



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-5315-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 23 de Mayo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-000187-18-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000187-18-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante en el país de ViiV HEALTHCARE UK LIMITED, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TELZIR / FOSAMPRENAVIR CALCICO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, FOSAMPRENAVIR CALCICO (equivalente a FOSAMPRENAVIR 700 mg) 853,2 mg; SUSPENSION ORAL, FOSAMPRENAVIR CALCICO (EQUIVALENTE A FOSAMPRENAVIR 50 mg/ml) 61 mg/ml; aprobada por Certificado N° 51.512.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante en el país de ViiV HEALTHCARE UK LIMITED, propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TELZIR / FOSAMPRENAVIR CALCICO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, FOSAMPRENAVIR CALCICO (equivalente a FOSAMPRENAVIR 700 mg) 853,2 mg; SUSPENSION ORAL, FOSAMPRENAVIR CALCICO (EQUIVALENTE A FOSAMPRENAVIR 50 mg/ml) 61 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-16314979-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.512, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000187-18-4

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.05.23 09:24:48 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.23 09:24:50 -03'00'

TELZIR
FOSAMPRENAVIR 700 mg
Comprimidos recubiertos

TELZIR
FOSAMPRENAVIR 50 mg/ml
Suspensión Oral

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de TELZIR contiene:

Fosamprenavir Cálcico (equivalente a 700 mg de Fosamprenavir) 853,2 mg; Celulosa microcristalina 182,9 mg; Croscarmelosa sódica 57,0 mg; Povidona K30 34,2 mg; Estearato de magnesio 11,4 mg; Sílice coloidal anhidro 1,4 mg; Opadry Rosa 03K14881 34,2 mg.

Cada ml de TELZIR Suspensión Oral contiene:

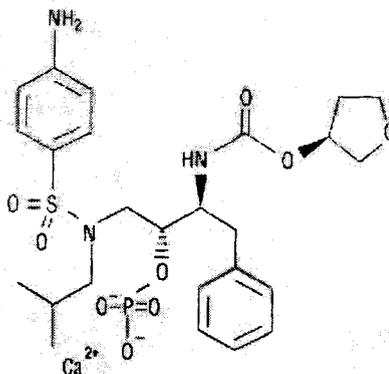
Fosamprenavir Cálcico (equivalente a 50 mg de Fosamprenavir) 61,0 mg; Propilenglicol 10,2 mg; Hipromelosa 4000 csp 4,1 mg; Sucralosa 3,1 mg; Parahidroxibenzoato de metilo 1,5 mg; Parahidroxibenzoato de propilo 0,2 mg; Polisorbato 80 1,0 mg; Cloruro de calcio dihidratado 0,5 mg; Sabor artificial a uva #998 10,2 mg; Sabor a menta natural #104 2,0 mg; Agua purificada c.s.p. 1,0 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inhibidor de proteasa (Código ATC: J05AE07).

DESCRIPCIÓN

TELZIR (fosamprenavir cálcico) es el profármaco de amprenavir, un inhibidor de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). El nombre químico del fosamprenavir cálcico es sal monocalcica de (1S,2R)-3-[[[(4-aminofenil) sulfonil](isobutil) amino]-1-bencil-2-(fosfono-oxi) propilcarbamato de (3S)-tetrahidro-3-furanilo. Fosamprenavir cálcico es un estereoisómero simple con la configuración (3S)(1S,2R). Su fórmula molecular es $C_{25}H_{34}CaN_3O_9PS$ y su peso molecular es de 623,7. Su estructura química es la siguiente:



Fosamprenavir cálcico en su estado sólido es de color blanco-crema y tiene una hidrosolubilidad de aproximadamente 0,31 mg/ml a 25°C.

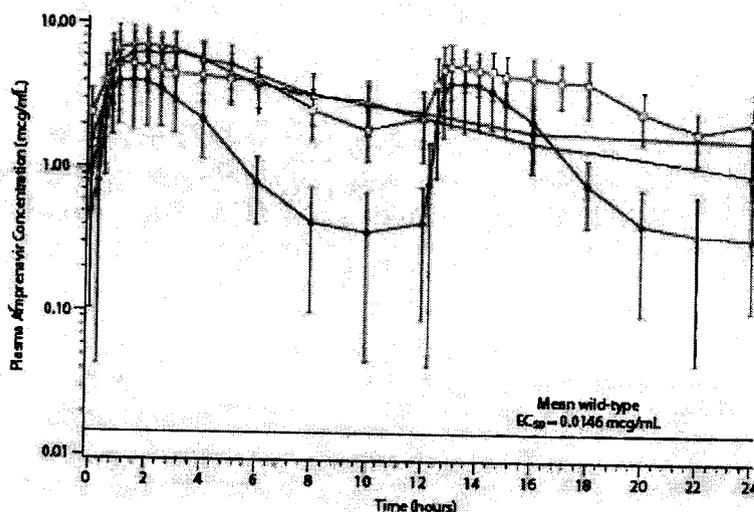
INDICACIONES

TELZIR está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1) en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Al comenzar un tratamiento con TELZIR más ritonavir en pacientes que ya utilizaron inhibidores de la proteasa deberán tenerse en cuenta los siguientes puntos:

Galeosintetika Argentina S.A.
Ingeniería M. Lombréz
QUÍMICO A TELZIR

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



- TELZIR 1.400 mg una vez al día más ritonavir 200 mg una vez al día (n=22).
- TELZIR 700 mg dos veces al día más ritonavir 100 mg dos veces al día (n=24).
- ▶□ TELZIR 1.400 mg dos veces al día (n=22).
- Δ□ TELZIR 1.400 mg una vez al día más ritonavir 100 mg una vez al día (n=36).

Absorción: El tiempo al pico de concentración de amprenavir (T_{max}) ocurrió entre 1,5 y 4 horas (mediana de 2,5 horas) luego de la administración de una dosis única de TELZIR a pacientes infectados por el HIV-1. No se ha establecido la biodisponibilidad oral absoluta de amprenavir luego de la administración de TELZIR en humanos.

Luego de administrar una dosis única de 1.400 mg en ayunas, TELZIR suspensión oral (50 mg/ml) y TELZIR comprimidos (700 mg) tuvieron exposiciones a amprenavir similares (ABC); sin embargo, la C_{max} de amprenavir luego de administrar la suspensión fue un 14,5% mayor comparada con los comprimidos.

Amprenavir es tanto un sustrato como un inductor de glicoproteína-P.

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral: La administración de una dosis única posprandial (comida estandarizada rica en lípidos: 967 kcal, 67 gramos de lípidos, 33 gramos de proteínas y 58 gramos de carbohidratos) de 1.400 mg de TELZIR comprimidos comparada con una dosis en ayunas no se asoció a cambios significativos en la C_{max} , T_{max} o $ABC_{0-\infty}$ de amprenavir (Ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

La administración de una dosis única posprandial (comida estandarizada rica en lípidos: 967 kcal, 67 gramos de lípidos, 33 gramos de proteínas y 58 gramos de carbohidratos) de 1.400 mg de TELZIR suspensión oral comparada con una dosis en ayunas se asoció con una disminución de la C_{max} del 46%, un retraso de 0,72 horas de la T_{max} y una reducción del $ABC_{0-\infty}$ de amprenavir del 28%.

Distribución: *In vitro*, aproximadamente el 90% de amprenavir está unido a proteínas plasmáticas, principalmente a la glucoproteína ácida alfa₁. Se observó una unión *in vitro* dependiente de la concentración por encima del rango de concentración de 1 a 10 mcg/ml y una menor unión con concentraciones mayores. El fraccionamiento de amprenavir intraeritrocitario es bajo, si bien aumenta a medida que se incrementan las concentraciones de amprenavir, lo cual refleja la mayor cantidad de fármaco no unido al aumentar las concentraciones.

Metabolismo: Luego de la administración oral, fosamprenavir es rápidamente y casi completamente hidrolizado a amprenavir y fosfato inorgánico antes de alcanzar la circulación sistémica. Esto ocurre durante la absorción en el epitelio intestinal. Amprenavir es metabolizado en el hígado a través del sistema enzimático CYP3A4. Los 2 metabolitos principales surgen de la oxidación de los grupos tetrahydrofurano y anilina. Metabolitos menores

ANMAT
FOLIO 5
MESA DE ENTRADAS
N.º 202/11

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



como los conjugados glucurónidos de metabolitos oxidados han sido identificados en orina y heces.

Eliminación: La excreción urinaria y fecal de amprenavir inalterado es mínima. La concentración urinaria de amprenavir inalterado corresponde a aproximadamente el 1% de la dosis; no se ha detectado amprenavir inalterado en heces. Aproximadamente el 14% y el 75% de una dosis única de amprenavir-¹⁴C se encuentran como metabolitos urinarios y fecales, respectivamente. Dos metabolitos contabilizaron > 90% del radiocarbono en las muestras de heces. La vida media de eliminación plasmática de amprenavir es de aproximadamente 7,7 horas.

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia hepática: Se estudió la farmacocinética de amprenavir tras la administración de TELZIR combinado con ritonavir a adultos infectados por el HIV-1 con insuficiencia hepática leve, moderada y severa. Luego de 2 semanas de tratamiento con TELZIR más ritonavir, el ABC de amprenavir aumentó aproximadamente un 22% en pacientes con insuficiencia hepática leve, aproximadamente un 70% en aquellos con insuficiencia hepática moderada y aproximadamente un 80% en aquellos con insuficiencia hepática severa, en comparación con los pacientes infectados por el HIV-1 con función hepática normal. La unión de amprenavir a proteínas se redujo en pacientes con insuficiencia hepática. La fracción no unida a las 2 horas (C_{max} aproximada) osciló entre una disminución de -7% a un aumento del 57%, mientras que la fracción no unida al final del intervalo de dosificación (C_{min}) aumentó de 50% a 102% (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN - Pacientes con insuficiencia hepática**).

La farmacocinética de amprenavir se estudió luego de administrarlo bajo la presentación de AGENERASE cápsulas a adultos con insuficiencia hepática. Luego de administrar una dosis oral única de 600 mg, el ABC de amprenavir se incrementó aproximadamente unas 2,5 veces en pacientes con cirrosis moderada y alrededor de 4,5 veces en pacientes con cirrosis severa comparados con voluntarios sanos (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN - Pacientes con insuficiencia hepática**).

Pacientes con insuficiencia renal: El impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de amprenavir en adultos no ha sido estudiado. La eliminación renal de amprenavir inalterado representa aproximadamente el 1% de la dosis administrada; por lo tanto, no se espera que la insuficiencia renal tenga un impacto significativo sobre la eliminación de amprenavir.

Pacientes pediátricos: La farmacocinética de amprenavir tras la administración de TELZIR suspensión oral y TELZIR comprimidos, con o sin ritonavir, fue evaluada en un total de 212 pacientes pediátricos infectados con HIV-1 inscriptos en 3 estudios clínicos. TELZIR sin ritonavir se administró como 30 o 40 mg/kg dos veces al día a niños de 2 a 5 años de edad. TELZIR con ritonavir se administró como TELZIR 30 mg/kg más ritonavir 6 mg/kg una vez al día a niños de 2 a 18 años de edad y como TELZIR 18 a 60 mg/kg más ritonavir 3 a 10 mg/kg dos veces al día a los niños de al menos 4 semanas a 18 años de edad, los pesos corporales estaban entre 3 y 103 kg.

El clearance aparente de amprenavir disminuyó al aumentar el peso. El clearance aparente ajustado al peso fue mayor en los niños menores de 4 años, lo que sugiere que los niños más pequeños requieren una mayor dosis de mg por kg de TELZIR.

La farmacocinética de TELZIR Suspensión Oral en niños sin tratamiento previo con inhibidor de la proteasa menores de 6 meses de edad (n=9) tratados con TELZIR 45 mg/kg más ritonavir 10 mg/kg dos veces al día ha demostrado generalmente un menor ABC_{12} y C_{min} que los adultos tratados dos veces al día con TELZIR 700 mg más 100 mg de ritonavir, la dosis recomendada para adultos con tratamiento previo con inhibidores de la proteasa. Las ABC_{12} , C_{max} y C_{min} medias en estado estacionario para amprenavir fueron 26,6 mcg.h/ml, 6,25 mcg/ml, y 0,86 mcg/ml, respectivamente. Debido a la exposición baja esperada a amprenavir y al requisito de gran cantidad de fármaco, no se estudió la posología dos veces por día de TELZIR solo (sin ritonavir) en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad.

Buenos Aires, Argentina
Luis Quiroga
Jefe de Oficina Técnica
2020

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Los parámetros farmacocinéticos de TELZIR administrado con las comidas y con ritonavir en esta población de pacientes al régimen posológico recomendado por peso se muestran a continuación en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Media geométrica de los parámetros farmacocinéticos (IC 95%) de amprenavir plasmático en estado de equilibrio por peso en pacientes pediátricos y adolescentes de al menos 4 semanas a 18 años de edad tratados con TELZIR con ritonavir.

Peso	Esquema posológico recomendado	C _{máx}		ABC ₂₄		C _{mín}	
		n	(mcg/ml)	n	(mcg.h/ml)	n	(mcg/ml)
<11 kg	TELZIR 45 mg/kg más ritonavir 7 mg/kg dos veces al día	12	6,00 (3,88; 9,29)	12	57,3 (34,1; 96,2)	27	1,65 (1,22; 2,24)
11 kg - <15 kg	TELZIR 30 mg/kg más ritonavir 3 mg/kg dos veces al día	No estudiado ^a					
45 kg - <20 kg	TELZIR 23 mg/kg más ritonavir 3 mg/kg dos veces al día	5	9,54 (4,63; 19,7)	5	121 (54,2; 269)	9	3,56 (2,33; 5,43)
20 kg - <39 kg	TELZIR 18 mg/kg más ritonavir 3 mg/kg dos veces al día	13	6,24 (5,01; 7,77)	12	97,9 (77,0; 124)	23	2,54 (2,11; 3,06)
≥39 kg	TELZIR 700 mg más ritonavir 100 mg dos veces al día	15	5,03 (4,04; 6,26)	15	72,3 (59,6; 87,6)	42	1,98 (1,72; 2,29)

^a Dosis recomendada para pacientes pediátricos que pesan de 11 kg a menos de 15 kg está basada en el análisis farmacocinético poblacional.

Los pacientes entre 2 y menos de 6 años de edad en tratamiento con TELZIR 30 mg/kg dos veces al día sin ritonavir alcanzaron la media geométrica (IC 95%) de C_{máx} (n=9), ABC₁₂ (n=9), y C_{mín} (n=19) de amprenavir de 7,15 (5,05; 10,1), 22,3 (15,3; 32,6), y 0,513 (0,384; 0,686), respectivamente.

Ancianos: La farmacocinética de amprenavir tras la administración de TELZIR a pacientes mayores de 65 años de edad no ha sido estudiada (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Uso en poblaciones especiales - Uso en ancianos**).

Pacientes femeninos y masculinos: La farmacocinética de amprenavir tras la administración de TELZIR no difiere entre hombres y mujeres.

Grupos raciales: La farmacocinética de amprenavir tras la administración de TELZIR no difiere entre sujetos de raza negra y aquellos de otra raza.

Estudios de interacciones medicamentosas: (Ver **CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS – Interacciones medicamentosas**).

Amprenavir, el metabolito activo de fosamprenavir, es metabolizado en el hígado a través del sistema enzimático del citocromo P₄₅₀. Amprenavir inhibe al CYP3A4. Los datos sugieren además que amprenavir induce al CYP3A4. Se debe utilizar con precaución si se administran simultáneamente medicamentos que son sustratos, inhibidores o inductores del CYP3A4 o fármacos potencialmente tóxicos que son metabolizados a través del CYP3A4. Amprenavir no inhibe los sistemas CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o uridina-glucuroniltransferasa (UDPGT). Amprenavir es tanto un sustrato como un inductor de la glicoproteína-P.

Se realizaron estudios de interacción medicamentosa con TELZIR y otros fármacos probablemente coadministrados u otros frecuentemente utilizados para investigación de interacciones farmacocinéticas. Los efectos de la coadministración sobre los valores ABC, C_{máx} y C_{mín} se resumen en la **Tabla 3** (efecto de otros fármacos sobre amprenavir) y en la **Tabla 5**

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Francisco H. Domínguez
COORDINADORA TÉCNICA
MAY 2020

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



PROYECTO DE PROSPECTO

(efecto de TELZIR sobre otros fármacos). Además, dado que TELZIR libera concentraciones plasmáticas de amprenavir similares a las de AGENERASE, los datos sobre interacción medicamentosa obtenidos de los estudios con AGENERASE se muestran en las **Tablas 4 y 6**. Para mayor información sobre las recomendaciones clínicas, ver **Interacciones medicamentosas**.

Tabla 3. Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos de amprenavir tras la administración de TELZIR en presencia de otros fármacos coadministrados.

Fármacos coadministrados y dosis	Dosis de TELZIR*	n	% de cambio en los parámetros farmacocinéticos de Amprenavir (IC 90%)		
			C _{máx}	ABC	C _{min}
Antiácidos 30 ml en dosis única	1.400 mg dosis única	30	↓35 (↓24 a ↓42)	↓18 (↓9 a ↓26)	↑14 (↓7 a ↑39)
Atazanavir 300 mg 1 vez al día por 10 días	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 10 días	22	↔	↔	↔
Atorvastatina 10 mg 1 vez al día por 4 días	1.400 mg 2 veces al día por 2 semanas	16	↓18 (↓34 a ↑1)	↓27 (↓41 a ↓12)	↓12 (↓27 a ↓6)
Atorvastatina 10 mg 1 vez al día por 4 días	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 2 semanas	16	↔	↔	↔
Efavirenz 600 mg 1 vez al día por 2 semanas	1.400 mg 1 vez al día más ritonavir 200 mg 1 vez al día por 2 semanas	16	↔	↓13 (↓30 a ↑7)	↓36 (↓8 a ↓56)
Efavirenz 600 mg 1 vez al día más ritonavir adicional 100 mg 1 vez al día por 2 semanas	1.400 mg 1 vez al día más ritonavir 200 mg 1 vez al día por 2 semanas	16	↑18 (↑1 a ↑38)	↑11 (0 a ↑24)	↔
Efavirenz 600 mg 1 vez al día por 2 semanas	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 2 semanas	16	↔	↔	↓17 (↓4 a ↓29)
Esomeprazol 20 mg 1 vez al día por 2 semanas	1.400 mg 2 veces al día por 2 semanas	25	↔	↔	↔
Esomeprazol 20 mg 1 vez al día por 2 semanas	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 2 semanas	23	↔	↔	↔
Etinilestradiol/noretindrona 0,035 mg/0,5 mg	700 mg 2 veces al día más	25	↔ [†]	↔ [†]	↔ [†]

Argentina S.A.
Luis H. Lomiqués
COORDINADOR TÉCNICO
MAY 2020

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



1 vez al día por 21 días	ritonavir [†] 100 mg 2 veces al día por 21 días				
Ketoconazol [§] 200 mg 1 vez al día por 4 días	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 4 días	15	↔	↔	↔
Lopinavir/ritonavir 533 mg/133 mg 2 veces al día	1.400 mg 2 veces al día por 2 semanas	18	↓13	↓26	↓42
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2 veces al día por 2 semanas	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 2 semanas	18	↓58 (↓42 a ↓70)	↓63 (↓51 a ↓72)	↓65 (↓54 a ↓73)
Maraviroc 300 mg 2 veces al día por 10 días	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 20 días	14	↓34 (↓25 a ↓41)	↓35 (↓29 a ↓41)	↓36 (↓27 a ↓43)
Maraviroc 300 mg 1 vez al día por 10 días	1.400 mg 1 vez al día más ritonavir 100 mg 1 vez al día por 20 días	14	↓29 (↓20 a ↓38)	↓30 (↓23 a ↓36)	↓15 (↓3 a ↓25)
Metadona 70 a 120 mg 1 vez al día por 2 semanas	700 mg dos veces al día más ritonavir 100 mg dos veces al día por 2 semanas	19	↔ [‡]	↔ [‡]	↔ [‡]
Nevirapina 200 mg 2 veces al día por 2 semanas [¶]	1.400 mg 2 veces al día por 2 semanas	17	↓25 (↓37 a ↓10)	↓33 (↓45 a ↓20)	↓35 (↓50 a ↓15)
Nevirapina 200 mg 2 veces al día por 2 semanas [¶]	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 2 semanas	17	↔	↓11 (↓23 a ↑3)	↓19 (↓32 a ↓4)
Fenitoína 300 mg 1 vez al día por 10 días	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 10 días	13	↔	↑20 (↑8 a ↑34)	↑19 (↑6 a ↑33)
Raltegravir 400 mg 2 veces al día por 14 días	1.400 mg dos veces al día por 14 días (en ayunas)	14	↓27 (↓46 a ↔)	↓36 (↓53 a ↓13)	↓43 [€] (↓59 a ↓21)
	1.400 mg dos veces al día por 14 días [€]	14	↓15 (↓27 a ↓1)	↓17 (↓27 a ↓6)	↓32 [€] (↓53 a ↓1)
	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 14 días (en	14	↓14 (↓39 a ↑20)	↓17 (↓38 a ↑12)	↓20 [€] (↓45 a ↑17)

Galaxia Química Argentina S.A.
 Ferrocarril Ballesteros
 C.O. BALLESTEROS TÉCNICA
 20220

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



	ayunas)				
	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 14 días [§]	12	↓25 (↓42 a ↓2)	↓25 (↓44 a ↔)	↓33 [€] (↓52 a ↓7)
Raltegravir 400 mg 2 veces al día por 14 días	1.400 mg 1 vez al día más ritonavir 100 mg 1 vez al día por 14 días (en ayunas)	13	↓18 (↓34 a ↔)	↓24 (↓41 a ↔)	↓50 [€] (↓64 a ↓31)
	1.400 mg 1 vez al día más ritonavir 100 mg 1 vez al día por 14 días [§]	14	↑27 (↓1 a ↑62)	↑13 (↓7 a ↑38)	↓17 [€] (↓45 a ↑26)
Ranitidina 300 mg en dosis única (administrada 1 hora antes de fosamprenavir)	1.400 mg dosis única	30	↓51 (↓43 a ↓58)	↓30 (↓22 a ↓37)	↔ (↓19 a ↑21)
Rifabutina 150 mg día por medio por 2 semanas	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 2 semanas	15	↑36 [†] (↑18 a ↑55)	↑35 [†] (↑17 a ↑56)	↑17 [†] (↓1 a ↑39)
Tenofovir 300 mg 1 vez al día por 4 a 48 semanas	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 4 a 48 semanas	45	NA	NA	↔ [#]
Tenofovir 300 mg 1 vez al día por 4 a 48 semanas	1.400 mg 1 vez al día más ritonavir 200 mg 1 vez al día por 4 a 48 semanas	60	NA	NA	↔ [#]

- * En esta columna también se muestra la medicación concomitante si corresponde.
- † C_{máx} de ritonavir, ABC y C_{min} incrementada en 63%, 45% y 13% respectivamente comparado con el control histórico.
- ‡ Comparado con el control histórico.
- § Pacientes que recibieron TELZIR/ritonavir durante 10 días antes del tratamiento de 4 días con ketoconazol y TELZIR/ritonavir.
- || Comparado con TELZIR®700 mg/ritonavir 100 mg 2 veces al día durante 2 semanas.
- ¶ Los pacientes recibían nevirapina durante al menos 12 semanas antes del estudio.
- € C_{último} (C_{12 hs} o C_{24 hs}).
- £ Las dosis de TELZIR y raltegravir fueron administradas con comida en los días de muestreo farmacocinético y sin consideración alguna hacia el alimento el resto de los días.
- # Comparado con el grupo paralelo control.
- ↑ = Aumento; ↓ = Disminución; ↔ = Sin cambios (↑ o ↓ ≤10%); NA = No aplica.

Tabla 4. Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos de amprenavir tras la administración de AGENERASE en presencia de otros fármacos coadministrados.

Fármacos coadministrados y dosis	Dosis de Agenerase*	n	% de cambio en los parámetros farmacocinéticos de Amprenavir (IC 90%)		
			C _{máx}	ABC	C _{min}
Abacavir 300 mg	900 mg	4	↔*	↔*	↔*

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



2 veces al día por 2 a 3 semanas	2 veces al día por 2 a 3 semanas				
Clarithromicina 500 mg	1.200 mg	12	↑15 (↑1 a ↑31)	↑18 (↑8 a ↑29)	↑39 (↑31 a ↑47)
2 veces al día por 4 días	2 veces al día por 4 días				
Delavirdina 600 mg	600 mg	9	↑40†	↑130†	↑125†
2 veces al día por 10 días	2 veces al día por 10 días				
Ethinilestradiol/noretindrona	1.200 mg	10	↔	↓22 (↓35 a ↓8)	↓20 (↓41 a ↑8)
0,035 mg/1 mg por 1 ciclo	2 veces al día por 28 días				
Indinavir 800 mg	750 u 800 mg	9	↑18 (↑13 a ↑58)	↑33 (↑2 a ↑73)	↑25 (↓27 a ↑116)
3 veces al día por 2 semanas (en ayunas)	3 veces al día por 2 semanas (en ayunas)				
Ketoconazol 400 mg en dosis única	1.200 mg en dosis única	12	↓16 (↓25 a ↓6)	↑31 (↑20 a ↑42)	NA
Lamivudina 150 mg en dosis única	600 mg en dosis única	11	↔	↔	NA
Metadona 44 a 100 mg 1 vez al día por > 30 días	1.200 mg 2 veces al día por 10 días	16	↓27‡	↓30‡	↓25‡
Nelfinavir 750 mg 3 veces al día por 2 semanas (posprandial)	750 u 800 mg 3 veces al día por 2 semanas (posprandial)	6	↓14 (↓38 a ↑20)	↔	↑189 (↑52 a ↑448)
Rifabutin 300 mg 1 vez al día por 10 días	1.200 mg 2 veces al día por 10 días	5	↔	↓15 (↓28 a 0)	↓15 (↓38 a ↑17)
Rifampicina 300 mg 1 vez al día por 4 días	1.200 mg 2 veces al día por 4 días	11	↓70 (↓76 a ↓62)	↓82 (↓84 a ↓78)	↓92 (↓95 a ↓89)
Saquinavir 800 mg 3 veces al día por 2 semanas (posprandial)	750 u 800 mg 3 veces al día por 2 semanas (posprandial)	7	↓37 (↓54 a ↓14)	↓32 (↓49 a ↓9)	↓14 (↓52 a ↑54)
Zidovudina 300 mg en dosis única	600 mg en dosis única	12	↔	↑13 (↓2 a ↑31)	NA

* Comparado con el grupo paralelo control.

† Mediana del cambio porcentual; intervalo de confianza no informado.

‡ Comparado con los datos históricos.

↑ = Aumento; ↓ = Disminución; ↔ = Sin cambios (↑ o ↓ < 10%); NA = C_{min} no calculada en estudios con dosis única.

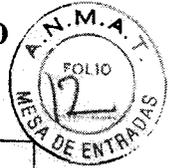
Tabla 5. Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado en presencia de amprenavir tras la administración de TELZIR.

Fármacos coadministrados y dosis	Dosis de TELZIR*	n	% de cambio en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado (IC 90%)		
			C _{máx}	ABC	C _{min}
Atazanavir 300 mg 1 vez al día	700 mg 2 veces al día	21	↓24 (↓39 a ↓6)	↓22 (↓34 a ↓9)	↔

Maximiliana Argentina S.A.
Francisco L. Lomínguez
LABORATORIA TECNICA
20270

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



por 10 días†	más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 10 días				
Atorvastatina 10 mg 1 vez al día por 4 días	1.400 mg 2 veces al día por 2 semanas	16	↑304 (↑205 a ↑437)	↑130 (↑100 a ↑164)	↓10 (↓27 a ↑12)
Atorvastatina 10 mg 1 vez al día por 4 días	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 2 semanas	16	↑184 (↑126 a ↑257)	↑153 (↑115 a ↑199)	↑73 (↑45 a ↑108)
Esomeprazol 20 mg 1 vez al día por 2 semanas	1.400 mg 2 veces al día por 2 semanas	25	↔	↑55 (↑39 a ↑73)	ND
Esomeprazol 20 mg 1 vez al día por 2 semanas	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 2 semanas	23	↔	↔	ND
Etinilestradiol‡ 0,035 mg 1 vez al día por 21 días	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 21 días	25	↓28 (↓21 a ↓35)	↓37 (↓30 a ↓42)	ND
Dolutegravir 50 mg una vez al día	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día	12	↓24 (↓8 a ↓37)	↓35 (↓22 a ↓46)	↓49 (↓37 a ↓59)
Ketoconazol§ 200 mg 1 vez al día por 4 días	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 4 días	15	↑25 (↑0 a ↑56)	↑169 (↑108 a ↑248)	ND
Lopinavir/ritonavir 533 mg/133 mg 2 veces al día por 2 semanas	1.400 mg 2 veces al día por 2 semanas	18	↔¶	↔¶	↔¶
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2 veces al día por 2 semanas	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 2 semanas	18	↑30 (↓15 a ↑47)	↑37 (↓20 a ↑55)	↑52 (↓28 a ↑82)
Maraviroc 300 mg 2 veces al día por 10 días	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día por 20 días	14	↑52 (↑27 a ↑82)	↑149 (↑119 a ↑182)	↑374 (↑303 a ↑457)
Maraviroc 300 mg 1 vez al día por 10 días	1400 mg 1 vez al día más ritonavir 100 mg 1 vez al día por 20 días	14	↑45 (↑20 a ↑74)	↑126 (↑99 a ↑158)	↑80 (↑53 a ↑113)
Metadona 70 a 120 mg 1 vez al día	700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2	19	R-Metadona (activo)		
			↓21 ^ε (↓30 a ↓12)	↓18 ^ε (↓27 a ↓8)	↓11 ^ε (↓21 a ↑1)

Buenos Aires, Argentina S.
 15 de Mayo de 2018
 Lic. Leticia Lomiquez
 Lic. Leticia Lomiquez
 Lic. Leticia Lomiquez
 Lic. Leticia Lomiquez
 Lic. Leticia Lomiquez

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



↑ = Aumento; ↓ = Disminución; ↔ = Sin cambios (↑ o ↓ < 10%); ND = No pudo determinarse la interacción porque la C_{min} estaba por debajo del límite de cuantificación.

Tabla 6. Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado en presencia de amprenavir tras la administración de Agenerase.

Fármacos coadministrados y dosis	Dosis de Agenerase	n	% de cambio en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado (IC 90%)		
			C _{máx}	ABC	C _{mín}
Abacavir 300 mg 2 veces al día por 2 a 3 semanas	900 mg 2 veces al día por 2 a 3 semanas	4	↔*	↔*	↔*
Clarithromicina 500 mg 2 veces al día por 4 días	1.200 mg 2 veces al día por 4 días	12	↓10 (↓24 a ↑7)	↔	↔
Delavirdina 600 mg 2 veces al día por 10 días	600 mg 2 veces al día por 10 días	9	↓47 [†]	↓61 [†]	↓88 [†]
Etinilestradiol 0,035 mg durante 1 ciclo	1.200 mg 2 veces al día por 28 días	10	↔	↔	↑32 (↓3 a ↑79)
Indinavir 800 mg 3 veces al día por 2 semanas (en ayunas)	750 mg u 800 mg 3 veces al día por 2 semanas (en ayunas)	9	↓22*	↓38*	↓27*
Ketoconazol 400 mg en dosis única	1.200 mg en dosis única	12	↑19 (↑8 a ↑33)	↑44 (↑31 a ↑59)	NA
Lamivudina 150 mg en dosis única	600 mg en dosis única	11	↔	↔	NA
Metadona 44 a 100 mg 1 vez al día por > 30 días	1.200 mg 2 veces al día por 10 días	16	R-metadona (activo)		
			↓25 (↓32 a ↓18)	↓13 (↓21 a ↓5)	↓21 (↓32 a ↓9)
			S-metadona (inactivo)		
			↓48 (↓55 a ↓40)	↓40 (↓46 a ↓32)	↓53 (↓60 a ↓43)
Nelfinavir 750 mg 3 veces al día por 2 semanas (posprandial)	750 mg u 800 mg 3 veces al día por 2 semanas (posprandial)	6	↑12*	↑15*	↑14*
Noretindrona 1 mg durante 1 ciclo	1.200 mg 2 veces al día por 28 días	10	↔	↑18 (↑1 a ↑38)	↑45 (↑13 a ↑88)
Rifabutina 300 mg 1 vez al día por 10 días	1.200 mg 2 veces al día por 10 días	5	↑119 (↑82 a ↑164)	↑193 (↑156 a ↑235)	↑271 (↑171 a ↑409)
Rifampicina 300 mg 1 vez al día por 4 días	1.200 mg 2 veces al día por 4 días	11	↔	↔	ND
Saquinavir 800 mg 3 veces al día por 2 semanas (posprandial)	750 mg u 800 mg 3 veces al día por 2 semanas (posprandial)	7	↑21*	↓19*	↓48*
Zidovudina	600 mg	12	↑10	↑31	NA

AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
CIENCIA Y CALIDAD
C/ DR. FRANCISCO DE S. M. 20270

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



300 mg en dosis única	única dosis	(↑14 a ↑71)	(↑19 a ↑45)
-----------------------	-------------	-------------	-------------

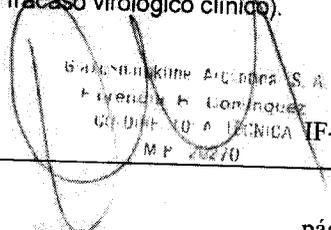
- * Comparado con los datos históricos.
- † Mediana del cambio porcentual; intervalo de confianza no informado.
- ‡ Aumento; ↓ = Disminución; ↔ = Sin cambios (↑ o ↓ <10%); NA = C_{min} no calculada en estudios con dosis únicas; ND = No pudo determinarse la interacción porque la C_{min} estaba por debajo del límite de cuantificación.

Microbiología

Mecanismo de acción: Fosamprenavir es un profármaco que es rápidamente hidrolizado a amprenavir por medio de las fosfatasa celulares del epitelio intestinal durante su absorción. Amprenavir es un inhibidor de la proteasa del HIV-1. Amprenavir se une al sitio activo de la proteasa del HIV-1 y de ese modo evita el procesamiento de los precursores de las lipoproteínas Gag y Gag-Pol, conduciendo así a la formación de partículas virales inmaduras incapaces de producir infección.

Actividad antiviral: Fosamprenavir tiene una actividad antiviral en cultivo celular escasa o nula. Se evaluó la actividad antiviral de amprenavir contra el HIV-1 IIIB en líneas celulares linfoblásticas (MT-4, CEM-CCRF, H9) infectadas de forma aguda o crónica y en linfocitos de sangre periférica en cultivo celular. La concentración efectiva 50% (CE₅₀) de amprenavir en células infectadas de forma aguda varió de 0,012 a 0,08 µM y en las infectadas crónicamente fue de 0,41 µM (1 µM = 0,50 mcg/ml). La mediana del valor CE₅₀ de amprenavir contra las cepas del HIV-1 pertenecientes a los subtipos A hasta G fue de 0,00095 µM en las células mononucleares de sangre periféricas (CMP). De manera similar, los valores de CE₅₀ de amprenavir contra las cepas del HIV-1 con tropismo por monocitos/macrófagos (subtipo B) variaron de 0,003 a 0,075 µM en los cultivos de monocitos/macrófagos. Los valores de CE₅₀ de amprenavir contra las cepas del HIV-2 cultivados en CMP fueron mayores que los de las cepas del HIV-1 y variaron de 0,003 a 0,11 µM. La actividad anti-HIV-1 de amprenavir no fue antagónica cuando se administró combinado con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) como abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, tenofovir y zidovudina; con inhibidores no-nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNIT) como delavirdina, efavirenz y nevirapina; con inhibidores de la proteasa (IP) atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir, y con el inhibidor de la fusión gp41 enfuvirtida. Estas combinaciones de fármacos no han sido estudiadas de manera apropiada en seres humanos.

Resistencia: Se seleccionaron cepas del HIV-1 con baja susceptibilidad a amprenavir en cultivo celular obtenidas de pacientes tratados con fosamprenavir. El análisis genotípico de las cepas provenientes de pacientes sin tratamiento previo que fracasaron a regímenes que contenían amprenavir mostraron mutaciones en el gen de la proteasa del HIV-1, lo cual producía sustituciones aminoacídicas principalmente en las posiciones V32I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M e I84V, así como sustituciones en los sitios de escisión del precursor de las poliproteínas Gag p7/p1 y p1/p6 y Gag-Pol. Algunas de estas mutaciones asociadas con la resistencia a amprenavir también se detectaron en cepas del HIV-1 de pacientes sin tratamiento previo tratados con TELZIR. De los 488 pacientes sin tratamiento previo antirretroviral tratados con TELZIR 1.400 mg dos veces al día o TELZIR 1.400 mg más ritonavir 200 mg una vez al día en los estudios APV30001 y APV30002, respectivamente, se le realizó una determinación genotípica a aislados de 61 de ellos (29 recibían TELZIR y 32 TELZIR/ritonavir) que presentaban fracaso virológico (ARN del HIV-1 plasmático > 1.000 copias/ml en más de 2 oportunidades o luego de la semana 12). De los 29 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo que recibieron TELZIR sin ritonavir en el estudio APV30001, cinco aislados (17%) mostraron rasgos de resistencia genotípica a amprenavir: I54L/M (n=2), I54L + L33F (n=1), V32I + I47V (n=1) y M46I + I47V (n=1). No se detectaron mutaciones relacionadas con la resistencia a amprenavir en aislados de pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales tratados con TELZIR/ritonavir durante 48 semanas en el estudio APV30002. Sin embargo, en la semana 160 se detectaron las mutaciones M46I y I50V en las cepas de 1 paciente con fracaso virológico que recibía TELZIR/ritonavir 1 vez al día (ARN del HIV-1 > 500 copias/ml). Al momento de analizar retrospectivamente las muestras conservadas mediante un ensayo ultrasensible, se determinó que el origen de las cepas mutantes resistentes provenía de la semana 84 (76 semanas previas al fracaso virológico clínico).


 Evelyn E. Lombrone
 COORDINADORA TÉCNICA
 MF 20270



Resistencia cruzada: Se han observado diversos grados de resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa del HIV-1. En la **Tabla 7** se muestra la asociación entre la respuesta virológica a las 48 semanas (nivel de ARN del HIV-1 < 400 copias/ml) y las mutaciones resistentes a IP detectadas a partir de cepas basales de HIV-1 de pacientes que habían recibido TELZIR/ritonavir 2 veces al día (n=88) o lopinavir/ritonavir 2 veces al día (n=85) en el estudio APV30003. La mayoría de los sujetos había recibido previamente 1 (47%) o 2 IP (36%), más comúnmente nelfinavir (57%) e indinavir (53%). De 102 sujetos a quienes se había realizado un fenotipo basal y recibían TELZIR/ritonavir 2 veces al día, el 54% (n=55) tuvo resistencia a al menos un IP y el 98% de ellos (n=54) tuvo resistencia a nelfinavir. De los 97 sujetos con fenotipo basal que estaban en la rama lopinavir/ritonavir, el 60% (n=58) tuvo resistencia a al menos un IP y el 97% de ellos (n=56) tuvo resistencia a nelfinavir.

Tabla 7. Respondedores durante la semana 48 del estudio según la presencia basal de mutaciones relacionadas con la resistencia a los IP*.

Mutaciones de resistencia a IP†	TELZIR/ritonavir 2 veces al día (n=88)		Lopinavir/ritonavir 2 veces al día (n=85)	
	Fracción	Porcentaje	Fracción	Porcentaje
D30N	21/22	95%	17/19	89%
N88D/S	20/22	91%	12/12	100%
L90M	16/31	52%	17/29	59%
M46I/L	11/22	50%	12/24	50%
V82A/F/T/S	2/9	22%	6/17	35%
I54V	2/11	18%	6/11	55%
I84V	1/6	17%	2/5	40%

* Como los subgrupos eran pequeños, los resultados deben ser interpretados con cautela.

† La mayoría de los pacientes tenían una mutación asociada a la resistencia > 1 IP en la línea basal.

Se evaluó la respuesta virológica en función del fenotipo basal. Los aislamientos basales tomados de pacientes con experiencia previa a IP que estaban respondiendo al tratamiento con TELZIR/ritonavir dos veces por día, manifestaron un cambio promedio en la susceptibilidad al amprenavir relativo a una cepa de tipo salvaje (de referencia estándar) de 0,7 (rango: 0,1 a 5,4; n=62), y los aislamientos basales de individuos que no respondían a la terapia presentaron un cambio promedio en la susceptibilidad de 1,9 (rango: 0,2 a 14; n=29). Como esta población de pacientes fue seleccionada, los datos no representan puntos críticos definitivos en cuanto a susceptibilidad clínica. Se necesitan datos adicionales para determinar los puntos de corte de TELZIR clínicamente significativos.

Se realizó un análisis genotípico de cepas de 15 de los 20 pacientes que habían recibido TELZIR/ritonavir 2 veces al día hasta la semana 48 y habían experimentado fracaso virológico o una replicación continua. Se detectaron las siguientes mutaciones relacionadas con la resistencia a amprenavir solo o combinado: V32I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M e I84V. También se realizó un análisis genotípico de las cepas de 4 de los 16 pacientes que continuaron recibiendo TELZIR/ritonavir 2 veces al día hasta la semana 96 y presentaron fracaso virológico. Las cepas obtenidas de 2 pacientes contenían mutaciones relacionadas con la resistencia a amprenavir: V32I, M46I e I47V en una de las cepas e I84V en la otra.

Estudios Clínicos

Adultos sin tratamiento previo

Estudio APV30001: un estudio abierto y aleatorizado, evaluó el tratamiento con TELZIR comprimidos (1.400 mg 2 veces al día) comparado con nelfinavir (1.250 mg 2 veces al día) en 249 pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales. Ambos grupos de pacientes recibieron además abacavir (300 mg 2 veces al día) y lamivudina (150 mg 2 veces al día). La edad promedio de los pacientes de este estudio fue de 37 años (rango de 17 a 70 años); 69% eran hombres, el 20% correspondían a la Clase C de los CDC (SIDA), 24% eran caucásicos, 32% de raza negra y 44% hispanicos. En la situación basal, el valor promedio del

[Handwritten signature]
 Encargada de Compras
 20270

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT

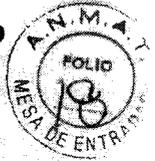


Tabla 10. Resultados del tratamiento randomizado hasta la semana 48 (APV30002).

Resultado (Rebote o discontinuación = fracaso)	TELZIR 1.400 mg 1 vez al día /ritonavir 200 mg 1 vez al día (n=322)	Nelfinavir 1.250 mg 2 veces al día (n=327)
Respondedor*	69% (58%)	68% (55%)
Fracaso virológico		
Rebote	6%	16%
Supresión nula hasta la semana 48	5%	8%
Muerte	1%	8%
Discontinúo por reacciones adversas	1%	0%
Discontinúo por otras causas†	9%	6%
	15%	10%

* Los pacientes alcanzaron y mantuvieron < 400 copias/ml confirmadas de ARN del VIH-1 (< 50 copias/ml) hasta la semana 48 (Ensayo AMPLICOR HIV-1 MONITOR de Roche, versión 1.5).

† Incluye retiro de consentimiento, pérdida de seguimiento, violaciones al protocolo, datos incompletos y otras causas.

En la **Tabla 11** se muestra la respuesta al tratamiento estratificada según la carga viral.

Tabla 11. Proporciones de respondedores hasta la semana 48 según la carga viral en la visita de selección (APV30002).

Carga viral del ARN del HIV-1 en la selección (copias/ml)	TELZIR 1.400 mg 1 vez al día/ ritonavir 200 mg 1 vez al día		Nelfinavir 1.250 mg 2 veces al día	
	<400 copias/ml	n	<400 copias/ml	n
≤ 100.000	72%	197	73%	194
> 100.000	66%	125	64%	133

A lo largo de 48 semanas de tratamiento, la mediana de los aumentos de los recuentos de células CD4+ desde la visita basal fueron 203 células/mm³ en el grupo que recibió TELZIR y 207 células/mm³ en el grupo de nelfinavir.

Adultos que ya recibieron inhibidores de la proteasa

Estudio APV30003: un estudio multicéntrico, a rótulo abierto y aleatorizado que comparó 2 regímenes de tratamiento diferentes con TELZIR más ritonavir (TELZIR comprimidos 700 mg 2 veces al día más ritonavir 100 mg 2 veces al día o TELZIR comprimidos 1.400 mg 1 vez al día más ritonavir 200 mg 1 vez al día) con lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg 2 veces al día) en 315 pacientes que habían experimentado fracaso virológico a 1 ó 2 regímenes previos con inhibidores de la proteasa.

La edad promedio de los pacientes en este estudio fue de 42 años (rango de 24 a 72 años), el 85% de los pacientes eran hombres, el 33% eran de clase C CDC, el 67% eran caucásicos, el 24% eran de raza negra y el 9% eran hispanos. En la situación basal, la mediana del recuento de células CD4+ fue 263 células/mm³ (rango: 2 a 1.171 células/mm³). La mediana del nivel plasmático de HIV-1 ARN fue 4,14 log₁₀ copias/ml (rango: 1,69 a 6,41 log₁₀ copias/ml).

Las medianas de la duración de la exposición previa a INTI fueron de 257 semanas en los pacientes tratados con TELZIR/ritonavir 2 veces al día (el 79% tenía ≥ 3 tratamientos previos con INTI) y de 210 semanas en los que recibieron lopinavir/ritonavir (el 64% tenía ≥ 3 tratamientos previos con INTI). Las medianas de la duración de la exposición previa a inhibidores de la proteasa fueron de 149 semanas en los pacientes tratados con TELZIR/ritonavir 2 veces al día (el 49% había recibido ≥ 2 tratamientos previos con IP) y de 130 semanas en los tratados con lopinavir/ritonavir (el 40% había recibido ≥ 2 tratamientos previos con IP).

Las variaciones temporales promedio del ARN del HIV-1 plasmático desde el estado basal (AAUCMB – average area under the curve minus baseline: Media del área bajo la curva menos



el estado basal) fueron a las 48 semanas (criterio de valoración sobre el cual se basaba la potencia del estudio) de $-1,4 \log_{10}$ copias/ml para el grupo con TELZIR/ritonavir 2 veces al día y de $-1,67 \log_{10}$ copias/ml para el grupo con lopinavir/ritonavir.

El porcentaje de pacientes que alcanzaron y mantuvieron < 400 copias/ml confirmadas de ARN del HIV-1 (criterio de valoración de eficacia secundario) fue del 58% con TELZIR/ritonavir 2 veces al día y del 61% con lopinavir/ritonavir (IC 95% para la diferencia: -16,6; 10,1). El porcentaje de pacientes con < 50 copias/ml de ARN del HIV-1 fue del 46% y 50% con TELZIR/ritonavir 2 veces al día y con lopinavir/ritonavir, respectivamente (IC 95% para la diferencia: -18,3; 8,9). El porcentaje de pacientes que tuvieron fracaso virológico fue del 29% con TELZIR/ritonavir 2 veces al día y del 27% con lopinavir/ritonavir.

La frecuencia de discontinuación debida a eventos adversos u otras causas y muertes fue similar entre las ramas de tratamiento.

A las 48 semanas de tratamiento, la mediana de los aumentos del recuento de células CD4+ desde la situación basal fue de 81 células/mm³ para el grupo de TELZIR/ritonavir dos veces por día, y 91 células/mm³ para el de lopinavir/ritonavir.

Este estudio no fue lo suficientemente grande como para llegar a la conclusión definitiva que TELZIR/ritonavir y lopinavir/ritonavir sean clínicamente equivalentes.

No se recomienda la administración de TELZIR más ritonavir 1 vez al día en pacientes que ya recibieron inhibidores de la proteasa. A las 48 semanas, el 50% y 37% de los pacientes que habían recibido TELZIR 1.400 mg más ritonavir 200 mg 1 vez al día tuvieron niveles plasmáticos de ARN del HIV-1 < 400 copias/ml y < 50 copias/ml, respectivamente.

Estudios en pacientes pediátricos

Se llevaron a cabo tres estudios a rótulo abierto en pacientes pediátricos de entre al menos 4 semanas a 18 años de edad. En un estudio (APV29005), se evaluaron regímenes de posología de dos veces al día (TELZIR con o sin ritonavir) en combinación con otros agentes antirretrovirales en pacientes pediátricos con edades de 2 a 18 años. En un segundo estudio (APV20002), se evaluaron regímenes posológicos de dos veces al día (TELZIR con ritonavir) en combinación con otros agentes antirretrovirales en pacientes pediátricos con edades de al menos 4 semanas a menos de 2 años. Un tercer estudio (APV20003) evaluó una dosis diaria de TELZIR junto con ritonavir; los datos farmacocinéticos de este estudio no respaldan un régimen posológico de una vez al día en cualquier población de pacientes pediátricos.

APV29005: TELZIR: Veinte sujetos pediátricos (18 sin tratamiento previo y 2 con tratamiento previo) recibieron TELZIR suspensión oral sin ritonavir dos veces al día. En la semana 24, el 65% (13/20) logró ARN de HIV-1 inferior a 400 copias por ml, y la mediana del aumento desde el nivel basal en el recuento de células CD4+ fue de 350 células por mm³.

TELZIR más ritonavir: Cuarenta y nueve pacientes pediátricos sin tratamiento previo con inhibidores de la proteasa y 40 con tratamiento previo con inhibidores de la proteasa fueron tratados con TELZIR suspensión oral o comprimidos con ritonavir dos veces al día. En la semana 24, el 71% de los pacientes pediátricos sin tratamiento previo de inhibidor de la proteasa (35/49) y el 55% de los pacientes pediátricos tratados previamente con inhibidor de la proteasa (22/40) lograron ARN de HIV-1 inferior a 400 copias por ml; la mediana del aumento desde el inicio en los recuentos de CD4+ fue de 184 células por mm³ y 150 células por mm³ en los sujetos sin tratamiento previo y experimentados, respectivamente.

APV20002: Cincuenta y cuatro pacientes pediátricos (49 sin tratamiento previo de inhibidor de la proteasa y 5 con tratamiento previo con inhibidor de la proteasa) fueron tratados con TELZIR suspensión oral con ritonavir dos veces al día. En la semana 24, el 72% de los pacientes alcanzaron un nivel de ARN de HIV-1 inferior a 400 copias por ml. La mediana de los aumentos desde el inicio en los recuentos de CD4+ fue de 400 células por mm³ en pacientes de por lo menos 4 semanas a menos de 6 meses de edad y 278 células por mm³ en pacientes con edades entre 6 meses a 2 años.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Información general de administración

TELZIR comprimidos puede tomarse con o sin alimentos. Los pacientes pediátricos deben tomar TELZIR suspensión oral con alimentos (Ver PROPIEDADES)

Administración de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
 Dirección de Inspección y Control de Medicamentos
 SUB-DIRECCIÓN TÉCNICA

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética. Si el paciente vomita dentro de los 30 minutos de haber tomado la dosis, deberá administrarse una nueva dosis de TELZIR suspensión oral. No se recomienda utilizar TELZIR conjuntamente con ritonavir en dosis superiores a las recomendadas debido a que aumentan el riesgo de elevación de transaminasas (Ver **SOBREDOSIFICACIÓN**).

El médico que prescribe el uso combinado de TELZIR y ritonavir debe consultar la información de prescripción completa de ritonavir.

Adultos

Adultos sin tratamiento previo

- TELZIR 1.400 mg dos veces al día (sin ritonavir).
 - TELZIR 1.400 mg una vez al día más ritonavir 200 mg una vez al día.
 - TELZIR 1.400 mg una vez al día más ritonavir 100 mg una vez al día.
- La dosificación de TELZIR 1.400 mg una vez al día está sustentada por datos farmacocinéticos (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética**).
- TELZIR 700 mg dos veces al día más ritonavir 100 mg dos veces al día.
- La dosificación de TELZIR 700 mg dos veces al día más ritonavir 100 mg dos veces al día está sustentada por los datos de farmacocinética y seguridad (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética**).

Adultos que recibieron tratamiento con inhibidores de la proteasa

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

Pacientes pediátricos (de al menos 4 semanas a 18 años):

La dosis recomendada de TELZIR en pacientes de al menos 4 semanas a 18 años de edad debe ser calculada según el peso corporal (kg) y no debe exceder la dosis recomendada para el adulto (Tabla 12).

Tabla 12. Regímenes posológicos dos veces al día por peso para pacientes pediátricos sin tratamiento previo con inhibidor de la proteasa (de 4 semanas de edad o mayores) y para pacientes pediátricos tratados con inhibidor de la proteasa (de 6 meses de edad o mayores) tratados con TELZIR Suspensión oral con ritonavir concomitante.

Peso	Régimen posológico dos veces al día
< 11 kg	TELZIR 45 mg/kg más ritonavir 7 mg/kg ^a
11 kg - < 15 kg	TELZIR 30 mg/kg más ritonavir 3 mg/kg ^a
15 kg - < 20 kg	TELZIR 23 mg/kg más ritonavir 3 mg/kg ^a
≥ 20 kg	TELZIR 18 mg/kg más ritonavir 3 mg/kg ^a

^aCuando se administra con ritonavir, no exceder las dosis de adulto de TELZIR 700 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día.

En forma alternativa, los niños de 2 años de edad y mayores sin tratamiento previo con inhibidor de la proteasa pueden ser tratados con TELZIR (sin ritonavir) 30 mg/kg dos veces al día.

TELZIR sólo debe administrarse a lactantes nacidos a las 38 semanas de gestación o más y quienes hayan alcanzado una edad post natal de 28 días.

Los datos farmacocinéticos y clínicos para pacientes pediátricos:

- No respaldan la posología de TELZIR una vez al día solo o en combinación con ritonavir (Ver **Estudios Clínicos**).
- No respaldan la administración de TELZIR solo o en combinación con ritonavir para niños menores de 6 meses de edad tratados previamente con inhibidor de la proteasa (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética**).
- No respaldan la posología de TELZIR dos veces al día sin ritonavir en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética**).

Otras consideraciones posológicas

- En pacientes pediátricos que pesen al menos 47 kg puede utilizarse el régimen para adultos de TELZIR comprimidos 1.400 mg dos veces al día sin ritonavir.

(Handwritten signature)
 Dirección de Control de Calidad
 Gerencia de Control de Calidad
 Gerencia de Control de Calidad
 Gerencia de Control de Calidad

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



- TELZIR comprimidos puede utilizarse junto con ritonavir para pacientes pediátricos que pesen al menos 39 kg, las cápsulas de ritonavir se pueden utilizar en pacientes que pesan al menos 33 kg.

Pacientes con insuficiencia hepática

(Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**).

Insuficiencia hepática leve (puntaje Child-Pugh de 5 a 6): TELZIR debe utilizarse con precaución en dosis reducidas de 700 mg dos veces al día sin ritonavir (en pacientes sin tratamiento previo) o 700 mg dos veces al día más ritonavir 100 mg una vez al día (tanto en pacientes sin tratamiento previo como en aquellos que ya utilizaron IP).

Insuficiencia hepática moderada (puntaje Child-Pugh de 7 a 9): TELZIR debe utilizarse con precaución en dosis reducidas de 700 mg dos veces al día sin ritonavir (en pacientes sin tratamiento previo) o 450 mg dos veces al día más ritonavir 100 mg una vez al día (tanto en pacientes sin tratamiento previo como en aquellos que ya utilizaron IP).

Insuficiencia hepática severa (puntaje Child-Pugh de 10 a 15): TELZIR debe utilizarse con precaución en dosis reducidas de 350 mg dos veces al día sin ritonavir (en pacientes sin tratamiento previo) o 300 mg dos veces al día más ritonavir 100 mg una vez al día (tanto en pacientes sin tratamiento previo como en aquellos que ya utilizaron IP).

No hay datos para respaldar las recomendaciones de dosificación en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

CONTRAINDICACIONES

TELZIR está contraindicado:

- En pacientes con antecedentes comprobados de hipersensibilidad clínicamente significativa (por ej.: Síndrome de Stevens-Johnson) a cualquiera de los componentes del producto o a amprenavir.
- Cuando se administra concomitantemente con fármacos cuya depuración depende en gran medida del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y cuyas concentraciones plasmáticas aumentadas se asocian con eventos serios y/o potencialmente mortales (**Tabla 13**).

Tabla 13. Fármacos contraindicados con TELZIR (la información en la tabla aplica a TELZIR® con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario).

Clase de fármaco/ Nombre de la droga	Comentario clínico
Antagonistas de receptores α_1 adrenérgicos: Alfuzosina	Las concentraciones potencialmente aumentadas de alfuzosina pueden resultar en hipotensión.
Antiarrítmicos: Flecainida, propafenona	Reacciones POTENCIALMENTE serias y/o fatales como arritmias cardíacas secundarias por aumentos en las concentraciones plasmáticas de antiarrítmicos si TELZIR se prescribe combinado con ritonavir .
Antimicobacterianos: Rifampicina*	Puede conducir a pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a TELZIR o a la clase de inhibidores de la proteasa.
Antipsicóticos: Lurasidona	POTENCIALES reacciones serias y/o de riesgo de vida si TELZIR se coadministra con ritonavir .
Antipsicóticos: Pimozida	POTENCIALES reacciones serias y/o de riesgo de vida como arritmias cardíacas.
Derivados del ergot: Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Reacciones POTENCIALMENTE serias y/o fatales como toxicidad aguda por ergot, caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
Agentes procinéticos GI: Cisapride	Reacciones POTENCIALMENTE serias y/o fatales como arritmias cardíacas.
Productos herbales: Hipérico/ hierba de San Juan	Puede conducir a pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a TELZIR o a la clase de inhibidores de

Shaxuninkun Argentina S.A.
 Dirección: Dominguez
 CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
 M.P. 20270

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



(<i>Hypericum perforatum</i>)	la proteasa.
Inhibidores de la HMG CoA-reductasa: Lovastatina, simvastatina	Reacciones POTENCIALMENTE serias como riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis.
Inhibidores no nucleosídicos de la Transcriptasa reversa: Delavirdina*	Puede conducir a pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a delavirdina.
Inhibidores PDE5: Sildenafil (para tratamiento de hipertensión pulmonar arterial)	No se ha establecido una dosis segura y efectiva cuando se utiliza TELZIR. Existe un potencial incrementado para eventos adversos asociados a sildenafil (los cuales incluyen perturbaciones visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope).
Sedantes/hipnóticos: Midazolam, triazolam	Reacciones POTENCIALMENTE serias y/o fatales como sedación prolongada o excesiva o depresión respiratoria.

*Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética: Tablas 3, 4, 5 ó 6** para la magnitud de la interacción.

- Cuando se administra concomitantemente con ritonavir en pacientes que reciben antiarrítmicos como flecainida y propafenona. En caso de administrar TELZIR junto con ritonavir deben considerarse las contraindicaciones adicionales en la información de prescripción completa de ritonavir.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de reacciones adversas serias debido a interacciones con otros fármacos

El inicio de tratamiento con TELZIR/ritonavir, un inhibidor del CYP3A, en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por CYP3A o el inicio de medicamentos metabolizados por CYP3A en pacientes que están tomando TELZIR/ritonavir, puede incrementar la concentración plasmática de medicamentos metabolizados por CYP3A. El inicio de tratamiento con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A puede incrementar o disminuir las concentraciones de TELZIR/ritonavir, respectivamente. Las interacciones pueden llevar a:

- Reacciones adversas clínicamente significativas, potencialmente llevando a eventos adversos severos, potencialmente fatales o fatales, debido a mayores exposiciones de medicamentos concomitantes.
- Reacciones adversas clínicamente significativas debidas a mayores exposiciones a TELZIR/ritonavir.
- Pérdida del efecto terapéutico de TELZIR/ritonavir y posible desarrollo de resistencia.

Ver la **Tabla 14** para la prevención o el manejo de estas interacciones medicamentosas significativas conocidas o potenciales, incluyendo recomendaciones posológicas (Ver **CONTRAINDICACIONES e Interacciones medicamentosas**). Considere las interacciones medicamentosas potenciales antes y durante el tratamiento con TELZIR/ritonavir. Revea los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con TELZIR/ritonavir, y monitoree las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes (Ver **CONTRAINDICACIONES e Interacciones medicamentosas**).

Reacciones cutáneas

Se han observado reacciones cutáneas severas y potencialmente mortales, incluyendo un caso de síndrome de Stevens-Johnson entre 700 pacientes tratados con TELZIR en estudios clínicos. El tratamiento con TELZIR debe suspenderse ante la aparición de erupciones cutáneas severas o potencialmente fatales o erupciones cutáneas moderadas acompañadas de síntomas sistémicos (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Alergia a las sulfas

TELZIR debe utilizarse con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfonamidas. Fosamprenavir contiene un grupo sulfonamida. Se desconoce la posibilidad de sensibilidad cruzada entre fármacos de la clase sulfonamida y fosamprenavir. En un estudio clínico de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Fotocopia H. Comisioñez
COPIA DEL FOLIO A TRAVÉS DE
MAY 2021/10

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



TELZIR utilizado como único inhibidor de la proteasa se observó erupción cutánea en 2 de 10 pacientes (20%) con antecedentes de alergia a sulfonamidas comparado con 42 de 126 pacientes (33%) que no tenían ese antecedente. En 2 estudios clínicos con TELZIR más ritonavir en bajas dosis se observó erupción cutánea en 8 de 50 pacientes (16%) con antecedentes de alergia a sulfonamidas comparado con 50 de 412 pacientes (12%) sin tal antecedente.

Hepatotoxicidad

Se desaconseja el uso de TELZIR con ritonavir en dosis mayores a las recomendadas, ya que puede ocasionar aumento de transaminasas (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, SOBREDOSIFICACIÓN**). Los pacientes con hepatitis B o C subyacente o aumentos importantes de transaminasas previo al tratamiento pueden estar en mayor riesgo de desarrollar o empeorar un aumento de transaminasas. Antes de comenzar un tratamiento con TELZIR deben realizarse las pruebas de laboratorio pertinentes y durante el tratamiento los pacientes deben ser controlados atentamente.

Diabetes/Hiperglucemia

Durante la fase de vigilancia post-comercialización se ha descrito inicio de diabetes mellitus o exacerbación de diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia en pacientes infectados por HIV-1 que reciben inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron ya sea iniciación o bien ajustes de la dosis de insulina o agentes hipoglucemiantes orales para tratar estos eventos. Algunos casos desarrollaron cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que interrumpieron el tratamiento con inhibidores de la proteasa, la hiperglucemia persistió en algunos casos. No ha podido estimarse la frecuencia ni establecerse una relación causal entre el tratamiento con inhibidores de la proteasa y estos eventos debido a que los mismos fueron reportados voluntariamente durante la práctica clínica.

Síndrome de reconstitución inmune

Se ha informado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo TELZIR. Durante la fase inicial de tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes con un sistema inmune competente pueden desarrollar una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas insidiosas o subyacentes [tales como infecciones por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) o tuberculosis] que pueden requerir exámenes y tratamientos adicionales. También se ha informado que se produjeron trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, poliomiocitis, y síndrome de Guillain Barré), en el contexto de reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo al inicio es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Aumento de la grasa corporal

En pacientes que reciben inhibidores de proteasa, incluyendo TELZIR, se ha observado un aumento de la grasa corporal. En la actualidad se desconoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. No se ha establecido una relación causal.

Elevación de los niveles lipídicos

El tratamiento con TELZIR más ritonavir ha ocasionado aumentos de la trigliceridemia y colesterolemia (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Antes de iniciar un tratamiento con TELZIR debe realizarse la determinación de triglicéridos y colesterol, y luego periódicamente durante el tratamiento. Los trastornos lipídicos deben manejarse clínicamente de manera apropiada (Ver **Interacciones medicamentosas**).

Anemia hemolítica

Se ha informado un caso de anemia hemolítica en un paciente tratado con amprenavir.

Pacientes con hemofilia

Se ha informado la aparición de hemorragias espontáneas en pacientes con hemofilia A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se requirió el uso adicional de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Florencia, Comodoro Rivadavia
 COORDINACIÓN TÉCNICA

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



factor VIII. El tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o fue reanudado en muchos de estos casos informados. No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con inhibidores de la proteasa y tales episodios.

Nefrolitiasis

Se han reportado casos de nefrolitiasis durante la vigilancia post-comercialización en pacientes infectados con HIV tratados con TELZIR. No se pudo estimar la frecuencia debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente durante la práctica clínica. Si ocurren signos o síntomas de nefrolitiasis, se debe considerar la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Resistencia/Resistencia cruzada

Dado que el potencial de resistencia cruzada del HIV entre inhibidores de la proteasa no ha sido completamente estudiado, se desconoce el efecto que TELZIR pueda tener sobre la actividad de los inhibidores de la proteasa administrados con posterioridad. TELZIR ha sido estudiado en pacientes que fracasaron al tratamiento previo con inhibidores de la proteasa (Ver **Estudios Clínicos - Adultos que ya recibieron inhibidores de la proteasa**).

Interacciones medicamentosas

(Ver además **CONTRAINDICACIONES, PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética**).

En caso de utilizar combinaciones de TELZIR y ritonavir, véase la información de prescripción completa de ritonavir.

Inhibidores e inductores del citocromo P450:

El metabolito activo de fosamprenavir, amprenavir, es un inhibidor del metabolismo del CYP3A4 y por lo tanto no debe administrarse concomitantemente con medicamentos de margen terapéutico estrecho que sean sustratos del CYP3A4. Los datos disponibles sugieren además que amprenavir induce el CYP3A4.

Amprenavir es metabolizado por el CYP3A4. La administración conjunta de TELZIR y fármacos inductores del CYP3A4, como la rifampicina, puede reducir las concentraciones de amprenavir y disminuir su efecto terapéutico. La administración simultánea de TELZIR con fármacos que inhiben al CYP3A4 puede incrementar las concentraciones de amprenavir y aumentar la incidencia de efectos adversos.

La posibilidad de producirse interacciones medicamentosas con TELZIR cambia si TELZIR se administra junto con un potente inhibidor del CYP3A4 como ritonavir. La magnitud de las interacciones medicamentosas mediadas por el CYP3A4 (efecto sobre amprenavir o efecto sobre el fármaco coadministrado) puede modificarse si TELZIR se administra junto con ritonavir. Debido a que ritonavir inhibe al CYP2D6, es posible que ocurran interacciones medicamentosas clínicamente significativas con los fármacos metabolizados por el CYP2D6 cuando se co-administran con TELZIR más ritonavir.

Existen otros agentes que pueden ocasionar interacciones medicamentosas serias y/o potencialmente fatales (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Fármacos que no deben administrarse simultáneamente con TELZIR

Ver **CONTRAINDICACIONES**.

Interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente significativas

En la **Tabla 14** se observa una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente clínicamente significativas. La información de la tabla corresponde a TELZIR con o sin ritonavir, a menos que se indique lo contrario.

Tabla 14. Interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente significativas.

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de amprenavir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
--	--	--------------------

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Florencia H. Domínguez
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Agentes antivirales -HIV/VHC		
Inhibidor de la proteasa HCV: Boceprevir	TELZIR: ↓ Amprenavir (predicha) ↔ o ↓ Boceprevir (predicha) TELZIR/ritonavir: ↓ Amprenavir (predicha) ↓ Boceprevir (predicha)	La coadministración de TELZIR o TELZIR/ritonavir y boceprevir no se recomienda.
Inhibidor de la proteasa de HSV: Simeprevir	TELZIR: ↔ Amprenavir (predicha) ↑ o ↓ Simeprevir (predicha) TELZIR/ritonavir: ↔ Amprenavir (predicha) ↑ Simeprevir (predicha)	La coadministración de TELZIR o TELZIR/ritonavir y simeprevir no se recomienda.
Inhibidor de la proteasa HCV: Paritaprevir (coformulado con ritonavir y ombitasvir y coadministrado con dasabuvir)	TELZIR: ↑ Amprenavir (predicha) ↑ o ↔ Paritaprevir (predicha) TELZIR / ritonavir: ↑ or ↔ Amprenavir (predicha) ↑ Paritaprevir (predicha)	No se han establecido dosis apropiadas de las combinaciones en relación a la seguridad y eficacia. TELZIR 1.400 mg una vez al día puede ser considerado cuando se coadministra con paritaprevir/ ritonavir/ ombitasvir/ dasabuvir. No se recomienda la coadministración de TELZIR /ritonavir y paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/ dasabuvir
Inhibidor no-nucleosídico de la transcriptasa inversa: Efavirenz*	TELZIR: ↓ Amprenavir TELZIR/ritonavir: ↓ Amprenavir	Para NNRTI contraindicados (delavirdina) ver CONTRAINDICACIONES. No se han establecido las dosis adecuadas de las combinaciones de acuerdo a su seguridad y eficacia. Se recomienda añadir otros 100 mg/día (total: 300 mg) de ritonavir si se administra efavirenz una vez al día junto con TELZIR/ritonavir. No se requiere modificar la dosis de ritonavir cuando efavirenz se administra con TELZIR más ritonavir dos veces al día.
Inhibidor no-nucleosídico de la transcriptasa inversa: Nevirapina*	TELZIR: ↓ Amprenavir ↑ Nevirapina TELZIR/ritonavir: ↓ Amprenavir ↑ Nevirapina	Para NNRTI contraindicados (delavirdina) ver CONTRAINDICACIONES. No se recomienda la coadministración de nevirapina y TELZIR sin ritonavir. No se requiere ajustar la dosis

GOBIERNO DE ARGENTINA S.A.
 Florencia R. Cominquez
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 N° P 202/0

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



		<p>cuando nevirapina se administra junto con TELZIR/ritonavir dos veces al día.</p> <p>No se ha estudiado el tratamiento combinado de nevirapina con el régimen de TELZIR/ritonavir una vez al día.</p>
<p>Inhibidor de la proteasa del HIV: Atazanavir*</p>	<p>TELZIR: No se ha evaluado la interacción.</p> <p>TELZIR/ritonavir: ↓Atazanavir ↔Amprenavir</p>	<p>No se han establecido las dosis adecuadas de las combinaciones en cuanto a seguridad y eficacia.</p>
<p>Inhibidor de la proteasa del HIV: Indinavir*, nelfinavir*</p>	<p>TELZIR: ↑Amprenavir</p> <p>No se ha establecido adecuadamente el efecto sobre indinavir y nelfinavir.</p> <p>TELZIR/ritonavir: No se ha evaluado la interacción.</p>	<p>No se han establecido las dosis adecuadas de las combinaciones en cuanto a seguridad y eficacia.</p>
<p>Inhibidor de la proteasa del HIV: Lopinavir/ritonavir*</p>	<p>↓Amprenavir ↓Lopinavir</p>	<p>Se ha observado un mayor porcentaje de eventos adversos. No se han establecido las dosis adecuadas de las combinaciones en cuanto a seguridad y eficacia.</p>
<p>Inhibidor de la proteasa del HIV: Saquinavir*</p>	<p>TELZIR: ↓Amprenavir</p> <p>No se ha establecido adecuadamente el efecto sobre saquinavir.</p> <p>TELZIR/ritonavir: No se ha evaluado la interacción.</p>	<p>No se han establecido las dosis adecuadas de las combinaciones en cuanto a seguridad y eficacia.</p>
<p>Inhibidor de la integrasa del HIV: Raltegravir*</p>	<p>TELZIR: ↓Amprenavir ↓Raltegravir</p> <p>TELZIR/ritonavir: ↓Amprenavir ↓Raltegravir</p>	<p>No se han establecido las dosis adecuadas de las combinaciones en cuanto a seguridad y eficacia</p>
<p>Inhibidor de la integrasa del HIV: Dolutegravir*</p>	<p>TELZIR/ritonavir: ↓Dolutegravir</p>	<p>La dosis recomendada de dolutegravir es 50 mg dos veces al día cuando se administra con</p>

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Florencia de la Cruz, Buenos Aires
 UU-DIRECCIÓN TÉCNICA
 M.P. 20270

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



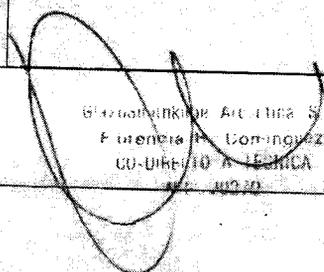
		<p>TELZIR/ritonavir.</p> <p>Usar una combinación alternativa cuando sea posible en pacientes con resistencia conocida o sospechada a los inhibidores de la integrasa.</p>
<p>Antagonista del co-receptor CCR5 HIV: Maraviroc*</p>	<p>TELZIR®/ritonavir: ↓ Amprenavir ↑ Maraviroc</p>	<p>No se requiere ajuste de dosis para TELZIR/ritonavir. La dosis recomendada de maraviroc es de 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con TELZIR/ritonavir. TELZIR debe administrarse con ritonavir cuando se coadministren con maraviroc</p>
Otros agentes		
<p>Antiarrítmicos: Amiodarona, lidocaina (sistémica) y quinidina</p>	<p>↑ Antiarrítmicos</p>	<p>Para antiarrítmicos contraindicados (flecainida, propafenona) ver CONTRAINDICACIONES. Utilizar con precaución. La exposición prolongada puede asociarse a reacciones potencialmente fatales como las arritmias cardíacas. Según su disponibilidad, se recomienda vigilar las concentraciones terapéuticas de los antiarrítmicos.</p>
<p>Anticoagulante: Warfarina</p>		<p>Pueden afectarse los niveles de warfarina. Se recomienda controlar el valor de la RIN (razón internacional normalizada).</p>
<p>Anticonvulsivantes: Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína</p>	<p>TELZIR ↓ Amprenavir</p>	<p>Utilizar con precaución. TELZIR puede ser menos efectivo al reducirse las concentraciones plasmáticas de amprenavir en pacientes que toman estos agentes concomitantemente.</p>
<p>Fenitoína*</p>	<p>TELZIR®/ritonavir: ↑ Amprenavir ↓ Fenitoína</p>	<p>Se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína y aumentar la dosis de fenitoína cuando sea apropiado. No se recomienda cambios en la dosis de TELZIR/ritonavir.</p>
<p>Antidepresivos: Paroxetina, trazodona</p>	<p>↓ Paroxetina</p>	<p>Cualquier ajuste de dosis de paroxetina debe ser guiado por el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).</p> <p>Luego de la coadministración de trazodona y ritonavir se han</p>

Giladomina Argentina S.A.
 Florencia F. Dominguez
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M 20270

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



	↑Trazodona	observado eventos adversos como náuseas, mareos, hipotensión y síncope. Si trazodona es administrada con un inhibidor del CYP3A4 como TELZIR, la combinación debe realizarse con precaución y debe considerarse disminuir la dosis de trazodona.
Antimicóticos: Ketoconazol*, itraconazol	↑Ketoconazol ↑itraconazol	Intensificar el control de eventos adversos. TELZIR: Puede ser necesaria la reducción de dosis de ketoconazol e itraconazol en pacientes que reciben más de 400 mg diarios de cualquiera de ellos. TELZIR/ritonavir: No se recomiendan altas dosis de ketoconazol o itraconazol (> 200 mg/día).
Anti-gota: Colchicina	↑Colchicina	No debe administrarse colchicina con TELZIR/ritonavir en pacientes con insuficiencia renal o hepática. TELZIR/ritonavir y coadministración de colchicina: Tratamiento de ataques de gota: 0,6 mg (1 comprimido) por 1 dosis, seguido de 0,3 mg (1/2 comprimido) 1 hora después. La dosis no debe repetirse antes de 3 días. Profilaxis de ataques de gota: Si el régimen original fue de 0,6 mg 2 veces al día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg 1 vez al día. Si el régimen original fue de 0,6 mg 1 vez al día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg una vez cada día por medio. Tratamiento de la fiebre familiar Mediterránea (FMF): Dosis máxima diaria 0,6 mg (puede ser administrada como 0,3 mg 2 veces al día). TELZIR y coadministración


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Florencia M. Domínguez
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 011-4320-4000

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



		<p>de colchicina:</p> <p>Tratamiento de ataques de gota: 1,2 mg (2 comprimidos) por 1 dosis. La dosis no debe repetirse antes de 3 días.</p> <p>Profilaxis de ataques de gota: Si el régimen original -fue de 0,6 mg 2 veces al día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg 2 veces al día o 0,6 mg 1 vez al día. Si el régimen original fue de 0,6 mg 1 vez al día, el régimen debe ajustarse a 0,3 mg 1 vez al día.</p> <p>Tratamiento de FMF: Dosis diaria máxima 1,2 mg (puede administrarse como 0,6 mg 2 veces al día).</p>
<p>Antimicobacterianos: Rifabutina*</p>	<p>↑Rifabutina y metabolitos de la rifabutina</p>	<p>Para antimicobacterianos contraindicados (rifampicina) ver CONTRAINDICACIONES.</p> <p>Debe llevarse a cabo un recuento sanguíneo completo semanalmente según criterio clínico para monitorear la neutropenia.</p> <p>TELZIR: Se requiere reducir la dosis de rifabutina al menos a la mitad de la dosis recomendada.</p> <p>TELZIR/ritonavir: Se recomienda reducir la dosis de rifabutina al menos un 75% de la dosis habitual de 300 mg/día (una dosis máxima de 150 mg día por medio o 3 veces por semana).</p>
<p>Antipsicóticos Quetiapina</p>	<p>TELZIR/ritonavir: ↑Quetiapina</p>	<p>Para antipsicóticos contraindicados (lurasidona, pimozida) ver CONTRAINDICACIONES.</p> <p><u>Inicio de TELZIR con ritonavir en pacientes que toman quetiapina:</u> Considere una terapia antirretroviral alternativa para evitar incrementar la exposición a quetiapina. Si es necesaria la coadministración, reducir la dosis de quetiapina a</p>

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Francisco P. Lomiquuez
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.P. 20270

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



Lurasidona	↑Lurasidona	<p>1/6 de la dosis actual y monitoree las reacciones adversas asociadas a quetiapina. Refiérase a la información para prescribir de quetiapina para recomendaciones acerca del monitoreo de reacciones adversas.</p> <p><u>Inicio de quetiapina en paciente que toman TELZIR con ritonavir:</u> Refiérase a la información para prescribir de quetiapina para dosis inicial y titulación de quetiapina.</p> <p>TELZIR: Si la coadministración es necesaria, reducir la dosis de lurasidona. Referirse al prospecto de lurasidona para el uso concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4.</p> <p>TELZIR/ritonavir: El uso de lurasidona está contraindicado.</p>
Benzodiacepinas: Alprazolam, clorazepato, diazepam, flurazepam	↑Benzodiacepinas	<p>Para sedantes/ hipnóticos contraindicados (midazolam, triazolam) ver CONTRAINDICACIONES. Se desconoce su relevancia clínica. Puede ser necesario disminuir la dosis de la benzodiacepina.</p>
Bloqueantes de canales de calcio: Diltiazem, felodipina, nifedipina, nicardipina, nimodipina, verapamilo, amlodipina, nisoldipina, isradipina	↑Bloqueantes de canales de calcio	Utilizar con precaución. Se recomienda monitorear clínicamente a los pacientes.
Corticosteroides: Dexametasona	↓Amprenavir	Utilizar con precaución. TELZIR puede ser menos efectivo al reducirse las concentraciones plasmáticas de amprenavir.
Antagonistas del receptor de endotelina: Bosentan	↑Bosentan	<p><u>Coadministración de bosentan en pacientes tratados con TELZIR:</u> En pacientes que han estado recibiendo TELZIR por al menos 10 días, iniciar bosentan 62,5 mg 1 vez al día o cada día por medio de</p>

Fernando R. Domínguez

 DIRECTOR DE TECNOLOGÍA

 M.F. 20210

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



		<p>acuerdo a la tolerabilidad individual.</p> <p><u>Coadministración de TELZIR en pacientes tratados con bosentan:</u> Suspender el uso de bosentan al menos 36 horas antes del inicio con TELZIR. Después de al menos 10 días luego de iniciar el tratamiento con TELZIR, reiniciar bosentan 62,5 mg 1 vez al día o cada día por medio de acuerdo a la tolerabilidad individual.</p>
<p>Antagonistas del receptor H₂ de histamina: Cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina*</p>	<p>TELZIR: ↓ Amprenavir</p> <p>TELZIR/ritonavir: No se ha evaluado la interacción</p>	<p>Utilizar con precaución. TELZIR puede ser menos efectivo al reducirse las concentraciones plasmáticas de amprenavir.</p>
<p>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Atorvastatina*</p>	<p>↑ Atorvastatina</p>	<p>Para inhibidores de HMG-CoA reductasa contraindicados (lovastatina, simvastatina) ver CONTRAINDICACIONES. Titular la dosis de atorvastatina cuidadosamente y utilizar la dosis más baja necesaria. No exceder 20 mg/día de atorvastatina.</p>
<p>Inmunosupresores: Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus</p>	<p>↑ Inmunosupresores</p>	<p>Se recomienda la vigilancia de los niveles terapéuticos de los inmunosupresores.</p>
<p>Agonistas beta inhalatorios: Salmeterol</p>	<p>↑ Salmeterol</p>	<p>No se recomienda la administración conjunta de salmeterol con TELZIR. La combinación puede resultar en un riesgo incrementado de eventos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol, incluyendo prolongación del segmento QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.</p>
<p>Esteroides inhalatorios/nasales: Fluticasona</p>	<p>TELZIR: ↑ Fluticasona</p> <p>TELZIR/ritonavir: ↑ Fluticasona</p>	<p>Utilizar con precaución. Considerar alternativas a la fluticasona, especialmente si se utiliza a largo plazo.</p> <p>Puede causar disminución significativa de los niveles séricos de cortisol. En la fase post-comercialización se han informado efectos sistémicos</p>

Dra. Mariana López 4 quina S.S.
 Dra. Mariana H. González
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 202/0

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



		<p>por corticosteroides, incluso síndrome de Cushing y supresión adrenal, en pacientes tratados con ritonavir y propionato de fluticasona administrado por vía inhalatoria o intranasal. No se recomienda la coadministración de fluticasona y TELZIR/ritonavir a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de efectos secundarios al uso de corticosteroides sistémicos.</p>
<p>Analgésicos narcóticos: Metadona</p>	<p>↓Metadona</p>	<p>Los datos sugieren que la interacción no es clínicamente relevante; sin embargo, los pacientes deben ser monitoreados por síntomas de retiro del narcótico.</p>
<p>Anticonceptivos orales: Etinilestradiol/noretindrona*</p>	<p>TELZIR sin ritonavir: ↓Amprenavir ↓Etinilestradiol</p> <p>TELZIR/ritonavir: ↓Etinilestradiol</p>	<p>Se recomienda utilizar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales. Puede ocasionar pérdida de la respuesta virológica*</p> <p>Mayor riesgo de elevación de transaminasas. No se dispone de datos sobre el uso de TELZIR/ritonavir simultáneamente con otros tratamientos hormonales tales como la terapia de reemplazo hormonal (TRH) para mujeres posmenopáusicas.</p>
<p>Inhibidores de la PDE5: Sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>↑Sildenafil ↑Tadalafil ↑Vardenafil</p>	<p>Para inhibidores de PDE5 contraindicados [sildenafil (REVATIO)] ver CONTRAINDICACIONES. Puede incrementar los eventos adversos asociados a los inhibidores de la PDE5 como hipotensión, síncope, alteraciones visuales y priapismo.</p> <p><u>Uso de inhibidores de la PDE5 para Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • El uso de sildenafil está contraindicado cuando es utilizado para el tratamiento de HAP. (Ver CONTRAINDICACIONES). • Los siguientes ajustes de dosis son recomendados para

[Handwritten signature]

G.A. SUSTENTACIÓN Argentina S.A.
F. Orosio y Compañes
C/ DIFERENCIAL TÉCNICA
M.P. 20270

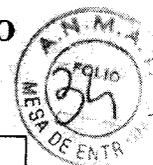
IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



		<p><u>el uso de tadalafil con TELZIR:</u></p> <p><u>Coadministración de tadalafil en pacientes con TELZIR:</u> En pacientes que reciben TELZIR por lo menos una semana, comenzar con tadalafil 20 mg una vez al día. Incrementar a 40 mg una vez al día de acuerdo a la tolerabilidad individual.</p> <p><u>Coadministración de TELZIR en pacientes con tadalafil:</u> Evitar el uso de tadalafil durante el inicio de TELZIR. Discontinuar tadalafil por lo menos 24 horas antes de comenzar con TELZIR. Después de por lo menos una semana luego del inicio con TELZIR, reducir tadalafil a 20 mg una vez al día. Incrementar a 40 mg una vez al día de acuerdo a la tolerabilidad individual.</p> <p><u>Uso de inhibidores de la PDE5 para disfunción eréctil:</u></p> <p>TELZIR: Sildenafil: 25 mg cada 48 horas. Tadalafil: No más de 10 mg cada 72 horas. Vardenafil: No más de 2,5 mg cada 24 horas.</p> <p>TELZIR/ritonavir: Sildenafil: 25 mg cada 48 horas. Tadalafil: No más de 10 mg cada 72 horas. Vardenafil: No más de 2,5 mg cada 72 horas. Usarlo con un aumento del monitoreo para detección de eventos adversos.</p>
<p>Inhibidores de la bomba de protones: Esomeprazol*, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol</p>	<p>TELZIR: ↔ Amprenavir ↑ Esomeprazol</p> <p>TELZIR/ritonavir: ↔ Amprenavir ↔ Esomeprazol</p>	<p>Los inhibidores de la bomba de protones pueden ser administrados a la vez junto con la dosis de TELZIR sin que se modifiquen las concentraciones plasmáticas de amprenavir.</p>
<p>Antidepresivos tricíclicos: Amitriptilina, imipramina</p>	<p>↑ Antidepresivos tricíclicos</p>	<p>Se recomienda controlar los niveles terapéuticos de los</p>

[Handwritten signature]

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



	antidepresivos tricíclicos.
--	-----------------------------

* En cuanto a la magnitud de la interacción, ver Tablas 4, 5, 6 ó 7 en PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética.

Carcinogenicidad, mutagenicidad, trastornos de la fertilidad

En estudios de carcinogenicidad a largo plazo, fosamprenavir fue administrado por vía oral hasta por 104 semanas a ratones en dosis de 250, 400 ó 600 mg/kg/día y a ratas en dosis de 300, 825 ó 2.250 mg/kg/día. Con esas dosis, las exposiciones fueron 0,3 a 0,7 veces (ratones) y 0,7 a 1,4 veces (ratas) las de los humanos tratados sólo con fosamprenavir 1.400 mg dos veces al día y 0,2 a 0,3 veces (ratones) y 0,3 a 0,7 veces (ratas) las de los humanos tratados con fosamprenavir 1.400 mg una vez al día más 200 mg de ritonavir una vez al día. En los estudios de carcinogenicidad, las exposiciones fueron 0,1 a 0,3 veces (ratones) y 0,3 a 0,6 veces (ratas) las de los humanos tratados con 700 mg de fosamprenavir más 100 mg de ritonavir dos veces al día. En ratones machos hubo un aumento de adenomas y carcinomas hepatocelulares con todas las dosis y en ratones hembras a dosis de 600 mg/kg/día, así como en ratas macho aumentaron los adenomas hepatocelulares y los adenomas foliculares tiroideos con todas las dosis y con 825 mg/kg/día y 2.250 mg/kg/día en las hembras. La relevancia de los hallazgos hepatocelulares en roedores es incierta con respecto a los seres humanos. Los estudios en ratas con fosamprenavir en dosis repetidas produjeron efectos compatibles con inducción enzimática, lo cual predispone a las ratas a padecer neoplasias tiroideas, no así a los humanos. Además, en ratas sólo hubo un mayor número de casos de hiperplasia intersticial con dosis de 825 mg/kg/día y 2.250 mg/kg/día y de adenocarcinoma endometrial con 2.250 mg/kg/día. La incidencia de hallazgos endometriales fue ligeramente superior a la de los controles simultáneos, si bien se mantuvo dentro del rango basal en ratas hembra. La importancia de los hallazgos sobre adenocarcinoma endometrial en ratas es incierta en los seres humanos.

En un conjunto de ensayos *in vitro* e *in vivo*, fosamprenavir no fue mutagénico ni genotóxico. Estos ensayos incluyeron mutación bacteriana inversa (Ames), linfoma en ratones, micronúcleo en ratas y aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos.

Los efectos de fosamprenavir sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo general se investigaron en ratas macho (tratadas durante 4 semanas antes del apareamiento) y hembra (tratadas durante 2 semanas desde antes del apareamiento hasta el día 6 del posparto) que recibieron dosis de 300, 820, o 2.240 mg/kg/día. En estos estudios, las exposiciones sistémicas (ABC_{0-24 hs}) a amprenavir fueron 3 (machos) a 4 (hembras) veces mayores que las de los humanos luego de administrar la dosis máxima recomendada para los humanos (DMRH) de fosamprenavir solo o similar a las observadas en humanos luego de administrar fosamprenavir combinado con ritonavir. Fosamprenavir no alteró el apareamiento ni la fertilidad de las ratas macho o hembra y no afectó el desarrollo ni la maduración espermática de las ratas tratadas.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo:

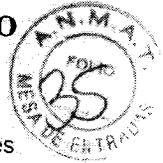
Resumen del riesgo

Los datos prospectivos en embarazos del Registro de Embarazos con Antirretrovirales (APR por sus siglas en inglés) son insuficientes para evaluar adecuadamente el riesgo de resultados adversos en el desarrollo. Se ha evaluado el uso de fosamprenavir en un número limitado de mujeres según se reportó por el APR. Los datos disponibles del APR muestran dos defectos de nacimiento en 109 exposiciones durante el primer trimestre y 2 defectos en 36 en exposiciones durante el segundo y tercer trimestre en comparación con la tasa histórica para defectos mayores de nacimiento de 2,7% en una población estadounidense de referencia del Programa de Defectos Congénitos de Atlanta Metropolitana. (MACDP) (ver Datos). La tasa estimada de abortos en embarazos clínicamente reconocidos en la población general de Estados Unidos es del 15-20%. El riesgo histórico para defectos mayores de nacimiento y aborto para la población indicada es desconocido. Las limitaciones metodológicas del APR incluyen el uso del MACDP como grupo comparador externo. La población del MACDP evalúa mujeres y niños de un área geográfica limitada, y no incluye defectos de nacimiento en resultados de embarazos de menos de 20 semanas de gestación.

Gilead Sciences Argentina S.A.
 Agencia Dominó
 COORDINADOR TECNICA
 11/11/2018

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



En estudios de reproducción en animales, no hubo evidencia de resultados adversos mayores en el desarrollo observada tras la administración oral de fosamprenavir. La exposición sistémica a amprenavir (el ingrediente activo) fue menor a (conejos) o hasta 2 veces (ratas) que aquellas en humanos a la máxima dosis recomendada (MRHD) con o sin ritonavir. En contraste, la administración oral de amprenavir estuvo asociada a abortos en conejas preñadas a dosis que producían aproximadamente una vigésima de la exposición en humanos a la MRHD. En estudios de desarrollo pre y post natal, se observó toxicidad de la descendencia, incluyendo supervivencia reducida y desempeño reproductivo, a exposición sistémica materna (AUC) de amprenavir de aproximadamente 2 veces la exposición en humanos a la MRHD de fosamprenavir solo o aproximadamente la misma que se ha visto en humanos luego de la administración de MRHD de fosamprenavir en combinación con ritonavir (ver Datos)

Datos

Datos en humanos: basado en reportes prospectivos al APR de aproximadamente 146 nacidos vivos luego de la exposición a regímenes conteniendo fosamprenavir (incluyendo 109 nacidos vivos expuestos en el primer trimestre y 36 nacidos vivos en el segundo y tercer trimestres) hubo 4 defectos de nacimiento reportados en niños nacidos vivos.

Datos en animales: se administró fosamprenavir por vía oral a ratas preñadas (300, 820 o 2.240 mg/kg/día) y conejas (74,8, 224,3 o 672,8 mg/kg/día) en los días de gestación 6 a 17 y días 7 a 20, respectivamente. No se observaron efectos adversos mayores en el desarrollo embrionfetal a esos niveles de dosis, resultando en exposiciones ($AUC_{0-24 h}$) de aproximadamente 2 veces (ratas) y 0,8 veces (conejos) de la exposición en humanos a la MRHD de fosamprenavir solo o 0,7 veces (ratas) y 0,3 veces (conejos) de la exposición en humanos en combinación con ritonavir. Sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de abortos en conejas que recibieron dosis de fosamprenavir tóxicas para la madre (672,8 mg por kg por día). En un estudio donde se administró amprenavir por vía oral a conejas preñadas (25, 50, o 100 mg por kg por día) en los días de gestación 8 a 20, se observó un aumento en los abortos y un aumento en la incidencia de variaciones esqueléticas menores (osificación deficiente del fémur, húmero y tróclea) a dosis que producían aproximadamente una veintea de la exposición vista a la MRHD.

En un estudio de desarrollo pre y post natal en rata, se administró fosamprenavir por vía oral (300, 820 o 2.240 mg por kg por día) del día de gestación 6 hasta el día de lactancia/post parto 20. Fosamprenavir causó una reducción en la supervivencia de las crías y de peso corporal. En la descendencia hembra del grupo de mayor dosis, se observó un aumento del tiempo para el apareamiento exitoso, un aumento del tiempo de gestación, una reducción del número de sitios de implantación uterina por camada, y una reducción de los pesos corporales gestacionales. La exposición sistémica ($AUC_{0-24 h}$) a amprenavir en ratas fue aproximadamente 2 veces las exposiciones en humanos a la MRDH de fosamprenavir solo o aproximadamente la misma que se observa en humanos a la MRDH de fosamprenavir en combinación con ritonavir.

Lactancia

Resumen del riesgo

Los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades de Estados Unidos (CDC) recomiendan que las madres infectadas por el HIV-1 no amamenten a sus niños para evitar el riesgo de transmisión postnatal de la infección por HIV-1. No hay información disponible acerca de la presencia de amprenavir en la leche humana, los efectos del fármaco en el lactante, o los efectos del fármaco en la producción de leche. Cuando se administra a ratas lactantes, amprenavir estuvo presente en la leche (ver Datos). Debido al potencial de (1) transmisión del HIV-1 (en niños HIV negativos), (2) desarrollo de resistencia viral (in niños HIV positivos), y (3) reacciones adversas serias en el lactante, instruir a las madres de no amamantar si están recibiendo TELZIR.

Datos

Amprenavir se excretó en la leche de ratas lactantes luego de una dosis única de amprenavir (100 mg por kg); se alcanzó una concentración máxima en leche 2 horas luego de la administración con una concentración en leche de aproximadamente 1,2 veces de la concentración de plasma materno.

INFORMACIÓN DE CONTACTO
DIRECCIÓN TÉCNICA
M.P. 20270

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



Potencial reproductivo en hombres y mujeres

Anticoncepción

El uso de TELZIR puede reducir la eficacia de anticonceptivos hormonales combinados. Informe a las pacientes que toman anticonceptivos hormonales combinados que usen un método anticonceptivo efectivo alternativo o un método anticonceptivo de barrera adicional (ver Interacciones)

Uso en pediatría

La seguridad, el perfil farmacocinético, y las respuestas virológica e inmunológica de TELZIR con o sin ritonavir fueron evaluados en pacientes pediátricos infectados con HIV-1 sin tratamiento previo y con tratamiento previo con inhibidores de la proteasa de al menos 4 semanas a menos de 18 años de edad y que pesaron al menos 3 kg en 3 estudios abiertos (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética, Estudios clínicos - Pacientes pediátricos, y REACCIONES ADVERSAS**). No se recomienda el tratamiento con TELZIR en pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad tratados previamente con inhibidores de la proteasa. No se ha establecido la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia de TELZIR en pacientes pediátricos de menos de 4 semanas de edad (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**). Los datos farmacocinéticos y clínicos disponibles no respaldan la posología una vez al día con TELZIR solo o en combinación con ritonavir en pediatría o la posología dos veces al día sin ritonavir en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética y Estudios clínicos**). Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** para recomendaciones posológicas en pacientes pediátricos.

Uso en ancianos

Los estudios clínicos con TELZIR no incluyeron un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si respondían de forma diferente a los adultos más jóvenes. En general, la selección de la dosis para los ancianos debe ser realizada con precaución y teniendo en cuenta la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal o cardíaca, así como las enfermedades concurrentes y el uso de otros fármacos.

Insuficiencia hepática

Amprenavir es metabolizado principalmente en el hígado; por lo tanto, TELZIR debe ser administrado con precaución en pacientes con deterioro hepático ya que sus concentraciones plasmáticas pueden estar elevadas (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**). Se necesita reducir la dosis de TELZIR con o sin ritonavir concomitante en pacientes con insuficiencia hepática (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN - Pacientes con insuficiencia hepática**).

No hay datos que apoyen las recomendaciones de posología para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática.

REACCIONES ADVERSAS

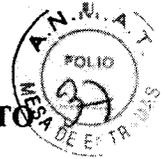
- Se han reportado reacciones de la piel severas o potencialmente fatales con el uso de TELZIR (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Las reacciones adversas moderadas a severas más comunes en estudios clínicos de TELZIR fueron: diarrea, erupción cutánea, náuseas, vómitos y cefalea.
- La discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos ocurrió en el 6,4% de los pacientes que recibieron TELZIR y en el 5,9% de los pacientes que recibieron el tratamiento comparador. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de TELZIR (incidencia ≤ 1% de los pacientes) incluyeron diarrea, náuseas, vómitos, aumento de TGO, aumento de TGP y erupción cutánea.

Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden

Gransurubio Argentina S.A.
 Florencia C. Cominquez
 CO. DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Estudios clínicos en adultos

La información proveniente de 3 estudios clínicos activos controlados que se describen a continuación reflejan la exposición a los comprimidos de TELZIR de 700 pacientes infectados con HIV-1, incluyendo 599 pacientes expuestos a TELZIR por más de 24 semanas, y 409 pacientes expuestos por más de 48 semanas. La edad de la población osciló entre los 17 y los 72 años. De estos pacientes, el 26% eran mujeres, el 51% caucásicos, el 31% de raza negra, el 16% hispanos, y el 70% eran pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales. El 61% recibió TELZIR 1.400 mg una vez al día más ritonavir 200 mg una vez al día, el 24% recibió TELZIR 1.400 mg dos veces al día, y el 15% recibió TELZIR 700 mg dos veces al día más ritonavir 100 mg dos veces al día.

Algunas de las reacciones adversas reportadas durante los estudios de eficacia clínica de TELZIR se muestran en las Tablas 15 y 16. Cada tabla muestra las reacciones adversas de intensidad moderada o severa en pacientes tratados con terapia combinada por hasta 48 semanas.

Tabla 15. Reacciones adversas clínicas seleccionadas moderadas/severas reportadas en \geq 2% de los adultos sin tratamiento previo con antirretrovirales.

Reacción Adversa	APV30001*		APV30002*	
	TELZIR® 1.400 mg 2 veces al día (n=166)	Nelfinavir 1.250 mg 2 veces al día (n=83)	TELZIR® 1.400 mg 1 vez al día / Ritonavir 200 mg 1 vez al día (n=322)	Nelfinavir 1.250 mg 2 veces al día (n=327)
Gastrointestinal				
Diarrea	5%	18%	10%	18%
Náuseas	7%	4%	7%	5%
Vómitos	2%	4%	6%	4%
Dolor abdominal	1%	0%	2%	2%
Cutánea				
Erupción	8%	2%	3%	2%
Trastornos generales				
Fatiga	2%	1%	4%	2%
Sistema nervioso				
Cefalea	2%	4%	3%	3%

*Todos los pacientes recibieron además abacavir y lamivudina dos veces al día.

Tabla 16. Reacciones adversas clínicas seleccionadas moderadas/severas reportadas en \geq 2% de los adultos que ya habían recibido inhibidores de la proteasa (Estudio APV30003).

Reacciones Adversas	TELZIR 700 mg 2 veces al día/ Ritonavir 100 mg 2 veces al día* (n=106)	Lopinavir 400 mg 2 veces al día/ Ritonavir 100 mg 2 veces al día* (n=103)
Gastrointestinal		
Diarrea	13%	11%
Náuseas	3%	9%
Vómitos	3%	5%
Dolor abdominal	<1%	2%
Cutánea		

(Handwritten signature and stamp)



Erupción	3%	0%
Sistema nervioso		
Cefalea	4%	2%

* Todos los pacientes recibieron además 2 inhibidores de la transcriptasa inversa.

La erupción cutánea (sin considerar la causalidad) ocurrió en aproximadamente el 19% de los pacientes tratados con TELZIR en los estudios fundamentales de eficacia. Las erupciones cutáneas fueron usualmente maculopapulares y de intensidad leve o moderada, algunas con prurito. La erupción cutánea tuvo una mediana de inicio de 11 días luego del comienzo con TELZIR y una mediana de duración de 13 días. La erupción cutánea condujo a la suspensión del tratamiento de TELZIR en < 1% de los pacientes. En algunos pacientes con erupción leve o moderada, la dosis de TELZIR se continuó a menudo sin interrupción, si se interrumpió, la reintroducción de TELZIR generalmente no resultó en una recurrencia de la erupción.

En las Tablas 17 y 18 se muestra el porcentaje de pacientes con alteraciones de laboratorio Grado 3 ó 4 en los estudios de eficacia clínica con TELZIR.

Tabla 17. Alteraciones de laboratorio grado 3/4 reportadas en ≥ 2% de los adultos sin tratamiento previo con antirretrovirales en los estudios APV30001 y APV30002.

Alteración de laboratorio	APV30001*		APV30002*	
	TELZIR 1.400 mg 2 veces al día (n=166)	Nelfinavir 1.250 mg 2 veces al día (n=83)	TELZIR 1.400 mg 1 vez al día/ Ritonavir 200 mg 1 vez al día (n=322)	Nelfinavir 1.250 mg 2 veces al día (n=327)
TGP (> 5 x LSN)	6%	5%	8%	8%
TGO (> 5 x LSN)	6%	6%	6%	7%
Lipasa sérica (> 2 x LSN)	8%	4%	6%	4%
Triglicéridos† (> 750 mg/dl)	0%	1%	6%	2%
Recuento de neutrófilos, absoluto (< 750 cél./mm ³)	3%	6%	3%	4%

* Todos los pacientes recibieron además abacavir y lamivudina dos veces al día.

† Muestras en ayunas.

LSN = Límite Superior Normal.

La incidencia de hiperglucemia Grado 3 ó 4 en pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales que recibieron TELZIR en los estudios básicos fue < 1%.

Tabla 18. Alteraciones de laboratorio grado 3/4 reportadas en ≥ 2% de los adultos con tratamiento previo con Inhibidores de la Proteasa en el estudio APV30003.

Alteración de laboratorio	TELZIR 700 mg 2 veces al día/ Ritonavir 100 mg 2 veces al día* (n=104)	Lopinavir 400 mg 2 veces al día/ Ritonavir 100 mg 2 veces al día* (n=103)
Triglicéridos† (> 750 mg/dl)	11%†	6%†
Lipasa sérica (> 2 x LSN)	5%	12%
TGP (> 5 x LSN)	4%	4%
TGO (> 5 x LSN)	4%	2%
Glucosa (> 251 mg/dl)	2%†	2%†

* Todos los pacientes recibieron además 2 inhibidores de la transcriptasa inversa.

† Muestras en ayunas.

Genzyme Argentina S.A.

Fernando R. Domínguez

COORDINADOR TÉCNICO

MP 20270

2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



*n=100 para TELZIR más ritonavir, n=98 para lopinavir más ritonavir.
LSN = Límite Superior Normal.

Estudios clínicos en pacientes pediátricos

Se estudió TELZIR con y sin ritonavir en 237 pacientes pediátricos infectados con HIV-1 de al menos 4 semanas a 18 años de edad en 3 estudios abiertos, APV20002, APV20003 y APV29005 (Ver **Estudios Clínicos**). Vómitos y neutropenia se produjeron con más frecuencia entre pacientes pediátricos en comparación con adultos. Otros eventos adversos ocurrieron con una frecuencia similar en pacientes pediátricos en comparación con adultos. La frecuencia de vómitos entre pacientes pediátricos tratados con TELZIR dos veces al día con ritonavir fue del 20% en pacientes de al menos 4 semanas a menos de 2 años de edad y 36% en pacientes de 2 a 18 años de edad en comparación con el 10% en adultos. La frecuencia de vómitos entre los pacientes pediátricos tratados con TELZIR dos veces al día sin ritonavir fue 60% en pacientes de 2 a 5 años de edad en comparación al 16% en adultos. La mediana de la duración de episodios de vómitos relacionados con el fármaco en APV29005 fue de 1 día (rango: 1 a 3 días), en APV20003 fue de 16 días (rango: 1 a 38 días), y en APV20002 fue de 9 días (rango: 4 a 13 días). Los vómitos fueron limitantes del tratamiento en 4 pacientes pediátricos a lo largo de los 3 estudios. La incidencia de neutropenia de Grado 3 o 4 (neutrófilos menores de 750 células por mm³) vista en pacientes pediátricos tratados con TELZIR con y sin ritonavir fue mayor (15%) que la incidencia vista en pacientes adultos (3%). Se produjo neutropenia de Grado 3/4 en 10% (5/51) de los pacientes de al menos 4 semanas a menos de 2 años de edad y 16% (28/170) de los sujetos de 2 a 18 años de edad.

Experiencia Poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso luego de la aprobación de TELZIR. No siempre pueden hacerse estimaciones confiables de su frecuencia o establecerse una relación causal a la exposición al fármaco, dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente de poblaciones de tamaños desconocidos. Estas reacciones han sido seleccionadas dada su seriedad, frecuencia de reporte o la conexión causal potencial a TELZIR.

- Trastornos cardíacos:* Infarto de miocardio.
- Trastornos del metabolismo y nutrición:* Hipercolesterolemia.
- Trastornos del sistema nervioso:* Parestesia oral.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:* Angioedema.
- Trastornos urogenitales:* Nefrolitiasis.

SOBREDOSIFICACIÓN

En un estudio farmacocinético de dosis repetidas que evaluó combinaciones de TELZIR más ritonavir en altas dosis en voluntarios sanos, se observó una mayor frecuencia de elevaciones de la TGP de Grado 2/3 (>2,5 x LSN) con TELZIR 1.400 mg dos veces al día más ritonavir 200 mg dos veces al día (en 4 de 25 sujetos). En 3 de esos 4 sujetos se notó una elevación concomitante de la TGO de Grado 1/2 (>1,25 x LSN). Estos incrementos en las transaminasas se resolvieron luego de discontinuar el tratamiento.

No existe un antídoto para TELZIR. No se conoce si amprenavir puede ser removido por diálisis peritoneal o hemodiálisis, aunque es poco probable ya que el amprenavir tiene alta unión a proteínas. Si ocurre una sobredosis, se debe controlar la aparición de signos de toxicidad en el paciente y aplicar el tratamiento de soporte estándar según sea necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.

Información para asesoramiento del paciente

Aconseje a los pacientes que lean la información para el paciente aprobada.

Handwritten signature and stamp of the Argentine National Administration of Medicines, Food and Medical Technology (ANMAT). The stamp includes the name 'GABRIEL A. TORRES' and the number '20270'.



Interacciones medicamentosas

ALERTA: Averigüe que medicamentos NO deben tomarse junto con TELZIR
 TELZIR puede interactuar con muchos fármacos; por lo tanto deberá aconsejarse a los pacientes que informen a sus médicos sobre el uso de cualquier otro medicamento recetado o de venta libre o productos a base de hierbas, especialmente la hierba de San Juan/ hipérico.
 Debe informar a los pacientes que reciben inhibidores de la PDE5 que pueden tener un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos relacionados con los inhibidores de la PDE5, incluyendo hipotensión, alteraciones visuales y priapismo, por lo cual deben rápidamente reportar cualquier síntoma a su médico (ver **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** e Interacciones medicamentosas).

Anticoncepción

Debe instruirse a las pacientes que reciben anticonceptivos hormonales combinados que deben usar un método anticonceptivo alternativo efectivo o un método de barrera durante el tratamiento con TELZIR debido a que pueden disminuir los niveles hormonales, y si se utilizan conjuntamente con TELZIR y ritonavir pueden elevarse las enzimas hepáticas (ver **Interacciones medicamentosas, Uso en poblaciones específicas**).

Reacciones cutáneas severas

Informe a los pacientes que se han reportado reacciones cutáneas de leves a severas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, con el uso de TELZIR. Informe a los pacientes de discontinuar TELZIR inmediatamente en caso de reacciones cutáneas severas o con riesgo de vida, o por erupciones moderadas acompañadas de síntomas sistémicos (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS**).

Alergia a las sulfas

Debe avisar a los pacientes que si son alérgicos a las sulfas deben comunicarlo a sus médicos. Se desconoce la posibilidad de sensibilidad cruzada entre los fármacos de la clase sulfonamida y fosamprenavir (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Toxicidad hepática

Informe a los pacientes que se recomienda hacerse análisis de laboratorio antes y durante el tratamiento ya que los pacientes con hepatitis B o C subyacente o con transaminasas marcadamente elevadas antes del tratamiento pueden tener un riesgo incrementado de desarrollo o empeoramiento de elevación de transaminasas con el uso de TELZIR, particularmente con dosis más elevadas que las recomendadas, las cuales no se deberían usar (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Síndrome de reconstitución inmune

Informe a los pacientes que comuniquen a su médico inmediatamente de cualquier signo o síntoma de infección, ya que puede haber inflamación de infecciones previas que puede ocurrir luego del inicio de la terapia antirretroviral combinada, incluyendo TELZIR (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Aumento de la grasa corporal

Informe a los pacientes que puede ocurrir un aumento de grasa corporal en los pacientes que reciben inhibidores de proteasa, incluyendo TELZIR y que actualmente se desconoce la causa y los efectos a largo plazo de estos trastornos (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Elevaciones de lípidos

Informe a los pacientes que se recomienda hacerse análisis de laboratorio antes y durante el tratamiento ya que se han reportado aumentos de triglicéridos y colesterol con el uso de TELZIR (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS**).

Lactancia Informe a las pacientes con HIV-1 que no amamenten ya que la infección por HIV-1 puede transmitirse al bebé por la leche materna (Ver **Uso en poblaciones especiales**).

Dosis olvidadas

Instruir a los pacientes que si olvidan una dosis de TELZIR la tomen ni bien lo recuerden. Informe a los pacientes que no deben duplicar la dosis siguiente ni tomen más que la dosis prescrita (ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Suspensión oral

Instruya a los pacientes que agiten bien el envase antes de cada uso y que la refrigeración de la suspensión puede mejorar el sabor para algunos pacientes.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Florencia H. Coninquez
 Gerente de Negocios
 202/0

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO



PRESENTACIÓN

TELZIR comprimidos: Los comprimidos de TELZIR de 700 mg son de color rosa, están recubiertos por una película, poseen forma de cápsula y son biconvexos. Envases resistentes al alcance de los niños conteniendo 60 comprimidos recubiertos. TELZIR suspensión oral: Frascos conteniendo 225 ml de suspensión oral. El envase incluye una jeringa graduada de 10 ml y un adaptador.

CONSERVACIÓN

TELZIR comprimidos: Almacenar a una temperatura inferior a los 30°C.
TELZIR suspensión oral: Conservar a una temperatura inferior a 30°C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.512.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Comprimidos:

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.
Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., España.

Suspensión oral:

Elaborado por: GlaxoSmithKline Inc., Canadá.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. - (011) 4725-8900.

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.

© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

FDA 12/2017

Fecha de última revisión: .../.../..... Disp. N°:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 20270

IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-16314564-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 13 de Abril de 2018

Referencia: prospectos 187-18-4 Certif 51512.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 39 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.13 14:58:06 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.13 14:58:22 -03'00'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TELZIR
FOSAMPRENAVIR 700 mg
 Comprimidos recubiertos

TELZIR
FOSAMPRENAVIR 50 mg/ml
 Suspensión Oral

Venta bajo receta archivada

¿Qué es lo más importante que debo saber de TELZIR?

TELZIR puede interactuar con otros medicamentos y causar eventos adversos graves. Es importante conocer los medicamentos que no deben ser tomados con TELZIR®. Ver sección "¿Quién no debería tomar TELZIR?"

TELZIR puede causar efectos adversos serios, incluyendo:

- **Reacciones cutáneas severas.** TELZIR puede causar reacciones cutáneas o rash severos o con riesgo de vida.

Si tiene rash con cualquiera de los siguientes síntomas, deje de tomar TELZIR y llame a su médico o busque ayuda médica directamente:

- Urticaria o úlceras en la boca, o salen ampollas o la piel se pela
- Problemas para tragar o respirar
- Hinchazón de cara, ojos, labios o garganta.

Para más información acerca de los efectos adversos, vea ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de TELZIR?

¿Qué es TELZIR?

TELZIR es un medicamento de venta bajo receta archivada usado con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de las infecciones de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1). El VIH-1 es el virus que causa el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).

No se conoce si TELZIR es seguro y eficaz en niños menores de 4 semanas de edad.

- **No tome TELZIR si: es alérgico** al amprenavir, fosamprenavir cálcico o cualquier ingrediente de TELZIR. Vea al final de este prospecto el listado completo.

- **Si usted toma cualquiera de los siguientes medicamentos:**

- Alfuzosina.
- Rifampicina.
- Ergot incluyendo:
 - Dihidroergotamina mesilato.
 - Ergotamina tartrato.
 - Metilergonovina.
- Cisaprida
- Hierba de San Juan/hipérico (*Hypericum perforatum*)
- Lovastatina.
- Simvastatina.
- Pimozida.
- Delavirdina mesilato.
- Sildenafil, para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.
- Triazolam.
- Midazolam, via oral.

Pueden ocurrir serios problemas si usted o su niño toman cualquiera de los medicamentos listados arriba con TELZIR.

Si toma TELZIR con ritonavir, no tome los siguientes medicamentos:

- Flecainida
- Propafenona
- Lurasidona

IF-2018-16314979-APN-DERM#ANMAT



Antes de tomar TELZIR, informe a su médico todas sus condiciones médicas, incluyendo si:

- Es alérgico a medicamentos que contienen sulfa.
- Tiene problemas hepáticos, incluyendo infección por virus de la hepatitis B o C.
- Tiene problemas de riñón.
- Tiene nivel elevado de azúcar en sangre (diabetes).
- Tiene hemofilia.
- Tiene colesterol elevado.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si TELZIR puede dañar a su feto. Hable con su médico si está embarazada o planea quedar embarazada durante el tratamiento con TELZIR.
 - No debe amamantar si tiene HIV-1 debido al riesgo de contagiar a su bebe.
 - No se sabe si TELZIR puede pasar a su bebe a través de la leche materna.
 - Hable con su médico acerca de la mejor manera de alimentar a su bebe.

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con TELZIR comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

Se aconseja a las mujeres que estén en periodo de lactancia durante el tratamiento con TELZIR comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

Informe a su médico todos los medicamentos que toma, incluyendo los recetados, de venta libre, vitaminas y suplementos herbales. Algunos medicamentos interaccionan con TELZIR. Especialmente dígame a su médico si toma:

- Quetiapina.
- Anticonceptivos a base de estrógenos (pastillas de control de la natalidad). TELZIR puede reducir la eficacia de los anticonceptivos a base de estrógenos. Durante el tratamiento con TELZIR, usted debe usar un método anticonceptivo diferente.

• Medicamentos para tratar problemas del hígado, incluyendo la infección por hepatitis C.

No comience a tomar nuevos medicamentos sin avisar a su médico. Su médico podrá decirle si es seguro tomar TELZIR con otros medicamentos.

- Tenga una lista de sus medicamentos para mostrarle a su médico y farmacéutico cuando compre un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar TELZIR?

- **Tome TELZIR exactamente como se lo indicó su médico.**
- Si olvida alguna dosis, tómela ni bien lo recuerde. No tome dos dosis al mismo tiempo, ni tome más de lo que le dijo su médico.
- No modifique su dosis ni deje de tomar TELZIR sin conversarlo con su médico.
- Permanezca bajo el cuidado de su médico mientras esté utilizando TELZIR.
- Si su hijo está tomando TELZIR, su pediatra deberá decidir la dosis adecuada basada en el peso de su hijo.
- Usted puede tomar TELZIR comprimidos con o sin alimentos.
- **Los adultos deben tomar TELZIR suspensión oral sin alimentos.**
- **Los pacientes pediátricos deben tomar TELZIR suspensión oral con alimentos.** En caso de vomitar dentro de los 30 minutos de haber tomado la dosis de TELZIR, ésta debe ser repetida.
- Agite bien el frasco de TELZIR suspensión oral antes de cada uso.
- No se quede sin TELZIR. El virus en su sangre puede aumentar y se puede volver más difícil de tratar.
- Si toma una cantidad mayor de TELZIR, llame a su médico o concurra a la sala de urgencia del hospital más cercano.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 y 2247.

IF-2018-16314979-APN-DERM#ANMAT

[Handwritten signature]
 DIRECTORA TÉCNICA
 M P 0270



Hospital A. Posadas. (011) 4654-6648 / 4658-7777

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de TELZIR?

TELZIR puede causar efectos adversos graves incluyendo:

• **Ver ¿Qué es lo más importante que debo saber de TELZIR?**

- **Problemas de hígado.** Su médico debe hacer análisis de sangre antes y durante el tratamiento con TELZIR para verificar como funciona su hígado. Algunas personas con problemas hepáticos, incluyendo hepatitis B o C, pueden tener un mayor riesgo de desarrollar empeoramiento del problema hepático durante el tratamiento con TELZIR.
- **Diabetes y azúcar sanguíneo elevado (hiperglucemia).** Algunas personas que toman inhibidores de la proteasa, incluyendo TELZIR, pueden tener aumentos del azúcar en sangre, desarrollar diabetes, o empeorar su diabetes. Dígale a su médico si usted nota un aumento de la sed u orina con frecuencia mientras toma TELZIR.
- **Cambios en su sistema inmune (Síndrome de Reconstitución Inmune)** pueden ocurrir cuando usted inicia un tratamiento con medicamentos para el HIV. Su sistema inmune puede fortalecerse y comenzar a luchar contra infecciones que han estado escondidas en su cuerpo por un largo tiempo. Llame a su médico de inmediato si usted comienza a tener nuevos síntomas luego de iniciar el tratamiento con medicamentos para el HIV.
- **Aumento de la grasa corporal.** Puede haber un aumento en la grasa corporal en personas que toman inhibidores de la proteasa, incluyendo TELZIR. Se desconoce la causa exacta de estos trastornos y sus efectos sobre la salud a largo plazo.
- **Alteración de los análisis de sangre.** Algunas personas tienen alteraciones en sus análisis de sangre mientras toman TELZIR. Estas incluyen aumentos observados en las pruebas de la función hepática, niveles sanguíneos de las grasas (colesterol y triglicéridos) y disminución de los glóbulos rojos. Su médico debe realizar análisis de sangre periódicos antes y durante su tratamiento con TELZIR.
- **Aumento de problemas de sangrado en algunas personas con hemofilia.** Algunas personas con hemofilia han incrementado el sangrado con los inhibidores de proteasa, incluyendo TELZIR.
- **Cálculos renales.** Algunas personas han desarrollado cálculos renales, mientras toman TELZIR. Dígale a su médico de inmediato si usted desarrolla signos o síntomas de cálculos renales:
 - Dolor en el costado.
 - Sangre en la orina.
 - Dolor al orinar.

Los efectos adversos más frecuentes de TELZIR en adultos incluyen:

- Náuseas.
- Vómitos.
- Erupción cutánea.
- Diarrea.
- Dolor de cabeza.

El efecto adverso más frecuente en niños que toman TELZIR incluye vómitos y disminución de los glóbulos blancos.

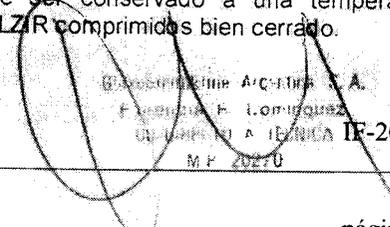
Pídale a su médico asesoramiento sobre efectos adversos

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al (011) 4725-8900.

¿Cómo debo conservar TELZIR?

- TELZIR comprimidos debe ser conservado a una temperatura inferior a los 30°C.
- Conservar el envase de TELZIR comprimidos bien cerrado.


 GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.
 FABIANA F. LOMIQUERA
 COORDINADORA TÉCNICA
 M.F. 20270

IF-2018-16314979-APN-DERM#ANMAT



- TELZIR suspensión oral debe ser conservado a temperatura inferior a 30°C. La refrigeración de TELZIR suspensión oral puede mejorar el sabor para algunos pacientes. No congelar.

Mantenga TELZIR y todos los medicamentos lejos del alcance de los niños.

Información general sobre TELZIR

A veces los medicamentos son recetados para enfermedades que no se mencionan en los folletos informativos para el paciente. No utilice TELZIR para enfermedades para las cuales no fue recetado. No les ofrezca TELZIR a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted tiene. Podría dañar a esas personas.

Si desea más información hable con su médico.

¿Cuáles son los ingredientes de TELZIR?

Comprimidos

Ingrediente activo: Fosamprenavir Cálculo

Otros Ingredientes: Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Povidona K30; Estearato de magnesio; Silice coloidal anhidro; Opadry Rosa 03K14881.

Suspensión oral

Ingrediente activo: Fosamprenavir Cálculo

Otros Ingredientes: Propilenglicol; Hipromelosa 4000; Sucralosa; Parahidroxibenzoato de metilo; Parahidroxibenzoato de propilo; Polisorbato 80; Cloruro de calcio dihidratado; Sabor artificial a uva #998; Sabor a menta natural #104; Agua purificada.

PRESENTACIÓN

TELZIR comprimidos: Los comprimidos de TELZIR de 700 mg son de color rosa, están resubiertos por una película, poseen forma de cápsula y son biconvexos.

Envases resistentes al alcance de los niños conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

TELZIR suspensión oral: Frascos conteniendo 225 ml de suspensión oral. El envase incluye una jeringa graduada de 10 ml y un adaptador.

CONSERVACIÓN

TELZIR comprimidos: Almacenar a una temperatura inferior a los 30°C.

TELZIR suspensión oral: Conservar a una temperatura inferior a 30°C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.512.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Comprimidos:

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., España.

Suspensión oral:

Elaborado por: GlaxoSmithKline Inc., Canadá.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. - (011) 4725-8900.

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.

© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Presentado por: Lic. Inguez
 SU DEF 10-11-2018-16314979-APN-DERM#ANMAT
 M.F. 20210

PROYECTO DE PROSPECTO



FDA 12/2017

Fecha de última revisión: .../.../..... Disp. N°:

Logo GlaxoSmithKline
Logo VIV Healthcare

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Patricia González
COORDINADORA TÉCNICA
M 20270

IF-2018-16314979-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-16314979-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 13 de Abril de 2018

Referencia: inf pacientes 187-18-4 Certif 51512

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.04.13 14:59:21 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.04.13 14:59:22 -03'00'