

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr**TELZIR

Comprimés de fosamprénavir à 700 mg  
(sous forme de fosamprénavir calcique)

Suspension orale de fosamprénavir à 50 mg/mL  
(sous forme de fosamprénavir calcique)

Agent antirétroviral

ViiV Soins de santé ULC  
245, boulevard Armand-Frappier  
Laval (Québec)  
H7V 4A7

Date de révision :  
05 juillet 2019

N° de contrôle : 226294

©2019 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.  
Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	6
EFFETS INDÉSIRABLES .....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	32
SURDOSAGE.....	34
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	35
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	39
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	39
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	39
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>40</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	40
ESSAIS CLINIQUES .....	41
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	43
MICROBIOLOGIE.....	46
TOXICOLOGIE .....	48
RÉFÉRENCES .....	52
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>56</b>

## PrTELZIR

comprimés de fosamprénavir à 700 mg  
(sous forme de fosamprénavir calcique)

suspension orale de fosamprénavir à 50 mg/mL  
(sous forme de fosamprénavir calcique)

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients <sup>a</sup> non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés de 700 mg de fosamprénavir (sous forme de fosamprénavir calcique)	Aucun
	Suspension de 50 mg/mL de fosamprénavir (sous forme de fosamprénavir calcique)	Parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle

<sup>a</sup> Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TELZIR (fosamprénavir calcique) en association avec une faible dose de ritonavir est indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les patients pédiatriques de 6 ans et plus, en association avec d'autres antirétroviraux.

Les points suivants doivent être pris en considération lorsque l'on envisage un traitement par TELZIR en association avec une faible dose de ritonavir chez des adultes ayant déjà reçu des inhibiteurs de la protéase et chez des patients pédiatriques de 6 ans et plus :

- L'étude auprès de patients ayant déjà pris des inhibiteurs de la protéase ne comportait pas suffisamment de sujets pour qu'il soit possible de conclure de façon définitive que l'association TELZIR-ritonavir est équivalente sur le plan clinique à l'association lopinavir-ritonavir utilisée comme témoin. Aucune étude comparative n'a été réalisée chez des patients pédiatriques.

- L'administration unique quotidienne de l'association TELZIR-ritonavir n'est pas recommandée chez les patients ayant déjà reçu des inhibiteurs de la protéase ni chez les patients pédiatriques.
- Chez les patients qui ont déjà pris des inhibiteurs de la protéase, le choix de TELZIR doit être fondé sur la résistance de la souche virale et le traitement du patient.

## CONTRE-INDICATIONS

- TELZIR est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents établis d'hypersensibilité cliniquement significative (p. ex., syndrome de Stevens-Johnson) au fosamprénavir calcique, à l'amprénavir, au ritonavir ou à l'un des excipients de ces produits. Pour obtenir une liste complète, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- L'administration de TELZIR est contre-indiquée en association avec des médicaments dont la clairance est fortement dépendante de l'isoenzyme CYP3A (cytochrome P450 3A) et dont les concentrations plasmatiques élevées pourraient se traduire par des manifestations graves et/ou potentiellement mortelles. Ces médicaments figurent au tableau 1.
- La coadministration de TELZIR et de puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP3A est contre-indiquée, car des concentrations plasmatiques considérablement réduites d'amprénavir pourraient être associées à une perte possible de la réponse virologique et à un risque de résistance et de résistance croisée. Ces médicaments sont énumérés au tableau 1.
- Le ritonavir inhibe également le CYP 2D6 *in vitro* et *in vivo*, mais dans une moindre mesure que le CYP 3A4 (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu). L'association de TELZIR et de ritonavir ne doit pas être administrée en même temps que des produits médicaux dont le métabolisme est très dépendant du CYP 2D6 et qui, à fortes concentrations plasmatiques, produisent des effets graves et/ou potentiellement mortels. Ces produits médicaux comprennent le flécaïnide et la propafénone (veuillez consulter les renseignements thérapeutiques complets sur le ritonavir pour de plus amples renseignements).

Tableau 1

## Médicaments contre-indiqués avec TELZIR

Classe médicamenteuse	Médicaments de la classe qui sont contre-indiqués avec TELZIR	Commentaire
Antagonistes des récepteurs alpha 1-adrénergiques	P. ex., alfuzosine	CONTRE-INDIQUÉE en raison d'une élévation possible des concentrations d'alfuzosine, ce qui pourrait entraîner l'hypotension (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, tableau 4)
Antiarythmiques	P. ex., flécaïnide, propafénone, amiodarone, lidocaïne (action générale)	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves et/ou potentiellement mortelles telle l'arythmie cardiaque secondaire à l'élévation des concentrations plasmatiques des antiarythmiques (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, tableau 4)
Antihistaminiques		CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves et/ou potentiellement mortelles telle l'arythmie cardiaque
Antimycobactériens	Rifampine	CONTRE-INDIQUÉE en raison du risque de perte de la réponse virologique et de résistance à TELZIR ou à la classe des inhibiteurs de la protéase ou encore à d'autres agents antirétroviraux administrés concurremment (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, tableaux 4 et 7)
Dérivés de l'ergot	P. ex., dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine	CONTRE-INDIQUÉES en raison du risque de réactions graves et/ou potentiellement mortelles telle l'intoxication aiguë par l'ergot, qui se caractérise par un vasospasme périphérique et l'ischémie des extrémités et d'autres tissus
Stimulants gastro-intestinaux		CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves et/ou potentiellement mortelles telle l'arythmie cardiaque
Produits à base d'herbes médicinales	Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> )	CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de perte de la réponse virologique et de résistance à TELZIR ou à la classe des inhibiteurs de la protéase. Voir aussi la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-herbe médicinale
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	Lovastatine, simvastatine	CONTRE-INDIQUÉES en raison du risque de réactions graves tel le risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, tableau 4)

Classe médicamenteuse	Médicaments de la classe qui sont contre-indiqués avec TELZIR	Commentaire
Neuroleptiques	P. ex., pimozide	CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de réactions graves et/ou potentiellement mortelles telle l'arythmie cardiaque
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse	Delavirdine	CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de perte de la réponse virologique et d'apparition d'une résistance à la delavirdine (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)
Inhibiteurs de la PDE5	Sildénafil – traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire	CONTRE-INDIQUÉ étant donné qu'une dose sûre et efficace de sildénafil n'a pas été établie lors de l'emploi concomitant avec TELZIR. Risque accru d'effets indésirables associés au sildénafil (incluant troubles visuels, hypotension, érection prolongée et syncope) (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)
Sédatifs/hypnotiques/antipsychotiques	P. ex., midazolam, triazolam, diazépam, flurazépam, quétiapine, lurasidone	CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves et/ou potentiellement mortelles telle une sédation prolongée ou accrue ou encore une dépression respiratoire (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

L'association fosamprénavir-ritonavir étant un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A, elle pourrait accroître les concentrations plasmatiques d'agents qui sont principalement métabolisés par cet isoenzyme. Les médicaments qui sont largement métabolisés par le CYP3A et qui subissent un métabolisme de premier passage important semblent les plus susceptibles de connaître une importante augmentation (> 3 fois) de l'aire sous la courbe concentrations plasmatiques-temps (ASC) lorsqu'ils sont administrés conjointement avec TELZIR. Par conséquent, l'administration concomitante de TELZIR et de médicaments dont la clairance dépend étroitement du CYP3A et dont les concentrations plasmatiques élevées sont associées à des manifestations graves et/ou potentiellement mortelles est contre-indiquée. L'administration concomitante avec d'autres substrats du CYP3A peut commander un ajustement posologique ou une surveillance accrue (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **Allergies**

La suspension orale TELZIR contient du parahydroxybenzoate de propyle et du parahydroxybenzoate de méthyle. Ces produits peuvent provoquer une réaction allergique chez certaines personnes. Cette réaction peut être différée.

## **Allergie aux sulfamides**

TELZIR doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une allergie connue aux sulfamides. Le fosamprénavir calcique contient un groupe sulfamide. Le risque de sensibilité croisée entre les médicaments de la classe des sulfamides et TELZIR est inconnu. Dans les études cliniques, lorsque des patients ont reçu TELZIR comme unique inhibiteur de la protéase ou avec une faible dose de ritonavir, la fréquence de l'éruption cutanée était similaire chez les patients ayant des antécédents d'allergie aux sulfamides par rapport aux patients n'ayant pas d'allergie aux sulfamides.

## **Carcinogénèse et mutagenèse**

Les données d'études de cancérogénicité à long terme sur l'amprénavir ont révélé des signes histopathologiques d'adénomes hépatocellulaires chez les souris et les rats mâles auxquels on avait administré des doses élevées de 500 mg/kg/jour et de 750 mg/kg/jour, respectivement; on a constaté des modifications des foyers hépatocellulaires chez les souris mâles seulement aux doses de 275 et de 500 mg/kg/jour. La pertinence clinique de ces données est inconnue (voir la section TOXICOLOGIE, Cancérogénicité).

## **Endocrinien/métabolisme**

Le diabète sucré d'apparition récente, l'exacerbation du diabète sucré préexistant et l'hyperglycémie ont été signalés durant la période de post-commercialisation chez des patients infectés par le VIH qui recevaient un traitement par des inhibiteurs de la protéase. Chez certains patients, le traitement de ces complications a nécessité l'administration ou l'ajustement des doses d'insuline ou d'agents hypoglycémisants oraux. Quelques cas d'acidocétose diabétique ont été observés. L'hyperglycémie a persisté chez certains patients qui avaient abandonné leur traitement par des inhibiteurs de la protéase. Comme ces complications ont été signalées volontairement par les cliniciens, on ne peut estimer leur fréquence; de plus, aucun lien de causalité n'a été établi entre le traitement par les inhibiteurs de la protéase et ces complications (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

## **Lipohypertrophie**

Une lipohypertrophie (augmentation du tissu adipeux) a été observée chez des patients recevant un traitement antirétroviral comportant un inhibiteur de la protéase. Aucun lien de causalité n'a été établi (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

## **Hyperlipidémie**

Le traitement par l'association TELZIR-ritonavir a entraîné des augmentations de la concentration de triglycérides et de cholestérol (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Le dosage des triglycérides et du cholestérol doit être effectué avant la mise en route du traitement par TELZIR et à intervalles réguliers pendant le traitement. Les dyslipidémies doivent être traitées de façon appropriée sur le plan clinique (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **Hématologique**

Une anémie hémolytique aiguë a été signalée chez un patient traité par TELZIR.

### **Patients souffrant d'hémophilie**

On a signalé une augmentation des saignements, notamment des hématomes cutanés et des hémarthroses spontanés, chez des patients atteints d'hémophilie A ou B qui recevaient des inhibiteurs de la protéase. Certains cas ont nécessité l'administration d'un supplément de facteur VIII. Dans plus de la moitié des cas signalés, on a poursuivi ou repris le traitement au moyen de l'inhibiteur de la protéase. On a évoqué l'existence d'un lien de cause à effet, mais le mécanisme de ce rapport demeure inexpliqué. On doit donc mettre en garde le patient hémophile contre le risque accru de saignements (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

## **Hépatique/biliaire/pancréatique**

L'amprénavir et le ritonavir sont essentiellement métabolisés par le foie. On ne doit pas utiliser l'association TELZIR-ritonavir à des doses supérieures aux doses recommandées, car cela pourrait entraîner une élévation des transaminases. L'association TELZIR-ritonavir doit être utilisée avec prudence et à des doses réduites chez les adultes présentant une atteinte hépatique légère, modérée ou sévère pour éviter une hausse des concentrations d'amprénavir (voir les sections ESSAIS CLINIQUES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les patients ayant une hépatite B ou une hépatite C sous-jacente ou présentant des élévations marquées des transaminases avant le traitement risquent davantage de présenter une élévation des taux de transaminases ou une aggravation d'une telle élévation. Des analyses de laboratoire appropriées doivent être réalisées avant l'instauration du traitement et à des intervalles périodiques durant le traitement.

## **Antiviraux à action directe (AAD) pour le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C**

L'administration concomitante de fosamprénavir-ritonavir n'est pas recommandée avec des AAD pour le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C qui sont métabolisés par le CYP3A4 ou des inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4, en raison du risque d'interaction. S'ils sont administrés en concomitance, on peut s'attendre à l'altération des concentrations plasmatiques des médicaments en raison de l'inhibition ou de l'induction de l'activité de l'enzyme CYP3A4. Ces interactions peuvent donner lieu à :

- des effets indésirables cliniquement significatifs découlant d'une exposition plus importante au fosamprénavir/ritonavir ou aux médicaments concomitants;
- une perte de l'effet thérapeutique du fosamprénavir/ritonavir ou des médicaments concomitants et le développement possible d'une résistance.

## **Immunitaire**

### **Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI)**

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients infectés par le VIH traités par une association d'antirétroviraux, y compris TELZIR. Durant la phase initiale du traitement, les patients qui répondent au traitement



antirétroviral pourraient présenter une réponse inflammatoire à des infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (p. ex., complexe *Mycobacterium avium* [CMA], cytomégalovirose [CMV], pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PPC] ou tuberculose [TB]), lesquelles peuvent nécessiter d'autres évaluations et traitements.

On a également fait état de troubles auto-immuns (comme la maladie de Basedow, la polymyosite, l'hépatite auto-immune et le syndrome de Guillain-Barré) dans le contexte de la reconstitution immunitaire, cependant le moment de leur installation est plus variable. En effet, ils peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement et leur présentation peut parfois être atypique.

### **Rénal**

L'innocuité et l'efficacité de TELZIR n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une atteinte rénale. Étant donné que la clairance rénale de l'amprénavir et du ritonavir est négligeable, il ne devrait pas y avoir d'augmentation des concentrations plasmatiques chez les patients ayant une atteinte rénale. Par ailleurs, comme l'amprénavir et le ritonavir se lient dans une forte proportion aux protéines, il est peu probable qu'ils soient éliminés de manière significative par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Sensibilité/résistance**

#### **Résistance et résistance croisée**

Comme le risque de résistance croisée du VIH aux inhibiteurs de la protéase n'est pas encore élucidé, on ignore quel effet le traitement par TELZIR aura sur l'activité des inhibiteurs de la protéase administrés subséquemment. TELZIR a été étudié chez des patients ayant connu un échec à un traitement antérieur par des inhibiteurs de la protéase (voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Description des essais cliniques).

### **Peau**

Des réactions cutanées sévères et potentiellement mortelles, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalées chez moins de 1 % des sujets ayant pris part au programme de développement clinique. L'association TELZIR-ritonavir doit être interrompue de façon permanente en cas d'éruption cutanée sévère ou en cas d'éruption cutanée d'intensité modérée s'accompagnant de symptômes généraux ou localisés aux muqueuses (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

Aucun essai rigoureux n'a été réalisé chez la femme enceinte.

Après l'administration de l'association TELZIR-ritonavir à 700/100 mg deux fois par jour à des femmes enceintes, un passage transplacentaire faible à modéré de l'amprénavir a été observé (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE Populations particulières et états pathologiques, Femmes enceintes**). Les données limitées sur l'emploi du fosamprénavir pendant la grossesse provenant du Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte et des rapports de cas ne permettent pas d'étayer un risque d'anomalies congénitales et de fausses couches associé au médicament.

L'administration de TELZIR pendant la grossesse ne sera envisagée que si les bienfaits pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

### **Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte**

Afin de surveiller les effets des antirétroviraux, dont TELZIR, sur la mère et le fœtus qui sont exposés en cours de grossesse, on a créé un Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte. Les professionnels de la santé sont invités à y inscrire leurs patientes à l'aide des coordonnées suivantes :

<http://www.apregistry.com>

Téléphone : 800-258-4263

Télécopieur : 800-800-1052

Selon le Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte, TELZIR a été évalué chez 162 femmes pendant la grossesse et après l'accouchement. On a recensé 146 naissances vivantes; 125 expositions durant le premier trimestre de la grossesse et 36 durant le deuxième ou troisième trimestre; et 4 anomalies à la naissance chez les nourrissons nés vivants.

### **Femmes qui allaitent**

**Les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission postnatale du virus.**

L'amprénavir est sécrété dans le lait de rates en lactation et les rats exposés à l'amprénavir en période périnatale ont présenté des effets toxiques sur le développement. Comme on ne sait pas si l'amprénavir est excrété dans le lait maternel de la femme et qu'on ne connaît pas ses effets sur le nourrisson allaité en raison du risque de transmission du VIH et des effets indésirables éventuels de l'amprénavir chez les nourrissons allaités, **les mères traitées à l'aide de TELZIR ne doivent pas allaiter.**

### **Pédiatrie**

Il n'y a aucune donnée sur les propriétés pharmacocinétiques, l'innocuité ou l'efficacité de TELZIR chez les enfants de moins de 2 ans (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Gériatrie**

Les propriétés pharmacocinétiques de l'association TELZIR-ritonavir n'ont pas été étudiées chez les personnes de plus de 65 ans. Dans le traitement des patients âgés, on doit envisager la possibilité d'un dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, de maladies concomitantes et d'autres traitements médicamenteux (voir les sections

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ainsi que MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Le diabète sucré d'apparition récente, l'hyperglycémie et l'exacerbation du diabète sucré préexistant ont été signalés chez des patients recevant des inhibiteurs de la protéase (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On a signalé une élévation de la concentration de CPK, une myalgie, une myosite et, dans de rares cas, une rhabdomyolyse chez des patients qui prenaient des inhibiteurs de la protéase, plus particulièrement en association avec des analogues nucléosidiques.

On a signalé une augmentation des saignements spontanés chez des patients atteints d'hémophilie qui recevaient des inhibiteurs de la protéase (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

### **Études réalisées chez des adultes**

L'innocuité de TELZIR en association avec le ritonavir a été étudiée chez des adultes dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, en association avec divers autres antirétroviraux. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés (> 5 % des sujets adultes traités) étaient les manifestations gastro-intestinales (nausées, diarrhée, douleurs abdominales et vomissements), les céphalées et les éruptions cutanées. La plupart des effets indésirables associés à l'administration de TELZIR et de ritonavir étaient d'intensité légère à modérée, apparaissaient rapidement et limitaient rarement le traitement. Dans bien des cas, on ignore si ces manifestations sont attribuables à l'association de TELZIR et de ritonavir, au traitement concomitant utilisé dans la prise en charge du VIH ou au processus morbide.

Les effets indésirables sont catégorisés selon la terminologie MedDRA par système, classe d'organes et fréquence. Les catégories de fréquence sont les suivantes : Fréquent ( $\geq 1\%$  à  $< 10\%$ ), Peu fréquent ( $\geq 0,1\%$  à  $< 1\%$ ) et Rare ( $\geq 0,01\%$  à  $< 0,1\%$ ).

La fréquence des manifestations ci-dessous a été observée lors d'essais cliniques.

La majorité des effets indésirables ci-dessous sont survenus chez des adultes participant à deux grands essais cliniques. Sont inclus les effets indésirables cliniques les plus fréquents liés aux médicaments à l'étude et d'intensité au moins modérée (grade 2 ou plus) qui sont survenus chez au moins 2 % des sujets traités par l'association TELZIR-ritonavir.

**Tableau 2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

Fréquence	Systèmes ou appareils de l'organisme	Effet indésirable
Fréquent	Troubles gastro-intestinaux	douleurs abdominales, diarrhée, flatulence, nausées et vomissements
	Troubles généraux	fatigue
	Troubles du métabolisme et de la nutrition	hypertriglycémie
	Troubles du système nerveux	céphalée, paresthésie orale
	Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	éruptions cutanées
Peu fréquent	Troubles urogénitaux	néphrolithiase
Rare	Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke

Le profil d'effets indésirables était comparable dans toutes les études menées chez des adultes que ce soit chez les sujets n'ayant jamais pris d'antirétroviraux (APV30002,  $n = 322$ ) que chez les sujets ayant déjà été traités par des inhibiteurs de la protéase (une ou deux fois par jour, APV30003  $n = 105$  et  $n = 107$ , respectivement), à l'exception de la flatulence. Dans ce cas, la fréquence était  $> 2\%$  seulement dans l'étude APV30003 (sujets ayant déjà été traités par des inhibiteurs de la protéase, TELZIR/ritonavir, 700/100 mg, deux fois par jour).

Chez les patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux (APV30002) et recevant TELZIR et du ritonavir en association avec de l'abacavir et de la lamivudine, une hypersensibilité aux médicaments a fréquemment été rapportée. Dans tous les cas, cet effet a été considéré comme possiblement lié à l'abacavir. On a alors remplacé l'abacavir par un autre antirétroviral. Peu de patients se sont retirés de l'étude en raison de ces effets.

Des éruptions cutanées érythémateuses ou maculopapuleuses, avec ou sans prurit, peuvent se produire au cours du traitement. Les éruptions disparaissent habituellement spontanément sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement par l'association de TELZIR et de ritonavir.

Des éruptions cutanées sévères ou potentiellement mortelles, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportées chez moins de 1 % des patients admis aux études cliniques sur TELZIR. On doit interrompre le traitement par TELZIR en présence d'éruptions cutanées sévères ou potentiellement mortelles ou d'éruptions cutanées modérées s'accompagnant de symptômes généraux ou localisés aux muqueuses.

Chez certains patients recevant un traitement antirétroviral comportant un inhibiteur de la protéase, une lipodystrophie et une lipohypertrophie ont été rapportées. Des anomalies métaboliques, y compris une hypertriglycémie, une hypercholestérolémie, une

insulinorésistance ainsi qu'une hyperglycémie, ont également été signalées en association avec les traitements comportant des inhibiteurs de la protéase.

### **Études réalisées chez des patients pédiatriques**

TELZIR avec ou sans ritonavir a été évalué chez 144 patients pédiatriques âgés de 2 à 18 ans dans le cadre de deux études ouvertes. Des données sur l'innocuité ont été obtenues auprès de 75 patients pédiatriques recevant TELZIR deux fois par jour avec ou sans ritonavir.

La fréquence de tous les effets indésirables, sans égard à la cause, de tous les effets indésirables liés au médicament et de toutes les anomalies de laboratoire était comparable chez les patients pédiatriques et chez les adultes, à l'exception du vomissement. Le vomissement, sans égard à la cause, était plus fréquent chez les patients pédiatriques recevant TELZIR deux fois par jour avec le ritonavir (30 % chez les patients de 2 à 18 ans) ou sans ritonavir (56 % chez les patients de 2 à 5 ans) que chez les adultes recevant TELZIR deux fois par jour avec le ritonavir (10 %) ou sans ritonavir (16 %). La durée médiane des épisodes de vomissement liés au médicament était de 1 jour (plage : 1 à 62 jours). Les vomissements ont entraîné l'arrêt définitif du traitement chez un patient pédiatrique et l'arrêt temporaire du traitement chez trois patients pédiatriques, qui recevaient tous TELZIR deux fois par jour avec le ritonavir.

### **Résultats d'analyse anormaux**

Les anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire (grade 3 ou 4) qui pourraient être liées au traitement par l'association de TELZIR et de ritonavir et qui ont été rapportées chez au moins 2 % des sujets adultes sont présentées au tableau 3.

**Tableau 3 Anomalies observées lors des analyses de laboratoire (grade 3 ou 4) qui pourraient être liées au traitement par l'association de TELZIR et de ritonavir et qui ont été rapportées chez au moins 2 % des sujets adultes**

<b>Anomalies cliniques (Taux accrus)</b>	<b>APV30002 (Patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux)</b>	<b>APV30003 (Patients ayant déjà reçu des antirétroviraux)</b>
ALT (> 5 x la LSN)	8 %	5 %
AST (> 5 x la LSN)	6 %	4 %
Lipase sérique (> 2 x la LSN)	6 %	4 %
Triglycérides (> 750 mg/dL)	6 %	6 %

LSN = limite supérieure de la normale

Une neutropénie de grade 3/4 a été signalée chez une plus forte proportion de sujets pédiatriques dans l'étude APV20003 (20 %) que dans l'étude APV29005 (4 %). On ne s'explique pas pourquoi le taux de neutropénie est si élevé dans l'étude APV20003, mais plusieurs facteurs ont pu jouer un rôle (médicaments concomitants, altération de l'échantillon et changements dans l'échelle de classement de la toxicité). Dans l'étude APV29005, le taux de neutropénie était comparable à celui observé dans la population adulte.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Outre les effets indésirables signalés lors des essais cliniques, les effets énumérés ci-dessous ont été rapportés lors de l'utilisation de TELZIR après sa commercialisation.

Ces effets ont été retenus en raison de leur gravité, de leur fréquence de signalement, du lien de causalité possible avec le fosamprénavir ou d'une combinaison de ces facteurs. Comme ils ont été signalés volontairement dans une population dont la taille est inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

**Organisme dans son ensemble :** Lipohypertrophie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Lipohypertrophie).

**Appareil cardiovasculaire :** Infarctus du myocarde.

**Endocrinien et métabolisme :** Le diabète sucré d'apparition récente, l'exacerbation du diabète sucré préexistant, l'hyperglycémie et l'hypercholestérolémie ont été signalés durant la période de post-commercialisation chez des patients infectés par le VIH qui recevaient un traitement par des inhibiteurs de la protéase (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).

**Système immunitaire :** Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire).

**Appareil urogénital :** Néphrolithiase.

**Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :** Syndrome de Stevens-Johnson et œdème de Quincke.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

#### **Interaction médicamenteuses graves**

- Antagonistes des récepteurs alpha 1-adrénergiques (p. ex., alfuzosine) – CONTRE-INDIQUÉE en raison d'une élévation possible des concentrations d'alfuzosine, ce qui pourrait entraîner l'hypotension (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).
- Anticoagulants (warfarine) – Il est recommandé de surveiller le Rapport international normalisé (RIN) (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).
- Antiarythmiques (p. ex., flécaïnide, propafénone, amiodarone, lidocaïne) – CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves et/ou potentiellement mortelles telle l'arythmie cardiaque secondaire à l'élévation des concentrations plasmatiques des antiarythmiques (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).
- Antihistaminiques – CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves et/ou potentiellement mortelles telle l'arythmie cardiaque (voir la section

#### CONTRE-INDICATIONS).

- Antimycobactériens (rifampine) – CONTRE-INDIQUÉE en raison du risque de perte de la réponse virologique et de résistance à TELZIR ou à la classe des inhibiteurs de la protéase ou encore à d'autres agents antirétroviraux administrés concurremment (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).
- Antinéoplasiques métabolisés par l'isoenzyme CYP3A (p. ex., dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastine et évérolimus) – Les concentrations de ces produits médicaux pourraient augmenter, ce qui pourrait accroître le risque des effets indésirables habituellement associés à ces agents. Veuillez consulter les renseignements pertinents relatifs à ces médicaments et, à moins d'avis contraire, éviter l'administration concomitante du fosamprénavir, avec ou sans ritonavir, et d'agents antinéoplasiques métabolisés par l'isoenzyme CYP3A.
- Dérivés de l'ergot (p. ex., dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine) – CONTRE-INDIQUÉES en raison du risque de réactions graves et/ou potentiellement mortelles telle l'intoxication aiguë par l'ergot qui se caractérise par un vasospasme périphérique et l'ischémie des extrémités et d'autres tissus (voir la section CONTRE-INDICATIONS).
- Stimulants gastro-intestinaux – CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves et/ou potentiellement mortelles telle l'arythmie cardiaque (voir la section CONTRE-INDICATIONS).
- Produits à base d'herbes médicinales (millepertuis) – CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de perte de la réponse virologique et de résistance à TELZIR ou à la classe des inhibiteurs de la protéase (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-herbe médicinale).
- Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (p. ex., lovastatine, simvastatine) – CONTRE-INDIQUÉES en raison du risque de réactions graves tel le risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).
- Agoniste des récepteurs bêta-adrénergique à longue durée d'action (salmétérol) - TELZIR et le salmétérol ne doivent pas être utilisés concurremment. Le traitement d'association pourrait entraîner un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).
- Neuroleptiques (p. ex., pimozide) – CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de réactions graves et/ou potentiellement mortelles telle l'arythmie cardiaque (voir la section CONTRE-INDICATIONS).
- Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (delavirdine) – CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de perte de la réponse virologique et d'apparition d'une résistance à la delavirdine (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).
- Inhibiteurs de la PDE5 (sildénafil; traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire) – CONTRE-INDIQUÉ étant donné qu'une dose sûre et efficace de sildénafil n'a pas été établie lors de l'emploi concomitant avec TELZIR. Risque accru d'effets indésirables associés au sildénafil (incluant troubles visuels,

hypotension, érection prolongée et syncope) (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

- Sédatifs/hypnotiques/antipsychotiques (p. ex., midazolam, triazolam, diazépam, flurazépam, quétiapine, lurasidone) – CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves et/ou potentiellement mortelles telle une sédation prolongée ou accrue ou encore une dépression respiratoire (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).
- Antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine) – Il est recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques des antidépresseurs tricycliques (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

### **Aperçu**

Lorsque TELZIR et le ritonavir sont administrés simultanément, le profil métabolique d'interactions médicamenteuses du ritonavir peut prédominer parce que celui-ci est un inhibiteur plus puissant du CYP 3A4. Il faut consulter les renseignements thérapeutiques complets du ritonavir avant d'entreprendre un traitement par TELZIR et le ritonavir en association.

Des études sur les interactions ont été réalisées uniquement chez les adultes.

L'amprénavir, le métabolite actif de TELZIR, est métabolisé dans le foie par les enzymes du cytochrome P450. L'amprénavir inhibe l'isoenzyme CYP 3A4. On doit donc faire preuve de prudence lorsque le patient prend des médicaments qui sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4. TELZIR ne doit pas être administré conjointement avec des médicaments dotés d'une fenêtre thérapeutique étroite et qui sont des substrats du CYP 3A4. Le ritonavir inhibe également l'isoenzyme CYP 2D6 et induit les isoenzymes CYP 3A4, CYP 1A2 et CYP 2C9 ainsi que la glucuronosyltransférase. Par conséquent, l'association du ritonavir et de TELZIR peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de produits médicinaux qui sont principalement métabolisés par le CYP 2D6. D'autres agents sont aussi susceptibles d'entraîner des interactions médicamenteuses graves et/ou potentiellement mortelles (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

### **Interactions médicament-médicament**

Voici les données obtenues chez l'adulte concernant les interactions médicamenteuses.



**Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de l'amprénavir ou du médicament concomitant	Commentaire
<b>Antirétroviraux</b>		
<b>Inhibiteurs de la protéase du VIH (voir le tableau 5 et le tableau 6)</b>		
Lopinavir/ritonavir	↓ lopinavir ↓ amprénavir	Un taux accru d'effets indésirables a été rapporté lors de l'administration concomitante de ces médicaments : lopinavir et ritonavir. On n'a pas établi les doses appropriées de ces associations médicamenteuses en regard de l'efficacité et de l'innocuité.
Atazanavir/ritonavir	↓ atazanavir	L'administration de fosamprénavir (700 mg 2 f.p.j.) et du ritonavir (100 mg 2 f.p.j.) avec l'atazanavir (300 mg 1 f.p.j.) pendant 10 jours n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'amprénavir à l'état d'équilibre. L'ASC(0-τ) de l'atazanavir a diminué de 22 %, sa C <sub>max</sub> de 24 % et sa C <sub>t</sub> est demeurée inchangée par rapport aux valeurs obtenues après l'administration de l'atazanavir (300 mg 1 f.p.j.) et du ritonavir (100 mg 1 f.p.j.).
	↑ ritonavir	L'administration de fosamprénavir (700 mg 2 f.p.j.) et du ritonavir (100 mg 2 f.p.j.) avec l'atazanavir (300 mg 1 f.p.j.) a augmenté l'ASC(0-τ) du ritonavir de 93 %, sa C <sub>max</sub> de 96 % et sa C <sub>t</sub> de 37 % par rapport à l'administration concomitante de fosamprénavir à 700 mg 2 f.p.j. et du ritonavir à 100 mg 2 f.p.j.
<b>Inhibiteurs de l'intégrase du VIH</b>		
Raltégravir/ritonavir	↓ raltégravir ↓ amprénavir	On a observé des réductions de la C <sub>min</sub> de l'amprénavir et du raltégravir de 19 % et de 36 %, respectivement, après l'administration concomitante de fosamprénavir-ritonavir (700/100 mg 2 f.p.j.) et de raltégravir (400 mg 2 f.p.j.) à jeun. On ignore l'importance clinique de ces réductions.
Dolutégravir	↓ dolutégravir	La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg 2 f.p.j. lorsqu'il est administré conjointement avec l'association fosamprénavir-ritonavir. On utilisera, dans la mesure du possible, une association de remplacement chez les patients qui présentent une résistance connue ou soupçonnée aux inhibiteurs de l'intégrase.
<b>Antagonistes des récepteurs CCR5 du VIH</b>		

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de l'amprénavir ou du médicament concomitant	Commentaire
Maraviroc/fosamprénavir/ritonavir	↓ amprénavir ↑ maraviroc	Une diminution de 36 % de la concentration de l'amprénavir à 12 heures a été observée lorsque le fosamprénavir (700 mg 2 f.p.j.) et le ritonavir (100 mg 2 f.p.j.) ont été administrés conjointement avec du maraviroc (300 mg 2 f.p.j.) et une diminution de 15 % de la concentration de l'amprénavir à 24 heures a été observée lorsque le fosamprénavir (1 400 mg 1 f.p.j.) et le ritonavir (100 mg 1 f.p.j.) ont été administrés conjointement avec du maraviroc (300 mg 1 f.p.j.). Les études cliniques ont montré que l'association fosamprénavir-ritonavir employée avec du maraviroc (150 mg 2 f.p.j.) a une efficacité comparable à celle d'autres IP potentialisés avec du maraviroc (150 mg 2 f.p.j.). L'exposition au maraviroc est accrue du double environ lorsque cet agent est administré avec une association fosamprénavir-ritonavir. Si l'association fosamprénavir-ritonavir est employée avec le maraviroc, la dose recommandée du maraviroc est de 150 mg 2 f.p.j. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le fosamprénavir est administré avec du ritonavir.
<b>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)</b>		
Abacavir  Ténofovir	Aucun effet	Selon l'examen des données antérieures, l'amprénavir administré sous forme d'AGENERASE n'a eu aucun effet clinique important sur l'abacavir chez les sujets recevant ces deux médicaments.  Dans un essai clinique de phase III (APV30003), les concentrations plasmatiques minimales de l'amprénavir étaient comparables chez les sujets recevant du fumarate de ténofovir disoproxil en association avec TELZIR et le ritonavir et chez les sujets ne recevant pas de ténofovir.
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</b>		
Éfavirenz	↓ amprénavir	Lorsque de l'éfavirenz est administré en même temps que TELZIR et du ritonavir une fois par jour, il est recommandé de majorer de 100 mg/jour la dose de ritonavir (300 mg au total).  Aucun changement de la dose de ritonavir n'est nécessaire lorsque l'éfavirenz est administré avec TELZIR et le ritonavir deux fois par jour.

<b>Classe du médicament concomitant : nom du médicament</b>	<b>Effet sur la concentration de l'amprénavir ou du médicament concomitant</b>	<b>Commentaire</b>
Névirapine	↓ amprénavir	L'ASC et la C <sub>min</sub> de l'amprénavir ont diminué de 11 % et de 19 % respectivement tandis que la C <sub>max</sub> est demeurée inchangée lorsque le fosamprénavir (700 mg 2 f.p.j.) et le ritonavir (100 mg 2 f.p.j.) ont été administrés en concomitance avec la névirapine (200 mg 2 f.p.j.). L'ASC, la C <sub>max</sub> et la C <sub>min</sub> de la névirapine ont augmenté de 14 %, de 13 % et de 22 % respectivement. Par conséquent, si la névirapine est administrée en concomitance avec le fosamprénavir (700 mg 2 f.p.j.) et le ritonavir (100 mg 2 f.p.j.), aucun ajustement de la dose n'est nécessaire. Le schéma posologique unique quotidien de l'association fosamprénavir-ritonavir n'a pas été évalué.
Delavirdine	↓ delavirdine	L'administration concomitante de fosamprénavir calcique et de delavirdine est CONTRE-INDIQUÉE car des réductions significatives de la concentration de delavirdine ont été observées (voir la section CONTRE-INDICATIONS).
<b>Antiarythmiques</b>		
Amiodarone Lidocaïne (action générale)	↑ antiarythmiques	L'administration concomitante avec le fosamprénavir calcique est CONTRE-INDIQUÉE en raison du risque de réactions graves et/ou potentiellement mortelles telles que l'arythmie cardiaque secondaire à l'élévation des concentrations plasmatiques des antiarythmiques (voir la section CONTRE-INDICATIONS).
<b>Antibiotiques et antifongiques</b>		
Clarithromycine	↑ clarithromycine	Le ritonavir augmente les concentrations plasmatiques de la clarithromycine. Une réduction de la dose de clarithromycine doit être envisagée lorsque celle-ci est administrée en concomitance avec le fosamprénavir calcique et le ritonavir chez des patients présentant une atteinte rénale.
Dapsone Érythromycine	↑ dapsone ↑ érythromycine	Les concentrations plasmatiques de ces médicaments pourraient être accrues lorsque ceux-ci sont administrés en concomitance avec TELZIR. Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée sur l'administration du fosamprénavir calcique en association avec l'érythromycine ou la dapsone; toutefois, les concentrations plasmatiques de ces médicaments pourraient être accrues lorsque ceux-ci sont administrés en concomitance avec TELZIR. L'érythromycine pourrait également entraîner une élévation des concentrations sériques d'amprénavir.

<b>Classe du médicament concomitant : nom du médicament</b>	<b>Effet sur la concentration de l'amprénavir ou du médicament concomitant</b>	<b>Commentaire</b>
Itraconazole Kétoconazole	↑ itraconazole ↑ kétoconazole	La coadministration peut provoquer une hausse des concentrations plasmatiques de l'un ou l'autre de ces médicaments. L'amprénavir et le ritonavir provoquent tous les deux une augmentation des concentrations plasmatiques de kétoconazole et l'on s'attend à ce qu'ils entraînent également une hausse de la concentration d'itraconazole. Ce dernier peut provoquer une augmentation des concentrations d'amprénavir. Si l'on veut utiliser de fortes doses de kétoconazole et d'itraconazole (> 200 mg/jour) en concomitance avec le fosamprénavir calcique et le ritonavir, on devra d'abord évaluer si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques et accroître la surveillance des effets indésirables dus au kétoconazole et à l'itraconazole.
Rifampine	↓ amprénavir	Les paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir sont affectés lorsque les deux médicaments sont administrés en concomitance. L'administration de la rifampine en concomitance avec le fosamprénavir calcique est CONTRE-INDIQUÉE, car elle réduit de 92 % et de 82 % respectivement la C <sub>min</sub> et l'ASC de l'amprénavir (voir la section CONTRE-INDICATIONS).
Rifabutine	↓ amprénavir ↑ rifabutine	Les paramètres pharmacocinétiques des deux médicaments sont affectés lorsqu'ils sont administrés en concomitance. L'administration concomitante d'amprénavir et de rifabutine abaisse de 15 % l'ASC de l'amprénavir et élève de 200 % l'ASC de la rifabutine. Il est nécessaire de réduire la dose recommandée de rifabutine d'au moins 75 % lorsque celle-ci est administrée en concomitance avec du fosamprénavir calcique et du ritonavir. Une réduction additionnelle de la dose peut être nécessaire. On doit demander un hémogramme toutes les semaines et chaque fois que le tableau clinique le justifie afin de prévenir une neutropénie chez les patients recevant du fosamprénavir calcique, du ritonavir et de la rifabutine en association.
<b>Anticoagulants</b>		
Warfarine		Les concentrations de warfarine peuvent être altérées. Il est recommandé de surveiller le RIN (rapport international normalisé).
<b>Anticonvulsivants</b>		
Carbamazépine Phénobarbital	↓ amprénavir	L'administration concomitante d'anticonvulsivants qui sont reconnus comme des inducteurs enzymatiques (par ex., le phénobarbital, la carbamazépine) n'a pas été étudiée mais pourrait entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de l'amprénavir.

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de l'amprénavir ou du médicament concomitant	Commentaire
Phénytoïne	↓ amprénavir  ↑ amprénavir ↓ phénytoïne	<p>La coadministration de TELZIR et de phénytoïne pourrait entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de l'amprénavir.</p> <p>L'ASC et la C<sub>min</sub> de l'amprénavir ont augmenté de 20 % et de 19 % respectivement tandis que la C<sub>max</sub> est demeurée inchangée lorsque TELZIR (700 mg 2 f.p.j.) et le ritonavir (100 mg 2 f.p.j.) ont été administrés en concomitance avec la phénytoïne (300 mg par jour). L'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub> de la phénytoïne ont diminué de 22 %, de 20 % et de 29 % respectivement. Les concentrations plasmatiques de la phénytoïne doivent être surveillées, et la dose de phénytoïne doit être augmentée s'il y a lieu. Aucun changement du schéma posologique de TELZIR-ritonavir n'est nécessaire. Le schéma posologique unique quotidien de TELZIR-ritonavir n'a pas été évalué.</p>
<b>Antidépresseurs</b>		
Paroxétine	↓ paroxétine	<p>Les concentrations plasmatiques de la paroxétine peuvent diminuer significativement lorsqu'elle est administrée avec TELZIR et le ritonavir. Tout ajustement de la dose de paroxétine doit dépendre de l'effet clinique (tolérabilité et efficacité).</p>
Trazodone	↑ trazodone	<p>L'emploi concomitant de la trazodone et de TELZIR avec ou sans ritonavir peut accroître les concentrations plasmatiques de la trazodone. Les effets indésirables suivants ont été observés après la coadministration de trazodone et du ritonavir : nausées, étourdissements, hypotension et syncope. Si la trazodone est utilisée avec un inhibiteur du CYP 3A4 comme TELZIR, on doit faire preuve de prudence et envisager de réduire la dose de trazodone.</p>
<b>Agents antigoutteux</b>		

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de l'amprénavir ou du médicament concomitant	Commentaire
Colchicine	↑ colchicine	<p>Chez les patients accusant une atteinte rénale ou hépatique, on ne doit pas administrer conjointement de la colchicine et TELZIR.</p> <p><u>TELZIR et l'administration concomitante de colchicine :</u></p> <p>Traitement des crises de goutte : 1 dose de 0,6 mg (1 comprimé), puis 0,3 mg (demi comprimé) 1 heure plus tard. Ne pas répéter la dose avant 3 jours.</p> <p>Prophylaxie des crises de goutte : Si le schéma posologique original de la colchicine était de 0,6 mg 2 f.p.j., on doit réduire la posologie à 0,3 mg 1 f.p.j. Si le schéma posologique original de la colchicine était de 0,3 mg 2 f.p.j., on doit réduire la posologie à 0,3 mg une fois tous les deux jours.</p> <p>Traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) : Dose quotidienne maximale de 0,6 mg (on peut administrer 0,3 mg 2 f.p.j.).</p>
<b>Antinéoplasiques</b>		
Dasatinib Nilotinib Ibrutinib Vinblastine Évérolimus	↑ dasatinib ↑ nilotinib ↑ ibrutinib ↑ vinblastine ↑ évérolimus	Lorsque des antinéoplasiques (p. ex., dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastine et évérolimus) qui sont métabolisés par l'isoenzyme CYP3A sont administrés en concomitance avec TELZIR avec ou sans ritonavir, les concentrations plasmatiques de ces médicaments antinéoplasiques peuvent être augmentées, ce qui pourrait accroître le risque des effets indésirables habituellement associés à ces antinéoplasiques. Veuillez consulter les renseignements pertinents sur ces antinéoplasiques et, à moins d'avis contraire, éviter l'administration concomitante du fosamprénavir, avec ou sans ritonavir, et d'agents antinéoplasiques métabolisés par l'isoenzyme CYP3A.

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de l'amprénavir ou du médicament concomitant	Commentaire
<b>Analgésiques narcotiques</b>		
Méthadone	↓ méthadone	<p>L'administration concomitante de TELZIR 700 mg et du ritonavir 100 mg 2 f.p.j. avec la méthadone 1 f.p.j. (<math>\leq</math> 200 mg) pendant 14 jours s'est traduite par une baisse de 18 % et de 21 % respectivement de l'ASC (0-<math>\tau</math>) et de la <math>C_{max}</math> de l'énantiomère actif (R-) de la méthadone.</p> <p>L'importance clinique de ces variations est inconnue; on doit toutefois surveiller les patients pour s'assurer qu'ils ne présentent pas de syndrome de sevrage. L'effet du schéma unquotidien de TELZIR 1 200 mg et du ritonavir 200 mg sur la pharmacocinétique de la méthadone n'a pas été évalué. Compte tenu de ces données, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque TELZIR-ritonavir sont administrés avec la méthadone.</p>
<b>Contraceptifs oraux et hormonothérapie substitutive</b>		
Éthinylestradiol-noréthindrone	↓ éthinylestradiol ↓ noréthindrone	<p>L'administration concomitante du fosamprénavir avec le ritonavir et l'éthinylestradiol-noréthindrone a entraîné une augmentation cliniquement significative des transaminases hépatiques chez certains sujets sains. La coadministration de fosamprénavir 700 mg 2 f.p.j. + ritonavir 100 mg 2 f.p.j. avec l'éthinylestradiol (EE) 0,035 mg/noréthindrone (NE) 0,5 mg 1 f.p.j. a abaissé l'ASC (0-<math>\tau</math>) et la <math>C_{max}</math> de l'EE de 37 % et de 28 %, respectivement, et a abaissé l'ASC (0-<math>\tau</math>), la <math>C_{max}</math> et la <math>C_T</math> de la NE de 34 %, 38 % et 26 %, respectivement.</p> <p>Les paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir à l'état d'équilibre n'ont pas été altérés de façon significative par l'administration concomitante avec l'éthinylestradiol/noréthindrone; par contre, l'ASC(0-<math>\tau</math>) et la <math>C_{max}</math> du ritonavir étaient plus élevées de 45 % et de 63 % respectivement, par rapport aux données antérieures obtenues chez des femmes prenant seulement du fosamprénavir et du ritonavir.</p> <p>Par conséquent, d'autres méthodes de contraception non hormonales sont recommandées pour les femmes en âge de procréer.</p> <p>On ne dispose d'aucune donnée sur la coadministration du fosamprénavir et du ritonavir avec des œstrogènes et/ou des progestatifs utilisés dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive. L'efficacité et l'innocuité de ces traitements avec le fosamprénavir et le ritonavir n'ont pas été établies.</p>

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de l'amprénavir ou du médicament concomitant	Commentaire
<b>Antiacides</b>		
Hydroxyde d'aluminium et hydroxyde de magnésium	↓ amprénavir	<p>Les paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir sont affectés lorsque les deux médicaments sont administrés en concomitance. L'ASC et la C<sub>max</sub> de l'amprénavir ont été réduites de 18 % et de 35 % respectivement, tandis que la C<sub>min</sub> (C12) était augmentée de 14 %, après l'administration concomitante d'une dose unique de 1 400 mg de fosamprénavir calcique et d'une dose unique de 30 mL d'un antiacide en suspension (équivalent à 2,75 g d'hydroxyde d'aluminium et à 1,8 g d'hydroxyde de magnésium).</p> <p>Aucun ajustement posologique de l'un de ces produits médicaux n'est considéré comme nécessaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance.</p>
<b>Benzodiazépines</b>		
Alprazolam Clorazépatate Diazépam Flurazépam Midazolam Triazolam	↑ benzodiazépines	L'administration des benzodiazépines en concomitance avec le fosamprénavir calcique est CONTRE-INDIQUÉE en raison du risque de réactions graves et/ou potentiellement mortelles telle une sédation prolongée ou accrue ou encore une dépression respiratoire secondaires à l'élévation des concentrations sériques des benzodiazépines (voir la section CONTRE-INDICATIONS).
<b>Inhibiteurs calciques</b>		
Diltiazem Amlodipine Nifédipine Féلودipine Vérapamil Nimodipine	↑ inhibiteurs calciques	Augmentation possible de l'activité des inhibiteurs calciques. Le fosamprénavir calcique peut accroître les concentrations sériques et, partant, l'activité du diltiazem, de l'amlodipine, de la nifédipine, de la féلودipine, du vérapamil et de la nimodipine.
<b>Corticostéroïdes</b>		
Dexaméthasone	↓ amprénavir	La dexaméthasone peut induire le CYP 3A4 et faire ainsi diminuer la concentration plasmatique de l'amprénavir.



Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de l'amprénavir ou du médicament concomitant	Commentaire
<b>Antagonistes des récepteurs de l'endothéline</b>		
Bosentan	↑ bosentan	<p>Administration concomitante du bosentan chez des patients prenant déjà TELZIR depuis au moins 10 jours : Amorcer le traitement à l'aide d'une dose de 62,5 mg une fois par jour ou tous les deux jours, selon la tolérabilité du patient.</p> <p>Administration concomitante de TELZIR chez des patients prenant du bosentan : Cesser l'emploi du bosentan au moins 36 heures avant la mise en route du traitement par TELZIR. Après au moins 10 jours suivant le début du traitement par TELZIR, reprendre le traitement par le bosentan à raison de 62,5 mg une fois par jour ou tous les deux jours, selon la tolérabilité du patient.</p>
<b>Inhibiteurs de la PDE5</b>		
Sildénafil Vardénafil Tadalafil	↑ sildénafil ↑ vardénafil ↑ tadalafil	<p>L'administration concomitante de TELZIR, du ritonavir et d'un inhibiteur de la PDE5 peut produire d'importantes augmentations de la concentration plasmatique de l'inhibiteur de la PDE5, ce qui peut entraîner des effets indésirables associés à ce type de médicament notamment l'hypotension, une syncope, des troubles visuels et le priapisme. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la PDE5 (par ex., sildénafil, vardénafil ou tadalafil) chez les patients prenant TELZIR n'est pas recommandée. Le sildénafil (employé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire) est CONTRE-INDIQUÉ étant donné qu'une dose sûre et efficace n'a pas été établie lors de l'emploi avec TELZIR (voir la section CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>Le tadalafil est principalement métabolisé par le CYP3A4. Chez les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme TELZIR l'emploi du tadalafil n'est pas recommandé.</p>
<b>Glucocorticoïdes</b>		
Propionate de fluticasone	↑ fluticasone	Des effets systémiques corticostéroïdiens comme le syndrome de Cushing et l'inhibition de la fonction surrénalienne ont été signalés chez des patients recevant du ritonavir et du propionate de fluticasone administré par inhalation ou par voie intranasale. Cette interaction pourrait également se produire avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le système CYP 3A du cytochrome P <sub>450</sub> . La coadministration de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée, à moins que les bienfaits possibles pour le patient ne l'emportent sur le risque d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes.

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de l'amprénavir ou du médicament concomitant	Commentaire
<b>Antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine</b>		
Cimétidine Ranitidine Famotidine Nizatidine	↓ amprénavir	<p>Les paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir sont affectés lorsque les médicaments sont administrés en concomitance. Les taux sériques de l'amprénavir peuvent être abaissés par l'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine (p. ex., ranitidine et cimétidine). L'administration concomitante de ranitidine (dose unique de 300 mg) et de fosamprénavir calcique (dose unique de 1 400 mg) a entraîné des baisses de l'ASC et de la C<sub>max</sub> de l'amprénavir de 30 % et de 51 % respectivement. Toutefois, aucun changement de la C<sub>min</sub> (C12) de l'amprénavir n'a été observé.</p> <p>Aucun ajustement posologique de ces produits médicaux n'est considéré comme nécessaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance.</p>
<b>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</b>		
Atorvastatine Lovastatine Simvastatine	↑ atorvastatine ↑ lovastatine ↑ simvastatine	<p>Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) peuvent interagir avec les inhibiteurs de la protéase et augmenter le risque de myopathie, dont la rhabdomyolyse. L'emploi concomitant de la lovastatine ou de la simvastatine et de TELZIR est CONTRE-INDIQUÉ (voir la section CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>La C<sub>max</sub>, l'ASC et la C<sub>min</sub> de l'atorvastatine ont augmenté de 184 %, 153 % et 73 %, respectivement, lorsque l'atorvastatine (10 mg une fois par jour pendant 4 jours) a été administrée avec l'association fosamprénavir/ritonavir (700 mg/100 mg deux fois par jour pendant deux semaines). La C<sub>max</sub>, l'ASC et la C<sub>min</sub> de l'amprénavir n'ont pas changé. Lorsque l'atorvastatine est coadministrée avec TELZIR, on doit adapter soigneusement la dose d'atorvastatine et utiliser la plus faible dose nécessaire; ne pas dépasser 20 mg/jour.</p>
<b>Immunosuppresseurs</b>		
Cyclosporine Rapamycine Tacrolimus	↑ immunosuppresseurs	<p>Les concentrations plasmatiques de cyclosporine, de rapamycine et de tacrolimus peuvent être augmentées lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec le fosamprénavir calcique et le ritonavir. Par conséquent, une surveillance fréquente de la concentration thérapeutique est recommandée jusqu'à ce que celle-ci se soit stabilisée.</p>

Classe du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration de l'amprénavir ou du médicament concomitant	Commentaire
<b>Bêta-agonistes en inhalation</b>		
Salmétérol	↑ salmétérol	TELZIR et le salmétérol ne doivent pas être employés concurremment. En effet, cette association pourrait se traduire par un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, y compris une prolongation de l'intervalle QT, des palpitations et la tachycardie sinusale.
<b>Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)</b>		
Ésoméprazole Oméprazole Lansoprazole Pantoprazole Rabéprazole	Aucun effet	La coadministration de l'ésoméprazole et du fosamprénavir n'a pas eu d'effet sur l'ASC, la C <sub>max</sub> et la C <sub>min</sub> de l'amprénavir; l'ASC de l'ésoméprazole a augmenté de 55 % et le T <sub>max</sub> a été prolongé de 1 heure alors que la C <sub>max</sub> est restée inchangée. La coadministration avec l'association fosamprénavir-ritonavir pendant 14 jours n'a pas changé l'ASC, la C <sub>max</sub> et la C <sub>min</sub> de l'amprénavir ni l'ASC et la C <sub>max</sub> de l'ésoméprazole; le T <sub>max</sub> de l'ésoméprazole a été prolongé de 1 heure. Aucun ajustement posologique pour chacun des médicaments respectifs n'est jugé nécessaire lors d'une administration concomitante.
Alfuzosine	↑ alfuzosine	L'administration de l'alfuzosine en concomitance avec le fosamprénavir calcique est CONTRE-INDIQUÉE en raison d'un risque d'augmentation des concentrations sériques d'alfuzosine, et d'un risque accru d'hypotension (voir la section CONTRE-INDICATIONS).
<b>Antidépresseurs tricycliques</b>		
Amitriptyline Imipramine	↑ tricycliques	La surveillance des concentrations thérapeutiques est recommandée pour les antidépresseurs tricycliques.
<b>Antipsychotiques</b>		
Quétiapine	↑ quétiapine	En raison de l'inhibition du CYP3A par le fosamprénavir, une hausse des concentrations de quétiapine est à prévoir. L'administration concomitante de fosamprénavir et de quétiapine est CONTRE-INDIQUÉE puisqu'elle pourrait augmenter la toxicité liée à la quétiapine. Des concentrations plasmatiques accrues de quétiapine pourraient entraîner un coma.
Lurasidone	↑ lurasidone	Si l'administration concomitante avec le fosamprénavir est nécessaire, il convient de réduire la dose de lurasidone. Veuillez consulter les renseignements thérapeutiques sur la lurasidone et l'emploi concomitant avec des inhibiteurs modérés de l'isoenzyme CYP3A4. L'administration conjointe de fosamprénavir en association avec le ritonavir et de lurasidone est CONTRE-INDIQUÉE en raison du risque de réactions graves ou potentiellement mortelles.

Des études portant sur les interactions médicamenteuses ont été effectuées sur les comprimés TELZIR et les préparations d'amprénavir. Les effets de l'administration concomitante de médicaments sur l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub> de l'amprénavir sont résumés

au tableau 5. Les effets de TELZIR sur les paramètres pharmacocinétiques d'autres médicaments sont résumés au tableau 6.

**Tableau 5 Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir après l'administration de TELZIR en concomitance avec un autre médicament**

Médicament(s) concomitant(s) et dose(s)	Dose de TELZIR*	n	Variation en % des paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir (IC à 90 %)		
			C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Antiacide (MAALOX® TC) Dose unique de 30 mL	Dose unique de 1 400 mg	30	↓35 (↓24 à ↓42)	↓18 (↓9 à ↓26)	↑14 (↓7 à ↑39)
Atazanavir 300 mg, 1 f.p.j. x 10 jours	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 10 jours	22	↔	↔	↔
Atorvastatine 10 mg, 1 f.p.j. x 4 jours	1 400 mg 2 f.p.j. x 2 sem.	16	↓18 (↓34 à ↑1)	↓27 (↓41 à ↓12)	↓12 (↓27 à ↓6)
Atorvastatine 10 mg, 1 f.p.j. x 4 jours	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 2 sem.	16	↔	↔	↔
Dolutégravir 50 mg, 1 f.p.j. x 15 jours	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 10 jours	12	↔ <sup>a</sup>	↔ <sup>a</sup>	↔ <sup>a</sup>
Éfavirenz 600 mg, 1 f.p.j. x 2 sem.	1 400 mg 1 f.p.j. plus ritonavir 200 mg 1 f.p.j. x 2 sem.	16	↔	↓13 (↓30 à ↑7)	↓36 (↓8 à ↓56)
Éfavirenz 600 mg, 1 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 1 f.p.j. x 2 sem.	1 400 mg 1 f.p.j. plus ritonavir 200 mg 1 f.p.j. x 2 sem.	16	↑18 (↑1 à ↑38)	↑11 (0 à ↑24)	↔
Éfavirenz 600 mg, 1 f.p.j. x 2 sem.	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 2 sem.	16	↔	↔	↓17 (↓4 à ↓29)
Éthinylestradiol-noréthindrone 0,035 mg/0,5 mg 1 f.p.j. x 21 jours	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 21 jours	23	↔ <sup>a</sup>	↔ <sup>a</sup>	↔ <sup>a</sup>
Lopinavir/ritonavir 533 mg/133 mg 2 f.p.j.	1 400 mg 2 f.p.j. x 2 sem.	18	↓13	↓26	↓42
Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2 f.p.j. x 2 sem.	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 2 sem.	18	↓58 (↓42 à ↓70)	↓63 (↓51 à ↓72)	↓65 (↓54 à ↓73)
Méthadone 70 à 120 mg 1 f.p.j. x 2 sem.	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 2 sem.	19	↔ <sup>a</sup>	↔ <sup>a</sup>	↔ <sup>a</sup>
Phénytoïne 300 mg 1 f.p.j. x 10 jours	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 10 jours	13	↔	↑20 (↑8 à ↑34)	↑19 (↑6 à ↑33)
Raltégravir 400 mg, 2 f.p.j. pendant 2 sem.	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 2 sem.	14	Administration à jeun ↓14 (↓36 à ↑15)	Administration à jeun ↓16 (↓36 à ↑8)	Administration à jeun ↓19 (↓42 à ↑13)

Médicament(s) concomitant(s) et dose(s)	Dose de TELZIR*	n	Variation en % des paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir (IC à 90 %)		
			C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Antiacide (MAALOX <sup>®</sup> TC) Dose unique de 30 mL	Dose unique de 1 400 mg	30	↓35 (↓24 à ↓42)	↓18 (↓9 à ↓26)	↑14 (↓7 à ↑39)
Atazanavir 300 mg, 1 f.p.j. x 10 jours	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 10 jours	22	↔	↔	↔
Atorvastatine 10 mg, 1 f.p.j. x 4 jours	1 400 mg 2 f.p.j. x 2 sem.	16	↓18 (↓34 à ↑1)	↓27 (↓41 à ↓12)	↓12 (↓27 à ↓6)
Ranitidine Dose unique de 300 mg	Dose unique de 1 400 mg	30	↓51 (↓43 à ↓58)	↓30 (↓22 à ↓37)	↔ (↓19 à ↑21)
Névirapine 200 mg 2 f.p.j. x 14 jours <sup>b</sup>	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 14 jours	17	↔	↓11 (↓23 à ↑3)	↓19 (↓32 à ↓4)

\* Le médicament concomitant est également mentionné dans cette colonne le cas échéant.

↑ = augmentation; ↓ = diminution; ↔ = aucune variation. Dans ce tableau, on entend par « aucune variation » une variation de ± 10 % des valeurs pharmacocinétiques.

<sup>a</sup> = comparativement aux témoins historiques

<sup>b</sup> = patients traités par la névirapine pendant au moins 12 semaines avant le début de l'étude

**Tableau 6 Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant en présence d'amprénavir après l'administration de TELZIR**

Médicament(s) concomitant(s) et dose(s)	Dose de TELZIR*	n	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant (IC à 90 %)		
			C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
Atazanavir 300 mg 1 f.p.j. x 10 jours	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 10 jours	21	↓24**	↓22**	↔**
Ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 10 jours	700 mg 2 f.p.j. plus atazanavir 300 mg 1 f.p.j. x 10 jours	22	↑96 <sup>§</sup>	↑93 <sup>§</sup>	↑37 <sup>§</sup>
Atorvastatine 10 mg 1 f.p.j. x 4 jours	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 2 sem.	16	↑184 (↑126 à ↑257)	↑153 (↑115 à ↑199)	↑73 (↑45 à ↑108)
Dolutégravir 50 mg 1 f.p.j. x 15 jours	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 10 jours	12	↓24 (↓8 à ↓37)	↓35 (↓22 à ↓46)	↓49 (↓37 à ↓59)
Éthinylestradiol*** 0,035 mg 1 f.p.j. x 21 jours	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 21 jours	25	↓28 (↓21 à ↓35)	↓37 (↓30 à ↓42)	n.d.
Lopinavir/ritonavir <sup>†</sup> 533 mg/133 mg 2 f.p.j. x 2 sem.	1 400 mg 2 f.p.j. x 2 sem.	18	↔	↔	↔
Lopinavir/ritonavir <sup>†</sup> 400 mg/100 mg 2 f.p.j. x 2 sem.	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 2 sem.	18	↑30 (↓15 à ↑47)	↑37 (↓20 à ↑55)	↑52 (↓28 à ↑82)
Méthadone 70 à 120 mg 1 f.p.j. x 2 sem.	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 2 sem.	19	R-méthadone (actif)		
			↓21 <sup>a</sup> (↓30 à ↓12)	↓18 <sup>a</sup> (↓27 à ↓8)	↓11 <sup>a</sup> (↓21 à ↑1)
			S-méthadone (inactif)		
			↓43 <sup>a</sup> (↓49 à ↓37)	↓43 <sup>a</sup> (↓50 à ↓36)	↓41 <sup>a</sup> (↓49 à ↓31)
Noréthindrone *** 0,5 mg 1 f.p.j. x 21 jours	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 21 jours	25	↓38 (↓32 à ↓44)	↓34 (↓30 à ↓37)	↓26 (↓20 à ↓32)
Névirapine 200 mg 2 f.p.j. x 2 sem.*	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 2 sem.	17	↑13 (↑3 à ↑24)	↑14 (↑5 à ↑24)	↑22 (↑9 à ↑35)
Phénytoïne 300 mg 1 f.p.j. x 10 jours	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 10 jours	14	↓20 (↓12 à ↓27)	↓22 (↓17 à ↓27)	↓29 (↓23 à ↓34)
Raltégravir 400 mg 2 f.p.j. x 2 sem.	700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j. x 2 sem.	14	Administration à jeun ↓51 (↓13 à ↓75)	Administration à jeun ↓45 (↓16 à ↓76)	Administration à jeun ↓36 (↓3 à ↓57)

\* Le médicament concomitant est également mentionné dans cette colonne le cas échéant.

\*\*Valeurs obtenues après l'administration d'atazanavir (300 mg 1 f.p.j.) plus ritonavir (100 mg 1 f.p.j.)

† Ces données représentent les concentrations de lopinavir.

\*\*\*Administrée sous forme de comprimé contraceptif oral combiné : éthinylestradiol 0,035 mg/noréthindrone 0,5 mg

↑ = augmentation; ↓ = diminution; ↔ = aucune variation. Dans ce tableau, on entend par « aucune variation » une variation de ± 10 % des valeurs pharmacocinétiques.

n.d. = non déterminé, car la C<sub>min</sub> était inférieure au seuil de détection.

<sup>a</sup> = Dose normalisée à 100 mg de méthadone. La concentration non liée de la composante active, la R-méthadone, était inchangée.

<sup>§</sup> Par rapport à la coadministration de fosamprenavir à raison de 700 mg 2 f.p.j. plus 100 mg 2 f.p.j.

\* = patients traités par la névirapine pendant au moins 12 semaines avant le début de l'étude.

Bien que les interactions entre TELZIR et les médicaments suivants n'aient pas été étudiées, il nous semble approprié de présenter les renseignements figurant au tableau 7 étant donné que le fosamprenavir calcique est métabolisé en amprénavir, son métabolite actif.

**Tableau 7 Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'amprénavir**

Paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir en présence du médicament concomitant			Médicament concomitant	Paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant en présence d'amprénavir		
C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>		C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
↑47 %	↑29 %	↑27 %	Abacavir	↔	↔	↔
↑15 %	↑18 %	↑39 %	Clarithromycine	↓10 %	↔	↔
↑18 %	↑33 %	↑25 %	Indinavir	↓22 %	↓38	↓27 %
↓16 %	↑31 %	s.o.	Kétoconazole (d.u.)	↑19 %	↑44 %	s.o.
↔	↔	s.o.	Lamivudine (d.u.)	↔	↔	s.o.
↓14 %	↔	↑189 %	Nelfinavir	↑12 %	↑15 %	↑14 %
↔	↓15 %	↓15 %	Rifabutine	↑119 %	↑193 %	↑271 %
↓70 %	↓82 %	↓92 %	Rifampine	↔	↔	n.d.
↓37 %	↓32 %	↓14 %	Saquinavir*	↑21 %	↓19 %	↓48 %
↔	↑13 %	s.o.	Zidovudine (d.u.)	↑40 %	↑31 %	s.o.
s.o. <sup>(1)</sup>	s.o. <sup>(1)</sup>	s.o. <sup>(1)</sup>	R-méthadone (actif)	↓25 %	↓13 %	↔
s.o. <sup>(1)</sup>	s.o. <sup>(1)</sup>	s.o. <sup>(1)</sup>	S-méthadone (inactif)	↓48 %	↓40 %	↓23 %
↔	↓22 %	↓20 %	Éthinylestradiol	↔	↔	↑32 %
			noréthindrone	↔	↑18 %	↑45 %

↑ = augmentation; ↓ = diminution; ↔ = aucune variation significative; s.o. = sans objet; d.u. = étude à dose unique n.d. = non déterminé, car la C<sub>min</sub> était inférieure au seuil de détection.

(1) = voir la section Autres interactions, Méthadone.

\* = (capsules de gélatine molle)

### **Interactions médicament-aliment**

Des interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

L'utilisation concomitante de TELZIR et de millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou de produits contenant du millepertuis est contre-indiquée (voir la section CONTRE-INDICATIONS). On s'attend à ce que l'administration conjointe d'inhibiteurs de la protéase (y compris TELZIR) et de millepertuis réduise considérablement les concentrations de l'inhibiteur de la protéase et puisse se traduire par des concentrations sous-optimales d'amprénavir, une perte de la réponse virologique et une possible résistance à l'amprénavir ou à la classe des inhibiteurs de la protéase.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Des interactions avec des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Un médecin expérimenté dans le traitement des infections liées au VIH devrait instaurer le traitement.

L'emploi de TELZIR et de ritonavir à des doses plus élevées que celles approuvées n'est pas recommandé (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) en raison du risque d'élévation des transaminases.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

L'administration quotidienne de l'association TELZIR-ritonavir n'est pas recommandée chez les patients ayant déjà pris un inhibiteur de la protéase ou chez tout patient pédiatrique.

Lorsque TELZIR est utilisé en association avec le ritonavir, les prescripteurs doivent consulter les renseignements thérapeutiques complets sur le ritonavir.

#### **Adultes (18 ans et plus)**

De faibles doses de ritonavir peuvent être administrées pour améliorer le profil pharmacocinétique de l'amprénavir. L'emploi de fosamprénavir et de ritonavir à des doses plus élevées que celles approuvées n'est pas recommandé.

Les comprimés TELZIR peuvent être pris avec ou sans aliments.

TELZIR en suspension orale doit être pris sans aliments et à jeun. Agiter vigoureusement le flacon avant l'emploi.

La dose orale recommandée de fosamprénavir en association avec le ritonavir est indiquée au tableau 8.

#### **Patients pédiatriques (6 ans et plus)**

La dose recommandée de TELZIR chez les patients de 6 ans et plus doit être calculée en fonction du poids corporel (kg) et ne doit pas dépasser la dose recommandée chez les adultes. Il n'y a pas assez de données sur les patients pédiatriques pour recommander : (1) une posologie quotidienne ou (2) quelque dose que ce soit chez les patients de moins de 6 ans.

Il est recommandé d'utiliser la suspension orale TELZIR pour obtenir la dose la plus précise possible en fonction du poids corporel. Chez les patients pédiatriques, la suspension orale devrait être prise avec des aliments pour rendre son administration plus agréable et favoriser la fidélité au traitement. Les recommandations posologiques pour ces patients se fondent sur des études où la suspension orale TELZIR était prise avec du ritonavir et des aliments. L'effet observé des aliments est donc pris en considération (voir



la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). En cas de vomissements dans les 30 minutes suivant la prise d'une dose, la suspension orale doit être administrée de nouveau.

La dose orale recommandée de TELZIR en association avec le ritonavir est indiquée au tableau 8.

**Tableau 8 Dose orale recommandée de TELZIR administré conjointement avec le ritonavir chez les adultes (≥ 18 ans) et les patients pédiatriques (≥ 6 ans)**

Population	Âge	Présentation	Schéma posologique	
			1 f.p.j.	2 f.p.j.
Patients non préalablement traités	Adultes (≥ 18 ans)	Comprimés	1 400 mg de TELZIR et 200 mg de ritonavir	700 mg de TELZIR et 100 mg de ritonavir
		Suspension orale	1 400 mg de TELZIR et 200 mg de ritonavir	700 mg de TELZIR et 100 mg de ritonavir
	Patients pédiatriques (≥ 6 ans)	Comprimés	-	Ne pas dépasser 700 mg de TELZIR plus 100 mg de ritonavir*
		Suspension orale	-	18 mg/kg de TELZIR plus 3 mg/kg de ritonavir, sans dépasser la dose pour adultes de 700 mg de TELZIR plus 100 mg de ritonavir
Patients ayant déjà pris un inhibiteur de la protéase	Adultes (≥ 18 ans)	Comprimés	-	700 mg de TELZIR et 100 mg de ritonavir
		Suspension orale	-	700 mg de TELZIR et 100 mg de ritonavir
	Patients pédiatriques (≥ 6 ans)	Comprimés	-	Ne pas dépasser 700 mg de TELZIR plus 100 mg de ritonavir*
		Suspension orale	-	18 mg/kg de TELZIR plus 3 mg/kg de ritonavir, sans dépasser la dose pour adultes de 700 mg de TELZIR plus 100 mg de ritonavir

\* L'association TELZIR-ritonavir peut être utilisée chez les patients pédiatriques de 39 kg ou plus (les comprimés de ritonavir peuvent être utilisés chez les patients pesant 33 kg ou plus) qui sont capables d'avaler les comprimés entiers.

## **Populations particulières**

### **Pédiatrie (moins de 2 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de TELZIR en association avec le ritonavir n'ont pas encore été établies chez ces patients.

### **Gériatrie (65 ans et plus)**

L'innocuité et l'efficacité de TELZIR en association avec le ritonavir n'ont pas encore été établies chez ces patients.

### **Patients présentant une atteinte hépatique**

TELZIR et le ritonavir doivent être administrés avec prudence et à doses réduites chez les adultes présentant une atteinte hépatique légère, modérée ou sévère (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et ESSAIS CLINIQUES). On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de l'association TELZIR-ritonavir chez les patients pédiatriques présentant un degré quelconque d'atteinte hépatique; aucune posologie ne peut être recommandée chez ces patients.

#### Adultes présentant une atteinte hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6)

700 mg de TELZIR deux fois par jour plus 100 mg de ritonavir une fois par jour

#### Adultes présentant une atteinte hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7-9)

450 mg de TELZIR deux fois par jour plus 100 mg de ritonavir une fois par jour

#### Adultes présentant une atteinte hépatique sévère (score de Child-Pugh de 10-15)

300 mg de TELZIR deux fois par jour plus 100 mg de ritonavir une fois par jour

Même si l'on adapte la posologie chez les adultes présentant une atteinte hépatique, certaines personnes pourraient présenter des concentrations plasmatiques plus élevées que prévu d'amprénavir et de ritonavir en raison de la variabilité interindividuelle. Par conséquent, il convient d'effectuer les épreuves de laboratoire appropriées évaluant la fonction du foie avant d'amorcer le traitement et à intervalles réguliers durant celui-ci (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

TELZIR ne pouvant être pris aux doses de 300 mg et de 450 mg sous forme de comprimés, on devra les administrer en suspension orale.

### **Patients présentant une atteinte rénale**

Chez ces patients, on considère qu'aucun ajustement posologique initial n'est nécessaire.

## **SURDOSAGE**

Pour savoir comment intervenir en cas d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On ne connaît aucun antidote à TELZIR. On ne sait pas s'il est possible d'éliminer l'amprénavir par dialyse péritonéale ou par hémodialyse. En cas de surdosage, on doit surveiller le patient pour déceler tout signe de toxicité, et, au besoin, recourir au traitement de soutien standard.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le fosamprénavir calcique est un promédicament de l'amprénavir, un inhibiteur compétitif non peptidique de la protéase du VIH-1. L'inhibition de la protéase virale empêche le clivage des polypeptides *gag* et *gag-pol* nécessaire à la réplication du virus.

Le fosamprénavir calcique est rapidement hydrolysé en amprénavir par des enzymes de l'épithélium intestinal lorsqu'il est absorbé.

### **Pharmacocinétique**

#### **Absorption et biodisponibilité**

Après de multiples administrations par voie orale de 1 400 mg de fosamprénavir calcique une fois par jour et de 200 mg de ritonavir une fois par jour, l'amprénavir a été rapidement absorbé, la moyenne géométrique (IC à 95 %) de la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) à l'équilibre de l'amprénavir se situant à 7,24 µg/mL (6,32-8,28) environ 2 heures (0,8-5,0) après la prise ( $T_{max}$ ). La moyenne géométrique de la concentration plasmatique minimale ( $C_{min}$ ) à l'équilibre de l'amprénavir était de 1,45 µg/mL (1,16-1,81) et l' $ASC_{24,éq}$  était de 69,4 µg·h/mL (59,7-80,8).

Après de multiples administrations par voie orale de 700 mg de fosamprénavir calcique deux fois par jour et de 100 mg de ritonavir deux fois par jour, l'amprénavir a été rapidement absorbé, la moyenne géométrique (IC à 95 %) de la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) à l'équilibre de l'amprénavir se situant à 6,08 µg/mL (5,38-6,86) environ 1,5 heure (0,75-5,0) après la prise ( $T_{max}$ ). La concentration plasmatique minimale ( $C_{min}$ ) moyenne de l'amprénavir à l'équilibre était de 2,12 µg/mL (1,77-2,54) et l' $ASC_{24,éq}$  était de 79,2 µg·h/mL (69,0-90,6). La biodisponibilité orale absolue de l'amprénavir n'a pas été établie chez l'humain.

Les valeurs de l' $ASC_{\infty}$  de l'amprénavir obtenues après l'administration à jeun de TELZIR en comprimés (fosamprénavir calcique) et de TELZIR en suspension orale étaient équivalentes; la  $C_{max}$  de l'amprénavir avec la suspension orale de TELZIR était supérieure de 14 % à celle observée avec la préparation en comprimés.

#### **Effets des aliments sur l'absorption orale**

##### ***Comprimés***

La biodisponibilité relative des comprimés de fosamprénavir calcique a été évaluée chez des volontaires sains; certains étaient à jeun et d'autres avaient pris un repas standard à forte teneur lipidique comptant 967 kcal, 67 g de matières grasses, 33 g de protéines et

58 g de glucides. Aucune variation de la  $C_{max}$ , du  $T_{max}$  ou de l' $ASC_{0-\infty}$  n'a été observée chez les sujets ayant pris une dose unique de TELZIR de 1 400 mg après avoir mangé par rapport aux sujets ayant pris leur dose à jeun. Les comprimés TELZIR peuvent être pris avec ou sans aliments.

### **Suspension**

L'administration de la suspension orale de fosamprénavir calcique en même temps qu'un repas à forte teneur lipidique a réduit l'ASC plasmatique de l'amprénavir d'environ 28 % et la  $C_{max}$  d'environ 46 % comparativement à l'administration chez les sujets à jeun. La suspension orale TELZIR doit être prise sans aliments et à jeun à la même dose que les comprimés dans la population adulte; par contre, chez les enfants et les adolescents, elle doit être prise avec des aliments (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Populations particulières et états pathologiques**

#### **Pédiatrie (6 ans et plus)**

Les paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir ont été évalués chez 47 patients pédiatriques (âgés de 6 à 18 ans) à la suite de l'administration de TELZIR (suspension orale ou comprimés) avec le ritonavir et avec des aliments (voir tableau 9 ci-dessous).

**Tableau 9 Moyenne géométrique (IC à 95 %) des paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir à l'équilibre chez des patients pédiatriques (≥ 6 ans) recevant TELZIR avec du ritonavir deux fois par jour**

Paramètre	6 à 11 ans		12 à 18 ans	
	<i>n</i>	18 mg/kg de fosamprénavir plus 3 mg/kg de ritonavir 2 f.p.j.	<i>n</i>	700 mg de fosamprénavir plus 100 mg de ritonavir 2 f.p.j.
$ASC_{(0-24)}$ (mcg•h/mL)	9	93,4 (67,8, 129)	8	58,8 (38,8, 89,0)
$C_{max}$ (mcg/mL)	9	6,07 (4,40, 8,38)	8	4,33 (2,82, 6,65)
$C_{min}$ (mcg/mL)	17	2,69 (2,15, 3,36)	24	1,61 (1,21, 2,15)

#### **Gériatrie**

Les propriétés pharmacocinétiques du fosamprénavir calcique n'ont pas été étudiées chez les personnes de plus de 65 ans.

#### **Sexe**

Le fosamprénavir calcique présente les mêmes propriétés pharmacocinétiques chez l'homme et chez la femme.

#### **Femmes enceintes**

Les propriétés pharmacocinétiques de l'amprénavir (APV) ont été étudiées chez des femmes enceintes qui ont reçu l'association TELZIR-ritonavir à 700/100 mg deux fois par jour pendant le deuxième ( $n = 6$ ) ou le troisième trimestre ( $n = 9$ ) de la grossesse ainsi qu'après l'accouchement. L'exposition à l'APV a été de 25 à 35 % moins grande durant la grossesse. Les valeurs de  $C_{tau}$  de l'APV exprimées sous forme de moyenne

géométrique (IC à 95 %) se chiffraient à 1,31 (de 0,97 à 1,77), 1,34 (de 0,95 à 1,89) et 2,03 (de 1,46 à 2,83)  $\mu\text{g/mL}$  pour le deuxième trimestre, le troisième trimestre et la période après l'accouchement, respectivement, et s'inscrivaient dans la plage des valeurs obtenues chez des femmes qui n'étaient pas enceintes et qui avaient reçu divers schémas contenant l'association FPV/RTV. Un passage transplacentaire faible à modéré a été observé d'après le rapport des concentrations du médicament enregistrées dans le cordon ombilical et le plasma du sang périphérique de la mère (exprimé sous forme de moyenne géométrique, calculée par la méthode des moindres carrés; IC à 95 %) qui était de 0,27 (de 0,24 à 0,30).

### **Insuffisance hépatique**

La pharmacocinétique de l'amprénavir suite à l'administration de TELZIR et de ritonavir pendant 14 jours a été étudiée chez des adultes infectés par le VIH-1 présentant une atteinte hépatique et chez des témoins appariés ayant une fonction hépatique normale. Après deux semaines de traitement par TELZIR-ritonavir, l'ASC de l'amprénavir a augmenté d'environ 22 % chez les patients ayant une atteinte hépatique légère et d'environ 70 % chez les patients ayant une atteinte hépatique modérée comparativement aux patients infectés par le VIH-1 ayant une fonction hépatique normale. Le taux de liaison aux protéines a diminué en présence d'une atteinte hépatique légère ou modérée, la fraction non liée de l'amprénavir après 2 heures ( $C_{\max}$  approximative) augmentant de 18 % à 57 %, et la fraction non liée à la fin de l'intervalle posologique ( $C_{\min}$ ) augmentant de 50 % à 102 %. Chez les patients ayant une atteinte hépatique sévère (score de Child-Pugh de 10 à 13), une dose réduite de TELZIR (300 mg 2 f.p.j.) ainsi qu'une réduction de la fréquence de la prise du ritonavir (100 mg 1 f.p.j.) se sont traduites par une baisse de la  $C_{\max}$  de l'amprénavir dans le plasma de 19 %, de l'ASC ( $0-\tau$ ) de 23 % et de la  $C_{\tau}$  de 38 %, mais par des valeurs  $C_{\tau}$  d'amprénavir plasmatique non lié semblables à celles obtenues chez des patients ayant une fonction hépatique normale et recevant le schéma posologique standard, à savoir 700 mg de TELZIR 2 f.p.j. et 100 mg de ritonavir 2 f.p.j. Malgré la réduction de la fréquence d'administration du ritonavir, les patients ayant une atteinte hépatique sévère ont présenté une  $C_{\max}$ , une  $C_{\text{moy}}$  et une  $C_{\tau}$  de ritonavir plus élevées de 64 %, de 40 % et de 38 %, respectivement, que celles obtenues chez des patients ayant une fonction hépatique normale et recevant le schéma posologique standard de l'association TELZIR-ritonavir (700 mg/100 mg 2 f.p.j.). Les paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir sont résumés dans le tableau 10 ci-dessous.

**Tableau 10 Pharmacocinétique de l'amprénavir (APV) suite à l'administration de TELZIR et de ritonavir pendant 14 jours à des adultes infectés par le VIH-1 présentant une atteinte hépatique comparativement à des adultes ayant une fonction hépatique normale**

Paramètre APV	Fonction hépatique normale <sup>a</sup> (FPV 700 mg 2 f.p.j. + RTV 100 mg 2 f.p.j.) <i>n</i> = 10	Insuffisance hépatique légère (Child-Pugh 5-6) (FPV 700 mg 2 f.p.j. + RTV 100 mg 2 f.p.j.) <i>n</i> = 9		Insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh 7-9) (FPV 300 mg 2 f.p.j. + RTV 100 mg 1 f.p.j.) <i>n</i> = 10		Fonction hépatique normale <sup>b</sup> (FPV 700 mg 2 f.p.j. + RTV 100 mg 2 f.p.j.) <i>n</i> = 7	Insuffisance hépatique sévère (Child Pugh 10-15) (FPV 300 mg 2 f.p.j. + RTV 100 mg 1 f.p.j.) <i>n</i> = 8	
	Estimation du paramètre Moyenne géométrique [IC à 95 %] (CV%)	Estimation du paramètre Moyenne géométrique [IC à 95 %] (CV%)	Atteinte légère vs foie normal <sup>a</sup> Rapport moyen GLS [IC à 90 %]	Estimation du paramètre Moyenne géométrique [IC à 95 %] (CV%)	Atteinte modérée vs foie normal <sup>a</sup> Rapport moyen GLS [IC à 90 %]	Estimation du paramètre Moyenne géométrique [IC à 95 %] (CV%)	Estimation du paramètre Moyenne géométrique [IC à 95 %] (CV%)	Atteinte sévère vs foie normal <sup>b</sup> Rapport moyen GLS [IC à 90 %]
ASC (0-τ) (μg.h/mL)	38,1 [31,6, 46,0] (27)	46,6 [39,0, 55,5] (25)	1,22 [0,94, 1,59]	27,8 [19,9, 38,7] (49)	0,73 [0,56, 0,95]	39,4 [34,5, 45,0] (14)	30,3 [22,6, 40,7] (36)	0,77 [0,60, 0,99]
C <sub>max</sub> (μg/mL)	6,00 [4,97, 7,25] (27)	7,04 [5,72, 8,66] (30)	1,17 [0,90, 1,53]	4,38 [3,08, 6,22] (52)	0,73 [0,56, 0,95]	5,94 [5,05, 6,99] (18)	4,80 [3,52, 6,54] (38)	0,81 [0,62, 1,06]
Fraction libre (%) non liée près de la C <sub>max</sub>	7,53 <sup>c</sup> [6,10, 9,29] (28)	8,92 [7,68, 10,4] (21)	1,18 [0,94, 1,50]	10,1 <sup>c</sup> [7,49, 13,5] (40)	1,33 [1,05, 1,69]	8,97 <sup>e</sup> [5,14, 15,7] (57)	8,37 <sup>f</sup> [6,57, 10,7] (27)	0,93 [0,62, 1,40]
C <sub>τ</sub> (μg/mL)	2,62 [2,14, 3,21] (29)	2,38 [1,80, 3,15] (40)	0,91 [0,63, 1,32]	1,13 [0,74, 1,71] (64)	0,43 [0,30, 0,62]	2,19 [1,82, 2,64] (20)	1,36 [0,85, 2,16] (60)	0,62 [0,42, 0,92]
Fraction libre non liée (%) à la C <sub>τ</sub>	6,16 <sup>c</sup> [4,52, 8,38] (42)	10,9 <sup>d</sup> [8,88, 13,3] (25)	1,77 [1,37, 2,27]	12,5 <sup>c</sup> [9,98, 15,5] (29)	2,02 [1,58, 2,58]	5,69 <sup>g</sup> [3,72, 8,69] (35)	9,37 [6,24, 14,1] (52)	1,65 [1,05, 2,58]
<p>a. Premier groupe de sujets ayant une fonction hépatique normale appariés en fonction du sexe, de l'âge (+/-5 ans) et de l'IMC (+/-5 kg) à des sujets présentant une atteinte hépatique modérée et comparés à des sujets présentant une atteinte hépatique légère et modérée</p> <p>b. Second groupe de sujets ayant une fonction hépatique normale appariés en fonction du sexe, de l'âge (+/-5 ans) et de l'IMC (+/-5 kg) à des sujets présentant une atteinte hépatique sévère et comparés à des sujets présentant une atteinte hépatique sévère</p> <p>c. <i>n</i> = 9</p> <p>d. <i>n</i> = 8</p> <p>e. <i>n</i> = 6</p> <p>f. <i>n</i> = 7</p> <p>g. <i>n</i> = 5</p> <p>CV : coefficient de variabilité entre les sujets</p> <p>GLS : méthode des moindres carrés généralisée</p>								

## Insuffisance rénale

### Adultes présentant une atteinte rénale

L'innocuité et l'efficacité de TELZIR n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une atteinte rénale. Moins de 1 % de la dose d'amprénavir administrée est éliminée sous forme inchangée par voie rénale. L'élimination du ritonavir par voie rénale est également

négligeable; par conséquent, l'effet de l'insuffisance rénale sur l'élimination de l'amprénavir devrait être minime.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

### **Comprimés**

Les comprimés TELZIR doivent être conservés entre 15 et 30 °C.

### **Suspension**

La suspension TELZIR doit être conservée entre 2 et 30 °C. **Ne pas congeler. La suspension doit être mise au rebut 28 jours après l'ouverture du flacon.**

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés TELZIR de 700 mg, de couleur rose et de la forme d'une capsule, portent d'un côté l'inscription « GX LL7 » et sont présentés en flacons de 60 comprimés dans un contenant à l'épreuve des enfants.

La suspension TELZIR est présentée en flacons de 225 mL sous forme de suspension orale de 50 mg/mL de fosamprénavir calcique. La suspension orale est de couleur blanc à blanc cassé et est aromatisée à la gomme au raisin et à la menthe poivrée. Une seringue de 10 mL est fournie avec le produit.

### **Composition**

#### **Comprimés**

Les comprimés TELZIR, destinés à la voie orale, sont dosés à 700 mg de fosamprénavir sous la forme de fosamprénavir calcique (équivalent à environ 600 mg d'amprénavir). Chaque comprimé de 700 mg contient les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone K30, silice colloïdale et stéarate de magnésium. La pellicule recouvrant le comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : dioxyde de titane, hypromellose, oxyde de fer rouge et triacétine.

#### **Suspension**

La suspension orale TELZIR contient 50 mg/mL de fosamprénavir sous forme de sel de calcium (équivalent à environ 43 mg/mL d'amprénavir). La suspension orale contient les ingrédients suivants : hypromellose, sucralose, propylèneglycol, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, polysorbate 80, chlorure de calcium dihydraté, arôme artificiel de gomme aux raisins, arôme naturel de menthe poivrée et eau purifiée.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

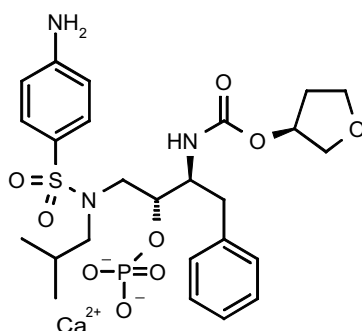
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : fosamprénavir calcique

Nom chimique : sel monocalcique de (3*S*)-tétrahydrofuran-3-yl  
(1*S*,2*R*)-3-[[[4-aminophényl)  
sulphonyl](isobutyl)amino]-1-benzyl-2-(phosphonooxy)  
propylcarbamate

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{25}H_{34}CaN_3O_9PS$  623,7

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le fosamprénavir calcique est un solide blanc ou crème dont la solubilité dans l'eau à 25 °C est d'environ 0,31 mg/mL. Le fosamprénavir calcique ne fond pas, mais se décompose à la température de 160 °C.

pH : Le pH d'une solution aqueuse d'amprénavir à 0,31 mg/mL est de 8,1 à 25 °C.



## ESSAIS CLINIQUES

### Patients adultes n'ayant jamais pris d'antirétroviraux

Dans l'étude APV30002, chez des patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux auparavant, TELZIR (1 400 mg) administré une fois par jour en association avec une faible dose de ritonavir (200 mg) dans le cadre d'une trithérapie comprenant de l'abacavir (300 mg, deux fois par jour) et de la lamivudine (150 mg, deux fois par jour) s'est révélé, sur une période de 48 semaines, d'une efficacité comparable à celle du nelfinavir (1 250 mg) administré deux fois par jour en association avec l'abacavir et la lamivudine (300 et 150 mg deux fois par jour, respectivement). Dans l'analyse en intention de traiter (données manquantes ou abandon = échec [MA = É]), 68 % des patients sous TELZIR - ritonavir avaient une concentration plasmatique d'ARN du VIH-1 inférieure à 400 copies/mL à la semaine 48 comparativement à 65 % (IC à 95 % [-4 à 10 %]) dans le groupe recevant le nelfinavir. Dans l'analyse selon le protocole, les proportions correspondantes étaient respectivement de 95 % et de 91 % (IC à 95 % [0 à 9 %]).

La majorité des sujets qui ont vu leur charge virale diminuer en deçà de 400 copies/mL étaient également sous la barre des 50 copies/mL (analyse en intention de traiter (MA = É) : 56 % dans le groupe sous TELZIR-ritonavir versus 52 % dans le groupe sous nelfinavir (IC à 95 % [-5 à 11 %]).

**Tableau 11 Étude APV30002**

	<b>TELZIR-ritonavir 1 fois/jour % (n/N)</b>	<b>Nelfinavir 2 fois/jour % (n/N)</b>	<b>Différence stratifiée</b>	<b>IC à 95 %</b>
Proportion de sujets ayant < 400 copies d'ARN du VIH-1/mL				
IT (E) MA = É	68 (220/322)	65 (213/327)	3 %	-4 %, 10 %
Selon le protocole	95 (215/226)	91 (215/237)	4 %	-0 %, 9 %
Proportion de sujets ayant < 50 copies d'ARN du VIH-1/mL				
IT (E) MA = É	56 (179/322)	52 (171/327)	3 %	-5 %, 11 %
Selon le protocole	78 (176/226)	72 (171/237)	6 %	-2 %, 13 %

La médiane de la concentration plasmatique de l'ARN du VIH-1 avait diminué de 3,1 log<sub>10</sub> copies/mL à la semaine 48 dans le groupe sous TELZIR-ritonavir et dans le groupe sous nelfinavir.

La concentration médiane de cellules CD4<sup>+</sup> au départ était faible (170 cellules/mm<sup>3</sup>) dans les deux groupes. Le nombre de cellules CD4<sup>+</sup> a augmenté dans les deux groupes, sous TELZIR-ritonavir et sous nelfinavir, et les hausses médianes par rapport aux valeurs initiales étaient de même importance à la semaine 48 (+203 et +207 cellules/mm<sup>3</sup>, respectivement).

Le nombre de sujets qui se sont retirés prématurément en raison d'un échec virologique était plus élevé dans le groupe sous nelfinavir (15 %) que dans le groupe sous TELZIR-ritonavir (4 %). Chez les patients ne répondant pas à ce dernier traitement, il n'y avait aucune indication que l'association TELZIR-ritonavir avait provoqué la sélection de

mutations primaires ou secondaires de la protéase conférant une résistance au médicament, y compris de mutations associées à une résistance à l'amprénavir ou au ritonavir. Cette situation contraste avec la forte fréquence (56 %) de mutations primaires et secondaires de la protéase chez les sujets du groupe recevant le nelfinavir.

La fréquence d'apparition de mutations associées à la résistance aux INTI administrés en concomitance (abacavir, lamivudine) chez les sujets sous TELZIR-ritonavir était faible (4/32 [13 %]). Chez les sujets sous nelfinavir, la fréquence d'apparition des mutations était significativement plus élevée (31/54 [57 %],  $p < 0,001$ ).

L'absence de développement de résistance et de résistance croisée aux autres inhibiteurs de la protéase indique que l'échec d'un traitement comprenant l'association TELZIR-ritonavir ne devrait pas avoir d'effets sur la sensibilité ou la réponse à un traitement subséquent par un autre inhibiteur de la protéase.

### **Patients adultes ayant déjà pris un inhibiteur de la protéase**

L'essai APV30003 est une étude ouverte à répartition aléatoire visant à comparer deux schémas posologiques différents de l'association TELZIR-ritonavir à l'association lopinavir-ritonavir chez des patients qui ont déjà reçu des inhibiteurs de la protéase (pas plus de deux inhibiteurs de la protéase), mais dont le traitement s'est soldé par un échec virologique. TELZIR administré avec une faible dose de ritonavir une fois par jour (1 400 mg/200 mg) ou deux fois par jour (700 mg/100 mg) en association avec deux inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI) s'est révélé, sur une période de 24 semaines, d'une efficacité comparable à celle d'une dose fixe de l'association lopinavir-ritonavir (400 mg/100 mg deux fois par jour). Tous les patients de cette étude avaient connu un échec thérapeutique (défini comme une concentration plasmatique d'ARN du VIH-1 n'ayant jamais diminué en deçà de 1000 copies/mL après au moins 12 semaines consécutives de traitement, ou comme une suppression initiale de l'ARN du VIH-1 suivie d'un rebond à  $> 1000$  copies/mL) lors d'un traitement antérieur par un inhibiteur de la protéase.

Chaque traitement a permis une suppression virale mesurée par la valeur moyenne de l'aire sous la courbe moins la valeur initiale en ce qui a trait à la charge virale (concentration plasmatique de l'ARN du VIH-1) sur une période de 24 semaines. Les valeurs moyennes de ce paramètre ( $\log_{10}$  copies/mL) dans chaque groupe étaient les suivantes : -1,48 sous TELZIR-ritonavir une fois par jour, -1,50 sous TELZIR-ritonavir deux fois par jour et -1,66 sous lopinavir-ritonavir. Les deux régimes thérapeutiques comprenant TELZIR-ritonavir étaient comparables au régime comprenant l'association lopinavir-ritonavir selon la mesure de ce paramètre.

Les régimes thérapeutiques comprenant l'association TELZIR-ritonavir (une et deux fois par jour) et le régime thérapeutique comprenant l'association lopinavir-ritonavir deux fois par jour ont procuré des améliorations immunologiques similaires sur une période de 24 semaines de traitement selon la variation médiane du nombre de cellules CD4+ par rapport à la valeur initiale (TELZIR-ritonavir une fois par jour : 72 cellules/mm<sup>3</sup>; TELZIR-ritonavir deux fois par jour : 62 cellules/mm<sup>3</sup>; lopinavir-ritonavir deux fois par jour : 63 cellules/mm<sup>3</sup>).

## **Pédiatrie**

Il n'y a pas de données sur les enfants de moins de 2 ans.

Deux études ouvertes ont été menées sur des patients pédiatriques âgés de 2 à 18 ans. Une étude (APV29005) portait sur des schémas posologiques biquotidiens de TELZIR-ritonavir tandis que l'autre (APV20003) portait sur un schéma posologique unquotidien de TELZIR-ritonavir; dans les deux études, les sujets recevaient également d'autres agents antirétroviraux. Les doses et la forme du médicament (comprimés ou suspension orale de TELZIR, capsules ou solution buvable de ritonavir) étaient établies en fonction du poids corporel et de l'âge des patients. Il n'y avait pas assez de données pour que l'on puisse recommander l'administration de doses unquotidiennes dans quelque population pédiatrique que ce soit.

En tout, 27 patients pédiatriques n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de la protéase et 30 patients pédiatriques ayant déjà été traités par un inhibiteur de la protéase ont reçu soit la suspension orale soit les comprimés de TELZIR avec du ritonavir deux fois par jour. À la semaine 24, 70 % des patients non prétraités par un inhibiteur de la protéase (19/27) et 57 % des patients prétraités par un inhibiteur de la protéase (17/30) présentaient une concentration de l'ARN du VIH-1 < 400 copies/mL; les augmentations médianes du nombre de cellules CD4+ par rapport au départ étaient de 131 cellules/mm<sup>3</sup> et de 149 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients non prétraités et chez les patients prétraités par un inhibiteur de la protéase, respectivement.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacocinétique chez l'adulte**

#### **Absorption**

Après de multiples administrations par voie orale de 1 400 mg de fosamprénavir calcique une fois par jour et de 200 mg de ritonavir une fois par jour, l'amprénavir a été rapidement absorbé, la moyenne géométrique (IC à 95 %) de la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) à l'équilibre de l'amprénavir se situant à 7,24 µg/mL (6,32-8,28) environ 2 heures (0,8-5,0) après la prise ( $T_{max}$ ). La concentration plasmatique minimale ( $C_{min}$ ) moyenne de l'amprénavir à l'équilibre était de 1,45 µg/mL (1,16-1,81) et l'ASC<sub>24,éq</sub> était de 69,4 µg·h/mL (59,7-80,8).

Après de multiples administrations par voie orale de 700 mg de fosamprénavir calcique deux fois par jour et de 100 mg de ritonavir deux fois par jour, l'amprénavir a été rapidement absorbé, la moyenne géométrique (IC à 95 %) de la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) à l'équilibre de l'amprénavir se situant à 6,08 µg/mL (5,38-6,86) environ 1,5 heure (0,75-5,0) après la prise ( $T_{max}$ ). La concentration plasmatique minimale ( $C_{min}$ ) moyenne de l'amprénavir à l'équilibre était de 2,12 µg/mL (1,77-2,54) et l'ASC<sub>24,éq</sub> était de 79,2 µg·h/mL (69,0-90,6).

Les valeurs de l'ASC de l'amprénavir obtenues après l'administration à jeun de fosamprénavir calcique en comprimés et en suspension orale étaient équivalentes; la  $C_{max}$

de l'amprénavir avec la suspension orale de fosamprénavir calcique était supérieure de 14 % à celle observée avec la préparation en comprimés.

La biodisponibilité absolue du fosamprénavir calcique n'a pas été établie chez l'humain.

### **Comprimé**

L'administration du fosamprénavir calcique en comprimés (1 400 mg) en même temps qu'un repas à forte teneur lipidique n'a pas modifié les propriétés pharmacocinétiques de l'amprénavir comparativement à l'administration à jeun.

### **Suspension orale**

L'administration de la suspension orale de fosamprénavir calcique en même temps qu'un repas à forte teneur lipidique a réduit l'ASC de l'amprénavir d'environ 25 % et la  $C_{max}$  d'environ 40 % comparativement à l'administration chez les sujets à jeun. La suspension orale de fosamprénavir calcique doit être prise sans aliments à la même dose que les comprimés (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pour faciliter la prise du médicament et favoriser l'observance thérapeutique, il est recommandé d'administrer la suspension orale de fosamprénavir calcique avec des aliments chez les enfants et les adolescents. Les doses recommandées pour cette population ont été établies d'après des études pédiatriques au cours desquelles la suspension orale de TELZIR a été administrée avec des aliments. L'effet observé des aliments a donc été pris en considération (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Tableau 12 Moyenne géométrique (IC à 95 %) des paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir à l'équilibre**

Traitement	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{max}$ (heures) <sup>1</sup>	$ASC_{24}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$C_{min}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )
TELZIR 1 400 mg 1 f.p.j. plus ritonavir 200 mg 1 f.p.j.	7,24 (6,32-8,28)	2,1 (0,8-5,0)	69,4 (59,7-80,8)	1,45 (1,16-1,81)
TELZIR 700 mg 2 f.p.j. plus ritonavir 100 mg 2 f.p.j.	6,08 (5,38-6,86)	1,5 (0,75-5,0)	79,2 (69,0-90,6)	2,12 (1,77-2,54)

1. Les données présentées correspondent aux valeurs médianes (intervalle).

### **Distribution**

Après l'administration de TELZIR, le volume de distribution apparent ( $V_z/F$ ) de l'amprénavir est d'environ 430 L (6 L/kg pour un poids corporel de 70 kg), ce qui suggère que le volume de distribution est important et que l'amprénavir pénètre librement dans les tissus au-delà de la circulation générale. Cette valeur diminue d'environ 40 % lorsque TELZIR est administré en concomitance avec le ritonavir, fort probablement en raison d'une augmentation de la biodisponibilité de l'amprénavir.

L'amprénavir est lié à des protéines dans une proportion d'environ 90 %. Il se lie à l' $\alpha_1$ -acide glycoprotéine (AAG) et à l'albumine, mais a plus d'affinité pour l'AAG.

## Métabolisme

Le fosamprénavir calcique est rapidement et presque complètement hydrolysé en amprénavir et en phosphate inorganique pendant son absorption par l'épithélium intestinal après administration par voie orale. L'amprénavir est principalement métabolisé dans le foie et moins de 1 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. La principale voie métabolique fait intervenir l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP 3A4). Le métabolisme de l'amprénavir est bloqué par le ritonavir, qui inhibe le CYP 3A4, ce qui entraîne une hausse de la concentration plasmatique de l'amprénavir. Par conséquent, il faut que les médicaments qui sont des inducteurs, des inhibiteurs ou des substrats du CYP 3A4 soient utilisés avec prudence lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec TELZIR et le ritonavir (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## Élimination

Après l'administration de TELZIR, la demi-vie de l'amprénavir est de 7,7 heures. La demi-vie plasmatique de l'amprénavir augmente lorsque TELZIR est administré en concomitance avec le ritonavir.

La principale voie d'élimination de l'amprénavir est le métabolisme hépatique, moins de 1 % de la dose administrée étant excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Les métabolites de l'amprénavir excrétés dans l'urine représentent environ 14 % de la dose administrée, et ceux qui sont excrétés dans les fèces, environ 75 %.

## Populations particulières

### Pédiatrie (6 ans et plus)

Les paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir ont été évalués chez 47 patients pédiatriques (6 à 18 ans) à la suite de l'administration de TELZIR (suspension orale ou comprimés) avec du ritonavir et avec des aliments.

**Tableau 13 Paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir chez des enfants et des adolescents recevant du fosamprénavir avec du ritonavir deux fois par jour**

Paramètre	6 à 11 ans		12 à 18 ans	
	<i>N</i>	Fosamprénavir 18 mg/kg plus ritonavir 3 mg/kg deux fois par jour	<i>n</i>	Fosamprénavir 700 mg plus ritonavir 100 mg deux fois par jour
ASC <sub>(0-24)</sub> (µg·h/mL)	9	93,4 (67,8, 129)	8	58,8 (38,8, 89,0)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	9	6,07 (4,40, 8,38)	8	4,33 (2,82, 6,65)
C <sub>τ</sub> (µg/mL)	17	2,69 (2,15, 3,36)	24	1,61 (1,21, 2,15)

### Effets des aliments sur l'absorption orale

Après administration par voie orale, le fosamprénavir calcique est rapidement et presque complètement hydrolysé en amprénavir et en phosphate inorganique avant d'atteindre la circulation générale. La conversion du fosamprénavir calcique en amprénavir semble se produire principalement dans l'épithélium intestinal.

Les propriétés pharmacocinétiques de l'amprénavir après administration concomitante de TELZIR et de ritonavir ont été évaluées chez des adultes en bonne santé et chez des patients infectés par le VIH, et aucune différence importante n'a été observée entre les deux groupes.

L'administration concomitante de ritonavir et de TELZIR augmente la concentration plasmatique de l'amprénavir, principalement par inhibition de son métabolisme; le médicament atteint ainsi des concentrations plasmatiques supérieures à la  $CI_{50}$  de l'amprénavir pour le VIH chez un éventail de patients allant de ceux qui n'ont jamais été exposés à des inhibiteurs de la protéase à ceux qui en ont pris plusieurs auparavant.

Les valeurs de l' $ASC_{\infty}$  de l'amprénavir obtenues après l'administration à jeun de TELZIR en comprimés et en suspension orale étaient équivalentes; la  $C_{max}$  de l'amprénavir avec la suspension orale de TELZIR était supérieure de 14 % à celle observée avec la préparation en comprimés.

## **MICROBIOLOGIE**

### **Mode d'action**

TELZIR doit être métabolisé *in vivo* pour produire la substance active, l'amprénavir. En l'absence de métabolisme *in vivo*, le fosamprénavir calcique a une activité négligeable dans les essais enzymatiques et antiviraux *in vitro*, et c'est pourquoi ces essais sont effectués au moyen de l'amprénavir. L'amprénavir est un inhibiteur compétitif de la protéase du VIH. Il empêche la protéase virale de cliver les polypeptides précurseurs nécessaires à la réplication virale.

Lorsque du ritonavir est administré en concomitance avec TELZIR, l' $ASC$  de l'amprénavir est environ deux fois plus élevée et sa  $C_{\tau,eq}$ , quatre à six fois plus élevée que lorsque TELZIR est administré seul. L'administration simultanée de TELZIR et de ritonavir (700/100 mg deux fois par jour ou 1 400/200 mg une fois par jour) produit des concentrations plasmatiques d'amprénavir supérieures aux  $CI_{50}$  moyennes d'amprénavir pour le VIH chez un éventail de patients allant de ceux qui n'ont jamais reçu d'inhibiteurs de la protéase ( $CI_{50}$  moyenne rajustée pour la liaison aux protéines = 0,146  $\mu\text{g/mL}$ ) à ceux qui ont reçu de nombreux traitements aux inhibiteurs de la protéase ( $CI_{50}$  moyenne rajustée pour la liaison aux protéines = 0,90  $\mu\text{g/mL}$ ).

### **Résistance**

Des isolats de VIH-1 ayant une sensibilité réduite à l'amprénavir ont été sélectionnés *in vitro* et obtenus de patients traités par le fosamprénavir calcique. Les analyses génotypiques des isolats obtenus de patients traités par l'amprénavir ont révélé des mutations dans le gène de la protéase du VIH-1 entraînant des changements d'acides aminés dans les séquences des régions p7/p1 et p1/p6 des gènes *gag* et *gag-pol* impliqués dans le clivage des polypeptides. Certaines de ces mutations associées à la résistance à l'amprénavir ont également été décelées chez des patients traités par TELZIR et n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux auparavant. Parmi 488 patients qui n'avaient jamais reçu d'antirétroviraux et qui ont été traités par TELZIR ou TELZIR-ritonavir, des isolats de 61 patients (29 sous TELZIR et 32 sous TELZIR-ritonavir) en échec virologique

(concentration plasmatique d'ARN du VIH-1 > 1000 copies/mL en 2 occasions la 12<sup>e</sup> semaine ou après) ont fait l'objet d'une analyse génotypique. L'analyse des isolats obtenus de ces 61 patients a révélé la présence de génotypes de résistance à l'amprénavir, soit I54L/M ( $n = 2$ ), I54L + L33F ( $n = 1$ ), V32I + I47V ( $n = 1$ ) et M46I + I47V ( $n = 1$ ), chez 5 des 29 patients qui n'avaient jamais été traités par des antirétroviraux (17 %) et qui recevaient TELZIR sans ritonavir dans l'étude APV30001. Aucune mutation associée à la résistance à l'amprénavir n'a été décelée chez les patients n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux et recevant l'association TELZIR-ritonavir dans l'étude APV30002.

### **Résistance croisée**

Divers degrés de résistance croisée du VIH-1 aux inhibiteurs de la protéase ont été notés.

L'association entre la réponse du virus à la semaine 48 (taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/mL) et les mutations associées à la résistance aux inhibiteurs de la protéase détectées dans les isolats de VIH-1 obtenus au départ de patients ayant déjà été traités par des inhibiteurs de la protéase et recevant TELZIR-ritonavir deux fois par jour ( $n = 88$ ) ou l'association lopinavir/ritonavir deux fois par jour ( $n = 85$ ) dans le cadre de l'étude APV30003 est présentée au tableau 14. La majorité des sujets avaient déjà reçu 1 (47 %) ou 2 inhibiteurs de la protéase (36 %), le plus souvent du nelfinavir (57 %) et de l'indinavir (53 %). Des 102 sujets présentant un phénotype de résistance au départ et recevant TELZIR-ritonavir deux fois par jour, 54 % (55) présentaient une résistance à au moins un inhibiteur de la protéase et dans 98 % (54) des cas, au nelfinavir. Des 97 sujets du groupe recevant l'association lopinavir/ritonavir et présentant un phénotype de résistance au départ, 60 % (58) présentaient une résistance à au moins un inhibiteur de la protéase et dans 97 % (56) des cas, au nelfinavir.

**Tableau 14 Répondeurs à la semaine 48 de l'étude en fonction des mutations associées à une résistance aux inhibiteurs de la protéase présentes au départ\***

<b>Mutations associées à une résistance aux IP<sup>+</sup></b>	<b>TELZIR-ritonavir 2 f.p.j. (<math>n = 88</math>)</b>	<b>Lopinavir-ritonavir 2 f.p.j. (<math>n = 85</math>)</b>
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 %)

\* Les résultats doivent être interprétés avec prudence car les sous-groupes comportaient peu de sujets.

<sup>+</sup> La plupart des patients avaient > 1 mutation associée à une résistance aux IP au départ.

La réponse virale a été évaluée en fonction du phénotype au départ. Les isolats obtenus au départ de patients ayant déjà reçu des inhibiteurs de la protéase et répondant au traitement par TELZIR-ritonavir deux fois par jour présentaient un déplacement médian de la sensibilité à l'amprénavir de 0,7 par rapport à une souche de référence standard de type sauvage (intervalle : 0,1 à 5,4;  $n = 62$ ); les isolats obtenus au départ de sujets en échec thérapeutique présentaient un déplacement médian de la sensibilité de 1,9 (intervalle : 0,2 à 14;  $n = 29$ ). Étant donné qu'il s'agit d'une population particulière de patients, ces données ne constituent pas des valeurs définitives de sensibilité clinique.

D'autres données seront nécessaires pour établir des valeurs pertinentes sur le plan clinique dans le traitement par TELZIR.

Une analyse génotypique a été effectuée sur les isolats obtenus de 15 des 20 patients recevant l'association TELZIR-ritonavir deux fois par jour qui étaient en situation d'échec virologique ou chez qui la réplication virale s'était poursuivie. Les mutations suivantes associées à la résistance à l'amprénavir ont été observées seules ou en association : V32I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M et I84V.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

Administré par voie orale, le fosamprénavir (sous la forme d'un sel de calcium) présente une très faible toxicité aiguë chez le rat et la souris. Les doses orales non létales maximales étaient supérieures à 71 fois la dose thérapeutique recommandée de 1 400 mg (équivalent à 28 mg/kg/jour chez un humain de 50 kg). La toxicité du fosamprénavir (sous la forme d'un sel disodique) est également faible par suite d'une administration intraveineuse.

Les observations microscopiques suivant une administration aiguë par voie intraveineuse étaient semblables dans les deux espèces et comprenaient des altérations myocardiques (dégénérescence et/ou nécrose des fibres) et hépatiques (hypertrophie hépatocellulaire, réduction du nombre de vacuoles contenant du glycogène et vacuolisation hépatocellulaire dans la région périporte). Les altérations myocardiques n'ont pas été observées durant les études de la toxicité de doses uniques ou répétées d'amprénavir ni durant les études de l'administration de doses orales uniques ou répétées de TELZIR. Étant donné que le fosamprénavir calcique est indiqué en administration par voie orale à des doses relativement plus faibles, on estime qu'il est peu probable que ces observations soient importantes pour son utilisation clinique (sous la forme du sel de calcium).

### **Toxicité à long terme**

On a administré du fosamprénavir calcique à des rats, suivant une posologie pouvant atteindre 2 240 mg/kg/jour pendant six mois, et à des chiens, suivant une posologie pouvant atteindre 337 mg/kg/jour pendant neuf mois.

Des effets gastro-intestinaux ont été observés chez les rats (ptyalisme seulement) et les chiens (ptyalisme, vomissements et altérations des selles) pendant toutes les études portant sur l'administration de doses répétées de fosamprénavir calcique. Chez les chiens, ces effets ont entraîné une déshydratation, une perte d'électrolytes et une détérioration de l'état de santé pouvant aller jusqu'à l'agonie chez un certain nombre d'animaux.

Le foie est le principal organe cible de la toxicité du fosamprénavir calcique chez les animaux de laboratoire. Cette toxicité se traduit par une hausse de l'activité de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, de la glutamate déshydrogénase, de la  $\gamma$ -glutamyltransférase ou de la phosphatase alcaline sériques, de même que par une augmentation du poids du foie et des altérations microscopiques, notamment une nécrose hépatocytaire. Certaines des altérations hépatiques notées pourraient être imputables à



l'induction des enzymes assurant le métabolisme de l'amprénavir, laquelle aurait, à son tour, contribué aux modifications thyroïdiennes mises en évidence dans l'étude de quatre semaines chez le rat.

La dose sans effet (toxique) observable (DSEO) a été généralement égale ou inférieure à la faible dose administrée lors des études les plus longues portant sur l'administration de doses répétées à des rats et à des chiens en raison des signes cliniques (ptyalisme et altérations fécales), des variations biologiques cliniques et des altérations organiques microscopiques observés. Ces altérations ont été pour la plupart réversibles après l'arrêt du traitement. À la fin de l'étude de six mois chez les rats, l'exposition générale au fosamprénavir calcique (promédicament) et à l'amprénavir (la forme active) résultant de fortes doses s'est avérée équivalente à 61 fois et à 1,0 fois, respectivement, l'exposition à laquelle ont été soumis les humains recevant la dose thérapeutique recommandée de fosamprénavir calcique (1 400 mg/jour plus 200 mg/jour de ritonavir, ASC chez l'humain de 0,024 et de 83,2 µg.h/mL, respectivement). À la fin de l'étude de neuf mois chez les chiens, l'exposition au fosamprénavir calcique et à l'amprénavir résultant de fortes doses s'est avérée équivalente à 46 fois et à 2,5 fois l'exposition observée chez les humains.

### **Cancérogénicité**

Dans des études de cancérogénicité à long terme, le fosamprénavir a été administré par voie orale à des souris à des doses de 250, 400 ou 600 mg/kg/jour et à des rats à des doses de 300, 825 ou 2 250 mg/kg/jour pendant une période pouvant aller jusqu'à 104 semaines. À ces doses, l'exposition représentait 0,2 à 0,3 fois (souris) et 0,3 à 0,7 fois (rats) celle observée chez les humains recevant 1 400 mg de fosamprénavir plus 200 mg de ritonavir une fois par jour, et de 0,1 à 0,3 fois (souris) et de 0,3 à 0,6 fois (rats) celle notée chez les humains recevant 700 mg de fosamprénavir plus 100 mg de ritonavir deux fois par jour. Il y a eu une augmentation de la fréquence des adénomes hépatocellulaires et des carcinomes hépatocellulaires à toutes les doses administrées chez les souris mâles de même qu'une augmentation de la fréquence des adénomes hépatocellulaires et des adénomes folliculaires de la thyroïde à toutes les doses administrées chez les rats mâles et à des doses de 825 et 2 250 mg/kg/jour chez les rates. La portée de ces observations hépatocellulaires pour les humains n'est pas claire. Des études sur des doses répétées de fosamprénavir chez le rat ont mis en évidence des effets compatibles avec une induction enzymatique, qui prédispose le rat, mais non l'humain, aux tumeurs thyroïdiennes. Par ailleurs, il y a eu, chez les rats uniquement, davantage d'hyperplasies des cellules interstitielles aux doses de 825 et 2 250 mg/kg/jour, ainsi qu'une augmentation de la fréquence des adénocarcinomes de l'endomètre à la posologie de 2 250 mg/kg/jour. La fréquence des anomalies de l'endomètre était légèrement plus élevée par rapport à celle observée chez les témoins concomitants mais se situait dans les valeurs de référence pour les rates. La portée pour les humains des adénocarcinomes de l'endomètre observés chez les rates n'est pas claire.

Le fosamprénavir ne s'est pas révélé mutagène ni génotoxique au terme d'une série de tests réalisés *in vivo* et *in vitro*, y compris la mutation bactérienne inverse (test d'Ames), le test des cellules de lymphome de souris, le test du micronoyau chez le rat et celui de l'aberration chromosomique dans les lymphocytes humains.

La signification des effets observés pour l'humain n'est pas claire. L'amprénavir ne s'est pas révélé mutagène ni génotoxique au terme d'une série de tests sur la toxicité génétique réalisés *in vivo* et *in vitro*, y compris la mutation bactérienne inverse (test d'Ames), le test des cellules de lymphome de souris, le test du micronoyau chez le rat et celui de l'aberration chromosomique dans les lymphocytes périphériques humains (voir la section TOXICOLOGIE, Mutagénicité).

### **Mutagénicité**

Ni le fosamprénavir ni l'amprénavir n'ont accru, *in vitro*, la fréquence des mutations géniques au sein de cellules procaryotes (test d'Ames et version Yahagi du test d'Ames, à une concentration pouvant atteindre 5 000 µg/plaque) et eucaryotes (test des cellules de lymphome de souris L5178Y tk<sup>+</sup>/- à une concentration pouvant atteindre 5 000 et 546 µg/mL, respectivement).

Le fosamprénavir calcique ne s'est pas montré clastogène dans un essai *in vivo* (test du micronoyau chez le rat, à une dose administrée par voie orale pouvant atteindre 2 990 µg/kg).

### **Reproduction et tératologie**

Dans les études de fertilité chez le rat, on a observé une réduction du poids de l'utérus gravide après l'administration de 2 240 mg/kg/jour de fosamprénavir calcique à des rates F<sub>0</sub>, ce qui était probablement relié à la diminution du nombre de corps jaunes ovariens et de sites d'implantation utérins à cette dose. Aucun effet sur la perte avant ou après l'implantation ni baisse des capacités d'accouplement n'ont été observés et la fréquence des gestations n'a pas été affectée. Le poids relatif des testicules était augmenté à toutes les doses, mais ce changement ne s'accompagnait pas d'altérations microscopiques au niveau des testicules ou des épидидymes. Le poids des testicules n'a pas été affecté durant les études portant sur l'administration répétée de doses semblables chez le rat.

Dans les études sur le développement des embryons de rat en présence de fosamprénavir calcique, une toxicité maternelle (baisse du gain pondéral et de la consommation alimentaire) a été observée entre 300 et 2 240 mg/kg/jour. Il n'y avait aucune indication d'effets indésirables sur le développement fœtal à quelque dose que ce soit.

Dans une étude sur le développement des embryons de lapin, une toxicité maternelle proportionnelle à la dose (baisse pondérale et de la consommation alimentaire, mortalité et fréquence accrue d'avortements à 672,8 mg/kg/jour) a été observée. Il n'y avait aucune indication d'effets indésirables sur le développement fœtal à quelque dose que ce soit.

Dans une étude du développement prénatal et postnatal chez le rat, une baisse du poids corporel des ratons F<sub>1</sub> a été observée à toutes les doses. Une mortalité accrue a été observée chez les ratons mâles et femelles F<sub>1</sub> du groupe à 2 240 mg/kg/jour entre le premier et le 21<sup>e</sup> jour de la période de lactation. La baisse du poids corporel des animaux F<sub>1</sub> est considérée comme au moins partiellement responsable des retards de développement observés à toutes les doses et a semblé également contribuer aux effets observés sur la fonction reproductive de la génération F<sub>1</sub> (allongement de l'intervalle précoïtal et de la période de gestation et légère diminution du nombre de sites

d'implantation) du groupe à 2 240 mg/kg/jour. Aucun effet sur le poids corporel ou la survie n'a été observé à la génération F<sub>2</sub>.

Dans les études sur la fertilité chez le rat et le développement des embryons de rats et de lapins à la suite de l'administration de fosamprénavir calcique, l'exposition générale à l'amprénavir était faible et, par conséquent, la marge de sécurité démontrée par rapport à l'exposition clinique était nulle ou très faible. Les doses de fosamprénavir calcique utilisées dans ces études étaient limitées par la toxicité pour la mère. L'absence de marges de sécurité claires pour l'amprénavir exclut toute extrapolation à la situation chez l'humain.

### **Manifestations particulières**

Chez les jeunes rats, une mortalité attribuable au traitement a été observée à des doses de fosamprénavir calcique supérieures à 553 mg/kg/jour. Une dose de 300 mg/kg/jour a entraîné une hausse des concentrations d'AST et d'ALT et une augmentation du poids du foie. L'accumulation réversible d'un précipité hyalin dans les cellules épithéliales des tubules corticaux a été notée chez les rats mâles à des doses supérieures à 100 mg/kg/jour. Cette observation a été considérée comme probablement due au métabolisme de l' $\alpha_2$ -globuline spécifique au rat mâle et d'intérêt limité pour les humains sur le plan toxicologique.

Le fosamprénavir calcique ne s'est pas révélé toxique dans le cadre d'une étude sur la toxicité dermique aiguë menée chez le rat; par ailleurs, la substance n'a pas irrité la peau du lapin. Le fosamprénavir calcique a légèrement irrité l'œil du lapin, mais il n'a affiché aucun pouvoir antigénique chez le rat ou le cobaye, ni pouvoir sensibilisant de la peau chez le cobaye.

L'administration concomitante d'amprénavir et d'abacavir (inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse) à des rats a occasionné des variations biologiques cliniques qui étaient plus marquées, mais réversibles, chez les animaux soumis aux doses les plus élevées de l'association. Une hypertrophie ou une hyperplasie des cellules interstitielles de l'ovaire a été mise en évidence uniquement chez les sujets traités au moyen de l'association médicamenteuse, mais cette manifestation réversible n'a pas nui à la maturation folliculaire. C'est au sein des groupes recevant le traitement d'association que les effets hépatiques et corticosurrénaux ont été les plus sévères, mais on a noté des signes de renversement après l'arrêt du traitement. Quant aux autres observations, elles correspondaient généralement aux effets connus de chacun des médicaments. L'administration concomitante n'a pas eu d'effet apparent sur l'exposition générale à chacun des composés.

## RÉFÉRENCES

1. Adkins JC, Faulds D, Moyle G, Hughes WT. Amprenavir. *Drugs* 1998;55(6):837-844.
2. Monographie d'Agénérase (amprénavir). Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée. Juillet 2006.
3. Baune B, Furlan A, Taburet AM, Farinotti R. Effects of selected antimalarial drugs and inhibitors of cytochrome P-450 3A4 on halofantrine metabolism by human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1999 May; 27(5): 565-8.
4. Bendele AM. Urologic Syndrome Mouse. In: Jones TC, Mohr U, Hunt RD, editors. *Urinary System*. New York (NY): Springer-Verlag; 1998. p. 456-62.
5. Brown HR, Leininger JR. Alterations of the Uterus. In: Mohr U, Dungworth DL, Capen CC, editors. *Pathobiology of the Aging Rat*. Washington (DC): International Life Sciences Institute; 1992. vol 1p. 377-88.
6. Capen CC. Mechanistic data and risk assessment of selected toxic end points of the thyroid gland. *Toxicol Pathol* 1997 Jan; 25(1): 39-48.
7. Cato A, III, Cavanaugh J, Shi H, Hsu A, Leonard J, Granneman R. The effect of multiple doses of ritonavir on the pharmacokinetics of rifabutin. *Clin Pharmacol Ther* 1998 Apr; 63(4): 414-21.
8. Charbit B, Becquemont L, Lepère B, Peytavin G, Funck-Brentano C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between grapefruit juice and halofantrine. *Clin Pharmacol Ther* 2002 Nov; 72(5): 514-23.
9. Davies TF. Interchangeability of levothyroxine preparations. *Am J Med* 1996 Feb; 100(2): 245-7.
10. Decker CJ, Laitinen LM, Bridson GW, Raybuck SA, Tung RD, Chaturvedi PR. Metabolism of amprenavir in liver microsomes: Role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. *J. Pharm. Sci.* 1998; 87(7): 803-807.
11. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000 Sep 19; 133(6): 447-54.
12. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000 Jan; 38(1): 41-57.

13. EuroHIV (2006) HIV/AIDS Surveillance in Europe: Mid-year report 2005. European Commission. [En ligne] [cité ] Saint-Maurice, France. Report 72. Accessible à l'adresse URL: [http://www.eurohiv.org/reports/index\\_reports\\_eng.htm](http://www.eurohiv.org/reports/index_reports_eng.htm).
14. Fung HB, Kirschenbaum HL, Hameed R. Amprenavir: a new human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *Clin Ther* 2000 May; 22(5): 549-72.
15. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR, III *et al.* Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001 Nov 22; 345(21): 1522-8.
16. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004 Apr 15; 38(8): 1159-66.
17. UNAIDS. 2006 report on the global AIDS epidemic: Executive summary. UNAIDS 10th anniversary special ed. United Nations Programme on HIV/AIDS, Switzerland; 2006.
18. Kaletra (lopinavir/ritonavir), Monographie de produit. Laboratoires Abbott, Ltée; août 2006.
19. Livingston DJ, Pazhanisamy S, Porter DJ, Partaledis JA, Tung RD, Painter GR. Weak binding of VX-478 to human plasma proteins and implications for anti-human immunodeficiency virus therapy. *J Infect Dis* 1995 Nov; 172(5): 1238-45.
20. Mirmirani P, Maurer TA, Herndier B, McGrath M, Weinstein MD, Berger TG. Sarcoidosis in a patient with AIDS: a manifestation of immune restoration syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999 Aug; 41(2 Pt 2): 285-6.
21. Nachman SA, Stanley K, Yogev R, Pelton S, Wiznia A, Lee S *et al.* Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 338 Study Team. *JAMA* 2000 Jan 26; 283(4): 492-8.
22. Nagaoka T, Onodera H, Matsushima Y, Todate A, Shibutani M, Ogasawara H *et al.* Spontaneous uterine adenocarcinomas in aged rats and their relation to endocrine imbalance. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; 116(6): 623-8.
23. Norvir (ritonavir), Monographie de produit. Laboratoires Abbott, Ltée; août 2006.
24. Painter GR, Ching S, Reynolds D, St. Clair B, Elkins M, Blum R *et al.* 141W94. Anti-HIV. *Drugs Future* 1996; 21(4): 347-50.

25. Pazhanisamy S, Partaledis JA, Rao BG, Livingston DJ. In vitro selection and characterization of VX-478 resistant HIV-1 variants. *Adv Exp Med Biol* 1998; 436: 75-83.
26. Perez-Elias MJ, Larousse Morellon M, Ortega E, Hernandez-Quero J, Rodriques-Torres M, Clotet B, *et al.* Pharmacokinetics of Fosamprenavir plus Ritonavir in HIV-1 infected Adult Subjects with Hepatic Impairment. [Manuscript soumis pour publication, 11 mai 2009].
27. Physician's Desk Reference. 60th ed. Montvale (NJ): Thomson Healthcare; 2006. VIRACEPT (nelfinavir mesylate) Product Information; p. 2556-7.
28. Polk RE, Brophy DF, Israel DS, Patron R, Sadler BM, Chittick GE *et al.* Pharmacokinetic Interaction between amprenavir and rifabutin or rifampin in healthy males. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 Feb; 45(2): 502-8.
29. Ramos A, Asensio A, Perales I, Montero MC, Martin T. Prolonged paradoxical reaction of tuberculosis in an HIV-infected patient after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003 Jun; 22(6): 374-6.
30. Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, Rode RA, Gomez P, Handelsman E *et al.* Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003 Mar; 22(3): 216-24.
31. Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, Narayan KK, Waldron RL. Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2002 Nov 15; 35(10): 1250-7.
32. Salama C, Policar M, Venkataraman M. Isolated pulmonary Mycobacterium avium complex infection in patients with human immunodeficiency virus infection: case reports and literature review. *Clin Infect Dis* 2003 Aug 1; 37(3): 374-76.
33. Sharland M, Blanche S, Castelli G, Ramos J, Gibb DM. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy, 2004. *HIV Med* 2004 Jul; 5 Suppl 2: 61-86.
34. Shelburne SA, III, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2002 May; 81(3): 213-27.
35. Singh R, Chang SY, Taylor LC. In vitro metabolism of a potent HIV-protease inhibitor (141W94) using rat, monkey and human liver S9. *Rapid Commun Mass Spectrom* 1996; 10(9): 1019-26.

36. St Clair MH, Millard J, Rooney J, Tisdale M, Parry N, Sadler BM *et al.* In vitro antiviral activity of 141W94 (VX-478) in combination with other antiretroviral agents. *Antiviral Res* 1996 Jan; 29(1): 53-6.
37. Sustiva (éfavirenz), Monographie de produit. Bristol-Myers Squibb; Septembre 2006.
38. Thaker H, Ong EL. Localized *Mycobacterium avium* complex infection in a patient on HAART. *Clin Microbiol Infect* 2000 Oct; 6(10): 564-6.
39. The French ANRS (National Agency for AIDS Research) AC11 Resistance Group, HIV-1 genotypic drug resistance interpretation algorithms, Tables of rules, 2006, Protease inhibitors. [En ligne] [cité le 3 sept. 2006] Accessible à l'adresse URL: <http://www.hivfrenchresistance.org/2006/tab2.html> (fourni sur demande).
40. The Monogram Team, PhenosenseGT™ HIV, PhenosenseGT™ HIV Report Form. [en ligne] [cité le 3 sept. 2006] Accessible à l'adresse URL: <http://www.monogramhiv.com/pdf/PSGT-Sample-Report-2006.pdf> (fourni sur demande).
41. Tisdale M, Myers RE, Maschera B, Parry NR, Oliver NM, Blair ED. Cross-resistance analysis of human immunodeficiency virus type 1 variants individually selected for resistance to five different protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 Aug; 39(8): 1704-10.
42. Tisdale M, Myers R, Randall S, Maguire M, Ait-Khaled M, Elston R *et al.* Resistance to the HIV protease inhibitor amprenavir in vitro and in clinical studies. A review. *Clin Drug Invest* 2000 Oct; 20(4): 267-85.
43. Trevenzoli M, Cattelan AM, Marino F, Marchioro U, Cadrobbi P. Sarcoidosis and HIV infection: a case report and a review of the literature. *Postgrad Med J* 2003 Sep; 79(935): 535-8.
44. Viramune (névirapine), Monographie du produit. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée; septembre 2006.
45. Walsh KM, Poteracki J. Spontaneous neoplasms in control Wistar rats. *Fundam Appl Toxicol* 1994 Jan; 22(1): 65-72.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOMMATEUR**

**PrTELZIR**

**comprimés de fosamprénavir à 700 mg  
(sous forme de fosamprénavir calcique)**

**suspension orale de fosamprénavir à 50 mg/mL  
(sous forme de fosamprénavir calcique)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de TELZIR pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TELZIR. Veuillez lire le présent feuillet attentivement avant de commencer à prendre TELZIR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

## AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Le nom de votre médicament est TELZIR. TELZIR ne peut être obtenu que sur ordonnance de votre médecin. TELZIR est un médicament antirétroviral. Il est utilisé en association avec d'autres agents antiviraux pour retarder la progression de l'infection par le VIH chez les adultes et les enfants de 6 ans et plus.

TELZIR doit être pris en association avec le ritonavir. Il est important que vous lisiez attentivement le feuillet d'information fourni avec ce médicament. Si vous avez des questions sur le ritonavir, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

### Les effets de ce médicament :

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus. L'infection par le VIH porte atteinte au système immunitaire et peut mener au syndrome d'immunodéficience acquise (sida) et à d'autres maladies connexes.

TELZIR est un médicament antirétroviral. Il fait partie d'un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la protéase. On l'emploie avec d'autres antirétroviraux afin de diminuer la concentration du VIH dans votre sang. Chaque patient ne répond pas de la même manière au traitement par TELZIR. Votre médecin surveillera l'efficacité de votre traitement. TELZIR ne guérit pas le sida ni ne tue le VIH, mais il peut contribuer à freiner la détérioration du système immunitaire en ralentissant la production de nouveaux virus.

### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas TELZIR si :

- vous êtes allergique au ritonavir, au fosamprénavir calcique, à l'amprénavir ou à toute autre substance contenue dans TELZIR ou dans le ritonavir. (Voir la section Les ingrédients non médicinaux importants sont.)
- vous prenez l'un des médicaments suivants car vous risquez d'avoir des problèmes graves ou potentiellement mortels :
  - médicaments pour corriger le rythme cardiaque (p. ex., flécaïnide, propafénone, amiodarone, lidocaïne à action générale)
  - médicaments pour la prostate (p. ex., alfuzosine)
  - antihistaminiques
  - médicaments contre les infections (rifampine, car ce médicament réduit l'efficacité de TELZIR)
  - médicaments pour soulager les maux de tête (p. ex., dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine)
  - médicaments contre l'indigestion
  - médicaments pour l'humeur (millepertuis – *Hypericum perforatum*)
  - médicaments pour abaisser le cholestérol (p. ex., lovastatine, simvastatine)

- médicaments contre la schizophrénie (p. ex., pimozide, quétiapine, lurasidone)
- médicaments contre le trouble bipolaire et le trouble dépressif majeur (p. ex., quétiapine, lurasidone)
- médicaments contre l'hypertension artérielle pulmonaire (p. ex., sildénafil)
- médicaments contre l'anxiété (p. ex., midazolam, triazolam, diazépam, flurazépam)
- médicaments contre l'infection par le VIH (p. ex., delavirdine).

### L'ingrédient médicinal est :

Les comprimés TELZIR, destinés à la voie orale, contiennent 700 mg de fosamprénavir sous forme de fosamprénavir calcique (l'équivalent d'environ 600 mg d'amprénavir).

La suspension orale TELZIR contient 50 mg/mL de fosamprénavir sous forme de sel de calcium (l'équivalent d'environ 43 mg/mL d'amprénavir).

### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Chaque comprimé de 700 mg contient les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone K30, silice colloïdale et stéarate de magnésium. La pellicule recouvrant le comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : dioxyde de titane, hypromellose, oxyde de fer rouge, et triacétine.

La suspension orale contient les ingrédients suivants : hypromellose, sucralose, propylène glycol, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, polysorbate 80, chlorure de calcium dihydraté, arôme artificiel de gomme aux raisins, arôme naturel de menthe poivrée et eau purifiée.

### La présentation :

Les comprimés TELZIR de 700 mg sont présentés en flacons de 60 comprimés.

La suspension TELZIR est présentée en flacons de 225 mL sous forme de suspension orale de 50 mg/mL de fosamprénavir calcique.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de prendre TELZIR, informez votre médecin si :

- vous êtes enceinte, vous envisagez une grossesse ou devenez enceinte durant votre traitement par TELZIR. On ignore si TELZIR est nocif pour l'enfant à naître; votre médecin et vous devrez décider si le traitement par TELZIR convient à votre cas. Si vous prenez ce médicament pendant votre grossesse, demandez à votre médecin comment vous inscrire au Registre de l'emploi des antirétroviraux chez la femme enceinte.



- vous allaitez. On recommande aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter, sous aucun prétexte, afin de ne pas transmettre le VIH à leur nourrisson. La substance active de TELZIR pourrait se trouver dans le lait humain. On ne dispose d'aucune donnée sur la sécurité suivant le traitement par TELZIR chez les bébés. On vous recommande de **ne pas** allaiter votre enfant pendant votre traitement par TELZIR.
- vous présentez des troubles médicaux, y compris une atteinte du foie ou une hépatite, car la dose du médicament que vous prenez pourrait être modifiée.
- vous êtes atteint d'hémophilie. Des rapports de saignements accrus ont été signalés chez des patients hémophiles prenant des inhibiteurs de la protéase.
- vous prenez des contraceptifs oraux, car TELZIR peut causer des dommages au foie et peut réduire l'effet thérapeutique du contraceptif oral. C'est pourquoi il est recommandé d'utiliser des méthodes non hormonales de contraception (par exemple, un condom) pour prévenir une grossesse lorsque vous prenez TELZIR.
- vous prenez des œstrogènes et/ou des progestatifs dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive (de remplacement). On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi de TELZIR en même temps que des œstrogènes et/ou des progestatifs dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive chez les femmes ménopausées.
- vous êtes allergique aux sulfamides.
- vous prenez ou prévoyez prendre d'autres médicaments, y compris ceux délivrés sans ordonnance et des produits à base d'herbes médicinales comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*). La prise de ce produit pourrait réduire l'efficacité de TELZIR.

**Mises en garde spéciales :**

La solution buvable TELZIR contient du parahydroxybenzoate de propyle et du parahydroxybenzoate de méthyle. Ces produits peuvent causer une réaction allergique chez certaines personnes. La réaction peut survenir après un certain laps de temps.

TELZIR aide à stabiliser la concentration du VIH dans votre sang, mais il ne guérit pas l'infection par le VIH. Vous devez prendre TELZIR tous les jours. Ne cessez pas de prendre TELZIR sans d'abord en parler à votre médecin.

Le VIH se transmet habituellement à la suite d'un contact sexuel, d'une transfusion de sang ou de l'utilisation d'aiguilles contaminées. Il y a toujours un risque de transmission du VIH même pendant le traitement par TELZIR. C'est pourquoi vous devez continuer d'avoir des relations sexuelles « sûres » et éviter de partager des aiguilles.

Il est possible que d'autres infections ou maladies associées au VIH se manifestent. Par conséquent, vous devez rendre régulièrement visite à votre médecin pendant votre traitement par TELZIR.

Les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter, car le virus présent dans le lait maternel peut infecter leur enfant.

**Capacité de conduire un véhicule et de faire fonctionner des machines**

À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée qui semble indiquer que la prise de TELZIR affecte la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Certains médicaments peuvent modifier l'efficacité et l'innocuité de TELZIR. Il est donc important d'informer votre médecin de tous les médicaments que vous utilisez ou prévoyez utiliser, y compris tous ceux que vous avez achetés vous-même. Cette mise en garde est très importante, car le fait de prendre plus d'un médicament à la fois peut augmenter ou réduire l'effet de l'un ou l'autre des médicaments, et parfois entraîner des troubles médicaux graves. Il se peut que des interactions se produisent entre TELZIR et d'autres médicaments que vous prenez, notamment les suivants :

- bosentan
- colchicine
- phénobarbital
- phénytoïne
- salmétérol
- antidépresseurs tricycliques (p. ex., amitriptyline, imipramine)
- warfarine
- inhibiteurs de la PDE5 (p. ex., vardénafil, tadalafil)
- médicaments qui abaissent le taux de cholestérol (atorvastatine)
- médicaments contre l'épilepsie (p. ex., carbamazépine)
- médicaments contre l'inflammation (p. ex., dexaméthasone)
- fluticasone
- paroxétine
- trazodone
- méthadone
- itraconazole, kétoconazole
- immunosuppresseurs (p. ex., cyclosporine, rapamycine et tacrolimus)
- maraviroc, dolutégravir (traitement de l'infection par le VIH)
- médicaments contre l'hépatite C
- clarithromycine
- inhibiteurs calciques (p. ex., amlodipine, diltiazem, fêlodipine, nifédipine, nimodipine, vérapamil)
- médicaments contre le cancer (p. ex., dasatinib, nilotinib, ibrutinib, vinblastine et évérolimus)

Voir la section AU SUJET DE CE MÉDICAMENT pour la liste de médicaments qui ne doivent pas être pris durant le traitement par TELZIR.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Quel que soit le schéma thérapeutique, il faut administrer TELZIR avec d'autres agents antirétroviraux. L'administration unique quotidienne (une fois par jour) de TELZIR-ritonavir n'est pas recommandée chez les patients qui ont déjà pris un inhibiteur de la protéase.

Le schéma biquotidien (deux fois par jour) de l'association TELZIR-ritonavir a été évalué sur le plan de la sécurité et de la pharmacocinétique.

Prenez les comprimés TELZIR ou la suspension orale TELZIR en suivant les directives de votre médecin.

#### Adultes (âgés de 18 ans et plus) :

De faibles doses de ritonavir peuvent être utilisées pour améliorer le profil pharmacocinétique de l'amprénavir. La dose orale recommandée de fosamprénavir, en association avec le ritonavir, est indiquée ci-dessous.

#### Comprimés :

##### Patients non préalablement traités :

*Une fois par jour* : 1 400 mg de TELZIR et 200 mg de ritonavir

*Deux fois par jour* : 700 mg de TELZIR et 100 mg de ritonavir

##### Patients ayant déjà pris un inhibiteur de la protéase :

*Deux fois par jour* : 700 mg de TELZIR et 100 mg de ritonavir

Les comprimés TELZIR peuvent être pris avec ou sans aliments.

#### Suspension orale :

### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

#### Patients non préalablement traités :

*Une fois par jour* : 1 400 mg de TELZIR et 200 mg de ritonavir

*Deux fois par jour* : 700 mg de TELZIR et 100 mg de ritonavir

#### Patients ayant déjà pris un inhibiteur de la protéase :

*Deux fois par jour* : 700 mg de TELZIR et 100 mg de ritonavir

Chez les adultes, la suspension orale TELZIR doit être prise sans aliments et à jeun. Secouer vigoureusement le flacon avant l'emploi.

#### Patients pédiatriques (âgés de 6 ans et plus) :

Chez les enfants et les adolescents, la suspension orale doit être prise avec des aliments pour qu'elle ait meilleur goût et pour favoriser la fidélité au traitement. En cas de vomissements dans les 30 minutes suivant la prise d'une dose, la dose de la suspension orale doit être administrée de nouveau.

#### Suspension orale :

##### Patients non préalablement traités et patients ayant déjà pris un inhibiteur de la protéase :

*Deux fois par jour* : 18 mg/kg de TELZIR plus 3 mg/kg de ritonavir administrés deux fois par jour, sans dépasser la dose pour adultes de 700 mg de TELZIR plus 100 mg de ritonavir

#### Comprimés :

##### Patients non préalablement traités et patients ayant déjà pris un inhibiteur de la protéase :

*Deux fois par jour* : ne pas dépasser 700 mg de TELZIR plus 100 mg de ritonavir

Les schémas posologiques recommandés chez les adultes qui prennent TELZIR et le ritonavir en association sous forme de comprimés peuvent aussi être utilisés chez les patients de 39 kg ou plus (les patients pesant 33 kg ou plus peuvent prendre les comprimés de ritonavir) qui sont capables d'avaler les comprimés tout entiers.

L'emploi de TELZIR n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 2 ans.

Si vous avez des problèmes de foie, votre dose pourrait être changée. Suivez les directives de votre médecin.

#### Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous n'avez pas de symptôme.

#### Oubli d'une dose :

Si vous oubliez de prendre TELZIR, prenez-le dès que vous vous en apercevez. Poursuivez ensuite votre traitement comme d'habitude. Ne prenez pas une double dose.

On pense que les effets indésirables suivants sont associés au traitement par TELZIR : nausées (mal de cœur), diarrhée, fatigue, maux de tête, douleurs abdominales, flatulence (gaz), éruptions cutanées, calculs rénaux, taux plus élevé d'un certain type de matières grasses dans le sang, vomissements, picotements et engourdissement autour des lèvres et de la bouche.

Une augmentation du tissu adipeux a été observée chez certains patients recevant un traitement antirétroviral comportant un inhibiteur de la protéase. La cause de ces changements et leurs effets à long terme sur la santé sont pour

l'heure inconnus.

Votre médecin procédera à des analyses de votre sang à intervalles réguliers pour déceler une augmentation de la concentration des lipides (gras sanguins) dans le sang. De telles anomalies ont été signalées chez des patients prenant TELZIR et peuvent se traduire par un risque plus élevé de crise cardiaque. Des crises cardiaques sont survenues chez certains patients qui prenaient TELZIR. On a également constaté une augmentation du taux d'enzymes hépatiques. Par ailleurs, votre médecin fera également analyser le taux de sucre dans votre sang (glycémie), car il arrive à l'occasion que les inhibiteurs de la protéase provoquent une hausse de la glycémie.

Des changements touchant votre système immunitaire ou celui de votre enfant (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) peuvent se manifester lorsque vous ou votre enfant commencez à prendre des médicaments anti-VIH-1. Votre système immunitaire ou celui de votre enfant pourrait devenir plus fort et commencer à lutter contre des infections qui étaient restées latentes depuis longtemps.

Des troubles auto-immuns (où le système immunitaire attaque des tissus sains de l'organisme) peuvent également survenir après le début du traitement contre l'infection par le VIH, par exemple : la maladie de Basedow (qui touche la glande thyroïde), le syndrome de Guillain-Barré (qui touche le système nerveux), la polymyosite (qui touche les muscles) ou une hépatite auto-immune (qui touche le foie). Les troubles auto-immuns peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Soyez à l'affût de tout autre symptôme, tel que :

- une température élevée (fièvre), une rougeur, une éruption cutanée ou une enflure;
- de la fatigue;
- des douleurs articulaires ou musculaires;
- un engourdissement ou une faiblesse débutant au niveau des mains et des pieds et progressant vers le tronc;
- des palpitations (douleur à la poitrine) ou une accélération du rythme cardiaque;
- le jaunissement de la peau ou des yeux.

Si vous observez ces symptômes ou tout symptôme d'inflammation ou d'infection, informez-en votre médecin sans délai.

Vous devez toujours prévenir votre médecin ou votre pharmacien lorsque vous présentez un effet indésirable, même si celui-ci n'est pas mentionné dans ce feuillet. Par ailleurs, si vous ne vous sentez pas bien ou si vous manifestez des symptômes que vous ne comprenez pas, prévenez votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Fréquence	Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
Très fréquent	Hypercholestérolémie (taux élevé de cholestérol [gras] dans le sang)	✓	
Fréquent	Nausées, vomissements, éruptions cutanées et hypertriglycéridémie (taux élevé de triglycérides [gras] dans le sang)	✓	
Peu fréquent	L'apparition ou l'aggravation du diabète a été signalée avec l'emploi d'inhibiteurs de la protéase.	✓	
	Une augmentation des saignements spontanés chez les hémophiles prenant des inhibiteurs de la protéase a été signalée.	✓	
	Calculs rénaux	✓	
Rare	Une perte musculaire accrue (rhabdomyolyse) et des douleurs musculaires ont été signalées chez des patients qui prenaient des inhibiteurs de la protéase.	✓	
	Éruptions cutanées sévères et potentiellement mortelles (syndrome de Stevens-Johnson), œdème de Quincke (enflure des vaisseaux sanguins et des tissus environnants)		✓

Si vous avez une éruption cutanée sévère, consultez votre médecin qui pourrait alors vous conseiller de cesser de prendre TELZIR.

***Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si TELZIR cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.***

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés TELZIR à une température de 15 à 30 °C.

Conservez la suspension TELZIR entre 2 et 30 °C. Ne la congélez pas. Jetez la suspension 28 jours après l'ouverture du flacon.

Ne prenez pas TELZIR après la date de péremption indiquée sur le contenant.

Comme tout autre médicament, TELZIR doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants.

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

**N'oubliez pas que TELZIR vous est destiné. N'en donnez jamais à quelqu'un d'autre, car il pourrait être nocif à cette personne, même si ses symptômes sont identiques aux vôtres.**

Ce feuillet ne vous dit pas tout sur TELZIR. Si vous avez des questions ou des doutes, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien. Comme vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce feuillet, ne le jetez pas avant d'avoir terminé votre traitement par TELZIR.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

[www.viivhealthcare.ca](http://www.viivhealthcare.ca)

ou en communiquant avec le promoteur,  
ViiV Soins de santé ULC, au :  
245, boulevard Armand-Frappier  
Laval (Québec)  
H7V 4A7  
1-877-393-8448

ViiV Soins de santé ULC a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 05 juillet 2019

©2019 groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou son concédant de licence.

Les marques de commerce sont détenues par le groupe de sociétés de ViiV Healthcare ou utilisées sous licence par celles-ci.

## DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en consultant la page Web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

**REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.**