmes osseux

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée *ostéonécrose*. Cette maladie entraîne la mort de certaines parties du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os.

Le risque de développer cette maladie est plus important chez les personnes qui :

- sont sous traitement par association d'antirétroviraux depuis longtemps,
- prennent également des médicaments anti-inflammatoires appelés corticoïdes,
- consomment de l'alcool,
- ont un système immunitaire affaibli,
- sont en surpoids (obésité).

Les signes évocateurs d'ostéonécrose comprennent :

- une **raideur au niveau des articulations**,
- des **douleurs** (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule),
- des **difficultés pour exécuter certains mouvements**.

Si vous remarquez un ou plusieurs de ces symptômes :

➔ **Parlez-en à votre médecin.**

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le **système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Telzir

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur le flacon.

Telzir ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Telzir

- **La substance active est le fosamprénavir.** Chaque comprimé contient 700 mg de fosamprénavir sous forme de fosamprénavir calcique (équivalent à environ 600 mg d'amprénavir).
- **Les autres composants sont :** cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone K30, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, hypromellose, dioxyde de titane (E171), triacétate de glycérol, oxyde de fer rouge (E172).

Qu'est-ce que Telzir et contenu de l'emballage extérieur

Telzir est disponible en flacon plastique de 60 comprimés pelliculés. Les comprimés sont de forme oblongue, biconvexes, roses et portant l'inscription "GXLL7" sur une face.

Telzir est également disponible sous forme de solution buvable pour les patients qui ne peuvent pas avaler les comprimés.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et fabricant

Fabricant

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

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

ViiV Healthcare SAS
Tél: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viiivhealthcare.com

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : information de l'utilisateur

Telzir 50 mg/ml suspension buvable Fosamprénavir

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- **Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.**

Que contient cette notice ?

1. **Qu'est-ce que Telzir et dans quel cas est-il utilisé**
2. **Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Telzir**
3. **Comment prendre Telzir**
4. **Quels sont les effets indésirables éventuels**
5. **Comment conserver Telzir**
6. **Contenu de l'emballage et autres informations**

1. **Qu'est-ce que Telzir et dans quel cas est-il utilisé**

Telzir est utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine).

Telzir est un médicament appartenant à la classe des antirétroviraux. Il se prend avec de faibles doses d'un autre médicament, le ritonavir, qui augmente la quantité de Telzir dans le sang. Telzir appartient à la catégorie de médicaments appelés *inhibiteurs de protéase*. La protéase est une enzyme produite par le VIH qui permet au virus de se multiplier dans les globules blancs (*cellules CD4*) de votre sang. En empêchant la protéase de fonctionner, Telzir stoppe la multiplication du VIH et l'infection de nouveaux CD4.

Telzir avec de faibles doses de ritonavir est utilisé en association avec d'autres médicaments antirétroviraux (association d'antirétroviraux) pour traiter les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 6 ans infectés par le VIH.

Le VIH peut devenir résistant aux médicaments anti-VIH. Pour éviter que cela n'arrive, et arrêter la progression de votre maladie, il est très important que vous preniez tous vos médicaments, exactement comme on vous les a prescrits.

Telzir ne vous empêche pas de transmettre le VIH. L'infection par le VIH se transmet par contact sexuel avec une personne déjà infectée, ou par contact avec du sang infecté (par exemple en partageant des aiguilles).

2. **Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Telzir**

Telzir doit être pris en association avec de faibles doses de ritonavir et d'autres médicaments antirétroviraux. Il est donc important que vous lisiez attentivement la notice fournie avec ces médicaments. Si vous avez d'autres questions sur le ritonavir ou sur les autres médicaments prescrits, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ne prenez jamais Telzir :

- **Si vous êtes allergique** au fosamprénavir, à l'amprénavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6, ou au ritonavir.
- **Si vous prenez l'un de ces médicaments :**
 - l'alfuzosine (utilisée pour traiter un **problème de prostate**),
 - l'astémizole ou la terféndine (souvent utilisés pour traiter les symptômes d'une **allergie** – ces médicaments peuvent être disponibles sans prescription médicale),
 - le pimozide (utilisé pour traiter la **schizophrénie**),
 - la quétiapine (utilisée pour traiter la **schizophrénie**, les **troubles bipolaires** et les **troubles dépressifs majeurs**),
 - la lurasidone (utilisé pour traiter la **schizophrénie et les troubles bipolaires**),
 - le cisapride (utilisé pour soulager l'**indigestion**),
 - les dérivés de l'ergot de seigle (utilisés pour traiter les **maux de tête**),
 - la rifampicine (utilisée pour traiter la **tuberculose**),
 - l'amiodarone, la quinidine, la flécaïne et la propafénone (**médicaments pour le coeur**),
 - le bépridil (utilisé pour traiter l'**hypertension artérielle**),
 - le midazolam ou le triazolam par voie orale (utilisés pour traiter l'**anxiété**),
 - les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*),
 - la lovastatine, la simvastatine (utilisées pour diminuer le taux de **cholestérol**),
 - le sildénafil lorsqu'il est utilisé pour traiter l'**hypertension artérielle pulmonaire** (affection touchant les vaisseaux transportant le sang vers les poumons).
 - le paritaprévir (utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C).

➔ **Si vous êtes concerné par l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin.**

Faites attention avec Telzir

Adressez-vous à votre médecin ou à pharmacien avant de prendre Telzir :

- **Si vous avez une allergie connue aux médicaments contenant du sulfamide.** Vous pouvez également être allergique à Telzir.
- **Si vous avez une maladie du foie.** Votre médecin peut diminuer votre dose de Telzir et de ritonavir selon l'atteinte de votre foie. Vous serez surveillé pendant toute la durée de votre traitement. Si votre maladie du foie s'aggrave, vous pourriez devoir arrêter de prendre Telzir, pendant un moment ou définitivement. Les personnes souffrant d'une hépatite B ou C prenant des associations de médicaments présentent un risque plus élevé d'avoir de sévères problèmes de foie.
- **Si vous êtes hémophile.** Une augmentation des saignements peut se produire lors d'un traitement avec des inhibiteurs de protéase (tel que Telzir). La raison en est inconnue. Vous pourriez avoir besoin d'un supplément en facteur VIII pour contrôler les saignements.
- **Si vous êtes diabétique.** Chez certains patients prenant des antirétroviraux dont les inhibiteurs de protéase, une augmentation du taux de sucre dans le sang et une aggravation d'un diabète ont été rapportées. Aussi, certaines personnes sont devenues diabétiques lorsqu'elles prenaient ces médicaments.
- Si vous prenez d'autres médicaments. Référez vous à la rubrique « Autres médicaments et Telzir ».

➔ **Si vous êtes concerné par l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin.** Vous aurez besoin d'examen complémentaires, y compris des analyses sanguines, durant toute la durée de votre traitement.

Votre médecin contrôlera votre taux de glucose dans le sang, avant et pendant votre traitement par Telzir.

Soyez vigilant en cas de symptômes importants

Certaines personnes prenant des médicaments pour traiter l'infection par le VIH développent d'autres maladies, qui peuvent être graves.

Ceci comprend :

- Réapparition d'infections anciennes.
- Changements de la forme de votre corps.

- Problèmes osseux.

Il est nécessaire que vous connaissiez les signes et les symptômes importants devant vous alerter pendant votre traitement par Telzir.

Veillez prendre connaissance des informations au niveau de la rubrique 4 « Autres effets indésirables liés à une association de traitements contre le VIH » de cette notice. Si vous avez des questions sur ces informations ou sur les recommandations données :

➔ **Parlez-en à votre médecin.**

Vous pouvez développer une éruption cutanée. Vous pouvez malgré tout continuer à prendre Telzir. L'éruption cutanée peut être traitée par des antihistaminiques. Rarement, l'éruption cutanée peut être sévère et grave (syndrome de Stevens Johnson). Si cela arrive, vous devez arrêter Telzir immédiatement et ne jamais le reprendre.

Autres médicaments et Telzir

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament – y compris les médicaments à base de plantes ou d'autres médicaments obtenus sans ordonnance. Votre médecin décidera si la prise de ces médicaments avec Telzir et le ritonavir est appropriée. Ceci est **très important**, car Telzir ou le ritonavir peuvent renforcer ou diminuer les effets des autres médicaments. Ceci peut parfois entraîner de graves problèmes médicaux.

Certains médicaments ne doivent pas être pris avec Telzir. Vous devez vérifier la liste de ces médicaments à la rubrique « Ne prenez jamais Telzir » au début de la rubrique 2 de cette notice.

Les médicaments suivants ne sont pas recommandés avec Telzir/ritonavir :

- le kétoconazole et l'itraconazole à des doses supérieures à 200 mg par jour (utilisés pour traiter des **infections fongiques**),
- la rifabutine à des doses supérieures à 150 mg tous les deux jours (**médicament antibiotique**),
- la lidocaïne administrée par injection,
- l'halofantrine (utilisé pour traiter le **paludisme**),
- le sildénafil, le vardénafil ou le tadalafil (utilisés pour traiter les **troubles de l'érection**),
- l'atorvastatine à des doses supérieures à 20 mg par jour (utilisée pour diminuer le taux de **cholestérol**),
- le propionate de fluticasone et les médicaments similaires utilisés dans le traitement de l'**asthme**, à moins que ceux-ci ne soient considérés comme essentiels. Dans ce cas, une surveillance étroite est nécessaire,
- l'association lopinavir/ritonavir (utilisée pour traiter l'**infection par le VIH**),
- le raltégravir (utilisé pour traiter l'**infection par le VIH**),
- le simeprevir, le daclatasvir (utilisés pour traiter l'**infection par le virus de l'hépatite C**),
- le maraviroc (utilisé pour traiter l'**infection par le VIH**).

Vous serez étroitement surveillé si vous prenez les médicaments suivants avec Telzir/ritonavir :

- l'atorvastatine jusqu'à une dose de 20 mg par jour (utilisée pour diminuer le taux de **cholestérol**),
- la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne (utilisés pour traiter l'**épilepsie**),
- la ciclosporine, la rapamycine, le tacrolimus (utilisés pour affaiblir le **système immunitaire**),
- le dolutégravir (utilisé pour traiter l'**infection par le VIH**),
- la désipramine, la nortriptyline, la paroxétine et les médicaments similaires (utilisés pour traiter la **dépression**),
- la warfarine et les autres médicaments qui empêchent la **coagulation sanguine**,
- le midazolam par voie injectable (utilisé pour traiter l'**anxiété**),
- la clarithromycine, l'érythromycine (un **antibiotique**),
- la méthadone (un **substitut de l'héroïne**),
- le dasatinib, le nilotinib, l'ibrutinib, la vinblastine et l'everolimus (utilisés pour traiter plusieurs **types de cancer**).

Votre dose de Telzir peut nécessiter d'être modifiée si vous prenez

- de l'étravirine (utilisée pour traiter l'**infection par le VIH**).

Contraception hormonale

Prendre Telzir et le ritonavir lorsque vous prenez une pilule contraceptive peut être nocif pour votre foie et peut compromettre l'efficacité de la contraception.

➔ **Utilisez une autre méthode contraceptive non-hormonale appropriée comme le préservatif.**

Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation de Telzir/ritonavir avec d'autres traitements hormonaux, comme le traitement hormonal substitutif (THS).

Telzir avec des aliments et boissons

Chez l'**adulte**, la suspension buvable de Telzir doit être prise **sans nourriture** et l'estomac vide.

Chez l'**enfant** et l'**adolescent**, la suspension buvable de Telzir doit être prise **avec de la nourriture**.

Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse :

➔ **Demandez conseil à votre médecin** ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Allaitement

L'allaitement **n'est pas recommandé** chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel. Le passage des composants de Telzir dans le lait maternel n'est pas connu. Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez **en discuter avec votre médecin dès que possible**.

Information importante concernant certains composants de la suspension buvable de Telzir

La suspension buvable de Telzir contient du **parahydroxybenzoate de propyle** et de **méthyle**. Ces composants peuvent causer des réactions allergiques (parfois retardées).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Telzir peut provoquer des sensations vertigineuses et d'autres effets indésirables pouvant altérer votre vigilance.

➔ **Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines** à moins que vous ne vous sentiez parfaitement bien.

Consultez régulièrement votre médecin

Telzir vous aide à contrôler votre maladie, mais il ne guérit pas l'infection par le VIH. Vous devez donc continuer à prendre ce médicament chaque jour afin de stopper l'aggravation de votre maladie. Il se peut que vous développiez tout de même d'autres infections et maladies liées à l'infection par le VIH.

➔ **Restez en contact avec votre médecin, et n'arrêtez pas votre traitement par Telzir** sans l'avis de votre médecin.

3. Comment prendre Telzir

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Il est très important que vous preniez chaque jour la **totalité** des doses de Telzir et de ritonavir comme vous l'a prescrit votre médecin. **Ne dépassez pas la dose recommandée.** Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Agitez le flacon pendant 20 secondes avant la première utilisation. Avant chaque autre utilisation, agitez le flacon pendant 5 secondes.

Une seringue doseuse graduée de 10 ml est mise à votre disposition dans la boîte afin de mesurer avec précision la dose prescrite.

Adultes

Chez l'**adulte**, la suspension buvable de Telzir doit être prise **sans** nourriture et l'estomac vide. La posologie recommandée est de **14 ml de Telzir suspension buvable** (700 mg de fosamprénavir) **deux fois par jour** avec 100 mg de ritonavir (sous forme de capsule ou de solution buvable) deux fois par jour.

Enfants à partir de 6 ans et pesant au moins 25 kg

Les **enfants** doivent prendre Telzir suspension buvable **avec de la nourriture**.

Votre médecin ajustera la posologie en fonction du **poids**.

La posologie recommandée est de **0,36 ml/kg** de Telzir suspension buvable (18 mg/kg de fosamprénavir) **deux fois par jour**, avec 3 mg/kg de ritonavir solution buvable deux fois par jour.

Aucune recommandation posologique ne peut être faite chez les enfants pesant moins de 25 kg. Les enfants peuvent prendre la posologie adulte de ritonavir capsules (100 mg deux fois par jour) s'ils pèsent au moins 33 kg et sont capables d'avaler les capsules entières.

Alternative à la prise de Telzir suspension buvable

Les enfants peuvent prendre la posologie adulte de Telzir, soit un **comprimé de Telzir de 700 mg deux fois par jour** (avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour) s'ils pèsent au moins 39 kg et sont capables d'avaler les comprimés entiers.

Enfants de moins de 6 ans

Telzir n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

Adultes ayant une maladie du foie

Si vous avez une maladie du foie d'intensité légère, la posologie est de **14 ml de Telzir suspension buvable** (700 mg de fosamprénavir) **deux fois par jour** avec 100 mg de ritonavir seulement **une fois par jour**. Si vous avez une maladie du foie d'intensité modérée, la posologie recommandée est de **9 ml de Telzir suspension buvable** (450 mg de fosamprénavir) deux fois par jour avec 100 mg de ritonavir **seulement une fois par jour**. Si vous avez une maladie du foie d'intensité sévère, la posologie recommandée est de 6 ml de Telzir suspension buvable (300 mg de fosamprénavir) deux fois par jour avec 100 mg de ritonavir **seulement une fois par jour**.

Instructions étape par étape

Ne mélangez pas Telzir avec d'autres médicaments dans le flacon ou dans la seringue.

1. **Retirez l'emballage plastique** de la seringue/adaptateur.
2. **Agitez vigoureusement le flacon** avant utilisation.
3. **Retirez le bouchon du flacon** et conservez le soigneusement.
4. **Retirez l'adaptateur** de la seringue.
5. **Placez l'adaptateur plastique sur le goulot du flacon**, tout en tenant avec fermeté le flacon.
6. **Insérez fermement la seringue graduée** dans l'adaptateur.
7. **Retournez le flacon** la seringue en bas.
8. **Tirez le piston de la seringue graduée** jusqu'à ce que la première partie de la dose totale désirée soit atteinte.
9. **Remettez le flacon à l'endroit** et retirez la seringue graduée de l'adaptateur.
10. **Mettez la seringue dans votre bouche**, placez le bout de la seringue contre l'intérieur de votre joue. Repoussez lentement le piston de la seringue en prenant le temps d'avaler. N'appuyez pas trop fort, n'injectez pas le liquide au fond de la gorge car cela peut provoquer une suffocation.
11. **Répétez les étapes 6 à 10 jusqu'à ce que vous ayez pris la totalité de la dose prescrite.**
12. **Ne laissez pas la seringue graduée dans le flacon.** Retirez la seringue doseuse et l'adaptateur et rincez-les soigneusement avec de l'eau. Laissez-les sécher complètement avant toute nouvelle utilisation.
13. **Refermez soigneusement le flacon avec le bouchon.**

Si vous avez pris plus de Telzir que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus que la dose prescrite de Telzir :

➔ **Demandez immédiatement conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.**

Si vous oubliez de prendre Telzir

Si vous oubliez une dose de Telzir, prenez la dose oubliée dès que vous vous en apercevez, puis poursuivez votre traitement comme auparavant. **Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.**

N'arrêtez pas votre traitement par Telzir sans avis médical

Prenez Telzir aussi longtemps que votre médecin vous l'a recommandé. N'arrêtez pas votre traitement sauf avis contraire de votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Lors d'un traitement contre le VIH, il peut être difficile de dire si les effets indésirables sont dus à Telzir, à d'autres médicaments que vous prenez ou à l'infection par le VIH en elle-même. Pour cette raison, il est très important de **prévenir votre médecin suite à tout changement de votre état de santé.**

Effets indésirables très fréquents

Ils peuvent concerner **plus d'1 personne sur 10** :

- Diarrhées.
- Augmentation du *cholestérol* (un type de graisse dans le sang).

Effets indésirables fréquents

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 10** :

- Augmentation des *triglycérides* (un type de graisse dans le sang).
- Nausées, vomissements, douleurs à l'estomac, selles molles.
- Eruptions cutanées (rouges, surélevées ou avec démangeaisons) – si l'éruption cutanée est sévère, il se peut que vous deviez arrêter de prendre ce médicament.
- Maux de tête, sensation de vertige.
- Sensation de fatigue.
- Augmentation d'enzymes produites par le foie appelées *transaminases*, augmentation d'une enzyme produite par le pancréas appelée *lipase*.
- Fourmillements ou engourdissement au niveau des lèvres et de la bouche.

Effets indésirables peu fréquents

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 100** :

- Gonflement du visage, des lèvres et de la langue (*angioedème*).

Effets indésirables rares

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 1000** :

- Réaction cutanée sévère ou menaçant le pronostic vital (*syndrome de Stevens Johnson*).

Vous pouvez développer des problèmes musculaires

Des douleurs musculaires, une sensibilité à la palpation ou une faiblesse musculaire, en particulier avec des médicaments antirétroviraux comme les inhibiteurs de protéase et les analogues nucléosidiques, ont été rapportés. En de rares occasions, les troubles musculaires étaient graves (*rhabdomyolyse*). Si vous remarquez des problèmes musculaires :

→ **Parlez-en à votre médecin.**

Les hémophiles peuvent saigner davantage

Chez des patients **hémophiles de type A ou B**, une augmentation des saignements avec la prise d'inhibiteurs de protéase a été rapportée.

Si cela vous arrive :

→ **Parlez-en immédiatement à votre médecin.**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable

→ **Parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable** qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Autres effets indésirables liés à une association de traitements contre le VIH

Réactivation d'anciennes infections

Le système immunitaire des personnes à un stade avancé de leur infection par le VIH (SIDA) est affaibli, ce qui peut favoriser la survenue d'infections graves (infections opportunistes). Au début du traitement, ces personnes peuvent se rendre compte que des infections antérieures, jusque là invisibles, surviennent soudainement, causant des signes et symptômes révélateurs d'une inflammation. Ces symptômes sont probablement dus au fait que le système immunitaire de leur organisme se renforce, et que le corps commence par conséquent à combattre ces infections.

En plus des infections opportunistes, des maladies auto-immunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire attaque les tissus sains du corps) peuvent également survenir après que vous ayez commencé à prendre votre traitement contre votre infection par le VIH. Ces maladies auto-immunes peuvent apparaître plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez n'importe quel signe d'infection ou d'autres symptômes tels qu'une faiblesse musculaire, une faiblesse partant des mains et des pieds et remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer immédiatement votre médecin afin d'obtenir le traitement nécessaire.

Si vous présentez les symptômes d'une infection ou des signes d'inflammation pendant que vous prenez Telzir :

→ **Parlez-en immédiatement à votre médecin. Ne prenez pas d'autres médicaments pour traiter l'infection** sans avis médical.

Vous pouvez développer des problèmes osseux

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée *ostéonécrose*. Cette maladie entraîne la mort de certaines parties du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os.

Le risque de développer cette maladie est plus important chez les personnes qui :

- sont sous traitement par association d'antirétroviraux depuis longtemps,
- prennent également des médicaments anti-inflammatoires appelés corticoïdes,
- consomment de l'alcool,
- ont un système immunitaire affaibli,
- sont en surpoids (obésité).

Les signes évocateurs d'ostéonécrose comprennent :

- une **raideur au niveau des articulations**,
- des **douleurs** (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule),
- des **difficultés pour exécuter certains mouvements**.

Si vous remarquez un ou plusieurs de ces symptômes :

→ **Parlez-en à votre médecin.**

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le **système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Telzir

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas congeler. Telzir ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur le flacon.

Jetez le flacon 28 jours après la première ouverture, mais ne le jetez pas au tout-à-l'égout ni avec vos ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Telzir

- **La substance active est le fosamprénavir.** Chaque ml de suspension buvable contient 50 mg de fosamprénavir sous forme de sel calcique (équivalent à environ 43 mg d'amprénavir).
- Les autres composants sont : hypromellose, sucralose, polysorbate 80, chlorure de calcium dihydraté, arôme artificiel de chewing-gum au raisin, arôme naturel de menthe poivrée, eau purifiée, propylène glycol, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216).

Qu'est-ce que Telzir et contenu de l'emballage extérieur

Telzir est disponible en flacon plastique contenant 225 ml de suspension buvable. Une seringue doseuse graduée de 10 ml et un adaptateur sont également inclus dans la boîte. La couleur de la suspension buvable est blanc à blanc cassé.

Telzir est également disponible sous forme de comprimés pelliculés de 700 mg.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et fabricant

Fabricant

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

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: +359 80018205

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: +372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

ViiV Healthcare SAS
Tél: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: +370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: +36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: +356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: +40 800672524

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

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: +386 80688869

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: +421 800500589

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

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: +357 80070017

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

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: +371 80205045

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.
