

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Agenerase 50 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 50 mg amprenavirum.

Pomocné látky:
Sorbitol (E420)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkké tobolky.

Podlouhlé neprůhledné téměř bílé až krémově zbarvené, s potiskem "GX CC1".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Agenerase, v kombinaci s jinými antiretrovirotiky, je indikována k léčbě dětí ve věku od 4 roků a dospělých infikovaných virem lidské imunodeficiency HIV-1, kteří již byli léčeni inhibitory proteázy (PI). Agenerase tobolky mají být normálně podávány s nízkou dávkou ritonaviru, jelikož farmakokineticky zvyšuje hladinu amprenaviru (viz body 4.2 a 4.5). Volba amprenaviru má být založena na individuálním testování virové rezistence a na posouzení předchozí léčby pacienta (viz bod 5.1).

Přínos Agenerasy podporované ritonavirem není prokázán u pacientů dosud neléčených PI (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie má být zahajována lékařem majícím zkušenosti s léčením infekce HIV.

Každému pacientovi je nutno zdůraznit význam úplného dodržování předepsaného dávkovacího režimu.

Agenerase se podává perorálně a lze ji užívat s jídlem i nalačno.

Agenerase je dostupná i v lékové formě perorálního roztoku, který je určen pro děti a také pro dospělé, kteří nejsou schopni polykat tobolky. Z perorálního roztoku je amprenavir o 14 % méně biologicky dostupný než z tobolek; lékové formy Agenerase tobolky a Agenerase perorální roztok proto nejsou vzájemně zaměnitelné na základě stejné miligramové dávky léčivé látky (viz bod 5.2).

Dospělí a mladiství ve věku od 12 roků a starší (s tělesnou hmotností větší než 50 kg): doporučená dávka Agenerase tobolky podána s ritonavirem je 600 mg dvakrát denně. 100 mg dvakrát denně v kombinaci s jinými antiretrovirotiky.

Užívají-li pacienti Agenerase tobolky bez podpůrného účinku ritonaviru, by měly být podány vyšší dávky přípravku Agenerase (1200 mg dvakrát denně).

Děti (ve věku od 4 do 12 roků) a pacienti s tělesnou hmotností menší než 50 kg: doporučená dávka Agenerase tobolek je 20 mg/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně v kombinaci s jinými antiretroviroty, přičemž se nemá překročit celková denní dávka 2400 mg (viz bod 5.1).

Farmakokinetika, účinnost a bezpečnost přípravku Agenerase v kombinaci s nízkými dávkami ritonaviru nebo jiných inhibitorů proteázy u dětí dosud nebyly zhodnoceny, proto by se u dětí takovéto kombinace neměly používat.

Děti mladší než 4 roky: podávání přípravku Agenerase dětem mladším 4 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pacienti ve vyšším věku: farmakokinetika, účinnost a bezpečnost amprenaviru u pacientů starších 65 roků nebyly studovány (viz bod 5.2).

Renální poškození: u pacientů s renálním poškozením se nepovažuje za nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).

Poškození funkce jater: amprenavir je primárně metabolizován játry. Agenerase tobolky by měly být u pacientů s poškozenou funkcí jater používány s opatrností. Klinická účinnost a bezpečnost v této skupině pacientů nebyla stanovena. Farmakokinetické údaje u pacientů s poruchou funkce jater jsou dostupné pro podávání přípravku Agenerase tobolky bez podpůrného účinku ritonaviru. Na základě farmakokinetických údajů by měla být dávka přípravku Agenerase snížena u dospělých pacientů se středně těžkým poškozením funkce jater na 450 mg dvakrát denně, u dospělých pacientů s těžkým poškozením funkce jater na 300 mg dvakrát denně. Doporučení pro dávkování u dětí s poškozením funkce jater nelze poskytnout (viz bod 5.2).

U pacientů s poškozením funkce jater nebylo zkoumáno použití amprenaviru v kombinaci s ritonavirem. V souvislosti s touto kombinací není možné doporučit dávkování. S opatrností by se měl současně podávat pacientům s mírným a středním poškozením funkce jater a je kontraindikován u pacientů s těžkým poškozením funkce jater (viz bod 4.3).

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo vůči některé z pomocných látek.

Agenerase se nesmí užívat současně s léčivými s úzkým terapeutickým oknem, jež jsou substráty cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Souběžné podání může vést ke kompetitivní inhibici metabolismu těchto léčiv s možností následného vzniku závažných a/nebo život ohrožujících nežádoucích účinků, jako jsou srdeční arytmie (např. amiodaron, bepridil, chinidin, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimožid), respirační deprese a/nebo prodloužená sedace (např. perorální triazolam a perorální midazolam (opatrnost při parenterálním podání midazolamu, viz bod 4.5)), nebo periferní vazospasmus nebo ischemie a ischemie jiných tkání, včetně mozkových a infarktu myokardu (např. deriváty námelových alkaloidů).

Agenerase v kombinaci s ritonavirem je kontraindikována u pacientů s těžkým poškozením funkce jater.

Současné podávání rifampicinu s přípravkem Agenerase s ritonavirem v nízké dávce je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Souběžné podávání Agenerase s ritonavirem s léčivými s úzkou terapeutickou šíří, jež jsou vysoce závislé na metabolismu CYP2D6, např. flekainid a propafenon, se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Přípravky bylinného původu obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nesmějí být užívané současně s přípravky obsahujícími amprenavir pro možnost snížení plazmatické koncentrace a redukce klinického účinku amprenaviru (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienty je nutno upozornit, že Agenerase, stejně jako žádná jiná v současnosti dostupná antiretrovirová terapie, nedokáže infekci HIV úplně vyléčit a že se tedy i při užívání tohoto přípravku u nich mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Stávající antiretrovirové terapie, včetně přípravku Agenerase, nedokáží zabránit riziku přenosu HIV na jiné osoby pohlavním stykem nebo kontaminací krve, proto je nutno pokračovat v příslušných preventivních opatřeních.

Na základě v současnosti dostupných farmakodynamických údajů se má amprenavir používat v kombinaci s nejméně dvěma jinými antiretrovirovými. Když se amprenavir podává jako monoterapie, rychle vznikají rezistentní viry (viz bod 5.1). Agenerase tobolky by měly být normálně podávány s nízkou dávkou ritonaviru a v kombinaci s jinými antiretrovirovými (viz bod 4.2).

Onemocnění jater: u pacientů se současným signifikantním onemocněním jater nebyla stanovena bezpečnost a účinnost amprenaviru. Agenerase tobolky jsou kontraindikovány u pacientů s těžkým poškozením funkce jater, pokud byly užity v kombinaci s ritonavirem (viz bod 4.3). Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C a léčení kombinací antiretrovirových mají zvýšené riziko výskytu těžkých a potenciálně smrtících jaterních nežádoucích příhod. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C, prosím, obraťte se rovněž na příslušné informace o přípravku.

Pacienti s již dříve existujícími jaterními poruchami, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšenou frekvenci výskytu poruch jaterních funkcí, a měli by být proto podle standardních požadavků pravidelně sledováni. Je-li prokázáno zhoršování jaterního onemocnění, musí se zvážit přerušení nebo zastavení léčby.

Léčivé přípravky – interakce

Souběžné podávání přípravku Agenerase s ritonavirem a flutikasonem nebo jinými glukokortikoidy, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP3A4, se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (viz bod 4.5).

Metabolismus lovastatinu a simvastatinu jako inhibitorů HMG-CoA reductázy je vysoce závislý na cytochromu CYP3A4, tudíž současné podávání přípravku Agenerase se simvastatinem nebo lovastatinem není doporučované vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku myopatií, včetně rhabdomyolýzy. S opatrností se rovněž musí přípravek Agenerase užívat souběžně s atorvastatinem, který je metabolizován v menším rozsahu cytochromem CYP3A4. V této situaci by měla být zvažováno snížení dávky. Je-li indikována léčba inhibitory HMG-CoA reductázy, je doporučován pravastatin nebo fluvastatin (viz bod 4.5).

Pro některá léčiva, jež mohou mít závažné nebo život ohrožující nežádoucí účinky, jako je karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, tricyklická antidepresiva a warfarin (monitorování „mezinárodního normalizovaného poměru“ - International Normalised Ratio), je dostupné monitorování jejich koncentrací; využitím možnosti tohoto monitorování lze minimalizovat riziko potenciálních bezpečnostních problémů při současné aplikaci.

Nedoporučuje se použití přípravku Agenerase souběžně s halofantrinem nebo (systémovým) lidokainem (viz bod 4.5).

S opatrností se mají používat antikonvulziva (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin). U pacientů užívajících souběžně tato léčiva může být následkem snížených plazmatických koncentrací amprenaviru Agenerase méně účinná (viz bod 4.5).

Podávají-li se souběžně s přípravkem Agenerase imunosupresiva (ciklosporinu, takrolimus, rapamycin), doporučuje se monitorování terapeutických koncentrací imunosupresiv (viz bod 4.5).

Při současném podávání přípravku Agenerase s PDE5 inhibitory (např. sildenafil a vardenafil) se doporučuje obezřetnost (viz bod 4.5).

Při současném podávání přípravku Agenerase s delavirdinem se doporučuje obezřetnost (viz bod 4.5).

Snížení dávky rifabutinu alespoň o 50 % se doporučuje při podávání s přípravkem Agenerase. Je-li současně podáván s ritonavirem, další snížení dávky může být nezbytné (viz bod 4.5).

Na základě možných metabolických interakcí s amprenavirem může být změněna účinnost hormonálních kontraceptiv, ale pro nedostatek informací nelze předpovědět charakter interakcí. Proto se ženám ve fertilním věku doporučuje používání alternativní antikoncepce (viz bod 4.5).

Současné podávání amprenaviru s metadonem vede k poklesu koncentrací metadonu. Proto je třeba pacienty současně užívající amprenavir a metadon pečlivě sledovat vzhledem k možnosti vzniku abstinčního syndromu, zvláště pak pokud se současně podávají nízké dávky ritonaviru. V současné době nelze doporučit úpravu dávky amprenaviru, pokud je tento podáván současně s metadonem.

Tobolky Agenerase obsahují vitamin E (36 IU/50 mg tobole), a proto se nedoporučuje další suplementace vitaminu E.

Agenerase tobolky rovněž obsahují sorbitol (E420). Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami spojenými s fruktosovou intolerancí by neměli užívat tento přípravek.

Vzhledem k možnému riziku toxicity danému vysokým obsahem propylenglykolu v perorálním roztoku Agenerase je tato léková forma kontraindikována u dětí mladších 4 roků a má být používána se zvláštní opatrností u některých dalších skupin pacientů. Úplné informace pro preskripci této lékové formy viz Souhrn údajů o přípravku Agenerase perorální roztok.

Exantémy/kožní reakce

Většina pacientů s mírným nebo středně těžkým exantémem může pokračovat v užívání přípravku Agenerase. Potlačit svědění a uspišit ústup exantému bývá možné prostřednictvím vhodných antihistaminik (např. cetirizinumdichloridu). Aplikace přípravku Agenerase má být natrvalo zastavena, je-li exantém sdružen se systémovými nebo alergickými příznaky nebo jsou-li postiženy i sliznice (viz bod 4.8).

Hyperglykémie

U pacientů léčených antiretrovirovou farmakoterapií zahrnující inhibitor proteázy byly hlášeny manifestace diabetes mellitus, výskyt hyperglykémie nebo exacerpace již existujícího diabetes mellitus. Hyperglykémie byla v některých případech těžká a někdy provázená ketoacidózou. Mnozí tito pacienti byli polymorbidní a byli léčeni jinými léčivými, jejichž aplikace může být spojena s rozvojem diabetes mellitus nebo hyperglykémie. Před zahájením léčby přípravkem Agenerase by měla být vyšetřena hladina krevního cukru a toto vyšetření se má opakovat v pravidelných intervalech po dobu léčby.

Lipodystrofie

Kombinovaná antiretrovirová farmakoterapie bývá u HIV pozitivních pacientů provázena redistribucí tělesného tuku (lipodystrofie). Dlouhodobé důsledky těchto příhod nejsou nyní známy. Poznatky týkající se mechanismu jsou neúplné. Spojení mezi viscerální lipomatózou a inhibitory proteázy a lipoatrofií a inhibitory nukleové reverzní transkriptázy jsou hypotetické. Zvýšené riziko výskytu lipodystrofie je spojováno s individuálními faktory, jako je vyšší věk pacienta a s faktory souvisejícími

s léky, jako je delší doba léčby antiretrovirotky a přidružené poruchy metabolismu. Klinické vyšetření by mělo zahrnovat sledování známek redistribuce tuků.

Zvýšení lipidů

Léčba amprenavirem vede ke zvýšení koncentrace triglyceridů a cholesterolu. Před zahájením léčby přípravkem Agenerase by měla být vyšetřena hladina triglyceridů a cholesterolu a toto vyšetření se má opakovat v pravidelných intervalech po dobu léčby (viz bod 4.8).

Poruchy lipidového metabolismu by měly být vhodně léčené.

Pacienti s hemofilií

Při aplikaci inhibitorů proteázy u pacientů s hemofilií typu A i typu B bylo hlášeno zvýšené krvácení, včetně spontánních kožních hematomů a hemartróz. U některých pacientů byl podán další faktor VIII. Ve více než polovině ohlášených případů léčba inhibitory proteázy pokračovala, popř. byla po přerušení znovu zahájena. Předpokládá se příčinná souvislost, třebaže mechanismus působení není objasněn. Pacienty s hemofilií je tudíž nutno upozornit na možnost zvýšeného krvácení.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/ nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis carinii*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Byla provedeny studie lékových interakcí s amprenavirem jako jediným inhibitorem proteáz. Když jsou amprenavir a ritonavir podávány současně, metabolický profil lékových interakcí ritonaviru může převládat, protože ritonavir má větší inhibiční potenciál CYP3A4. Ritonavir rovněž inhibuje CYP2D6 a indukuje CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 a glukuronosyl transferázu. Všechny informace o předepisování ritonaviru musí proto být konzultovány dříve, než se začne s léčbou Agenerasou a ritonavirem.

Amprenavir a ritonavir jsou primárně metabolizovány v játrech enzymem CYP3A4. Proto léčiva, která buď sdílejí tutéž metabolickou dráhu, nebo modifikují aktivitu CYP3A4, mohou ovlivňovat farmakokinetiku amprenaviru. Podobně, také amprenavir a ritonavir mohou ovlivňovat farmakokinetiku jiných léčiv sdílejících tutéž metabolickou dráhu.

Kontraindikované kombinace (viz bod 4.3)

Substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem

Přípravek Agenerase se nesmí podávat souběžně s léčivými přípravky obsahujícími léčivé látky s úzkým terapeutickým oknem, které jsou substráty cytochromu P450 3A4(CYP3A4).

Souběžné podání může vést ke kompetitivní inhibici metabolizace těchto léčivých látek, a tím ke vzestupům jejich plazmatických koncentrací, jež mohou způsobit závažné a/nebo život ohrožující nežádoucí účinky, jako jsou srdeční arytmie (např. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimozid, chinidin, terfenadin) nebo periferní vazospasmus nebo ischemie (např. ergotamin, dihydroergotamin) (viz bod 4.3).

Substráty CYP2D6 s úzkým terapeutickým indexem

Agenerase s ritonavirem se nesmí podávat souběžně s léčivými přípravky obsahujícími léčivé látky, které jsou vysoce závislé na metabolizaci CYP2D6 a u nichž jsou zvýšené plazmatické koncentrace spjaty se závažnými a/nebo život ohrožujícími nežádoucími účinky. K těmto léčivým látkám patří flekainid a propafenon (viz bod 4.3).

Rifampicin

Rifampicin je silně účinným induktorem CYP3A4 a ukázalo se, že způsobuje 82% snížení AUC plazmatické koncentrace amprenaviru, které může vést k virologickému selhání a vzniku rezistence. Během pokusů o překonání snížené expozice zvýšením dávky jiných inhibitorů proteázy s ritonavirem, byl pozorován zvýšený výskyt jaterních poruch. Současné podávání rifampicinu s přípravkem Agenerase s ritonavirem v nízké dávce je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

Plazmatické hladiny amprenaviru mohou být sníženy souběžným použitím přípravků bylinného původu obsahujícího třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). K tomu dochází na základě indukce enzymů metabolizujících léčivo třezalkou tečkovanou. Přípravky bylinného původu obsahující třezalku tečkovanou by proto neměly být kombinovány s přípravkem Agenerase. Jestliže pacient již užívá třezalku tečkovanou, zjistěte hladiny amprenaviru a pokud možno i množství virové hladiny a ukončete podávání třezalky tečkované. Plazmatické hladiny amprenaviru se mohou zvýšit po ukončení podávání třezalky tečkované. Dávku amprenaviru možná budete potřebovat upravit. Po ukončení podávání třezalky tečkované může přetrvávat indukční účinek po alespoň 2 týdny (viz bod 4.3).

- Jiné kombinace

Významné, následující údaje o interakcích byly získány u dospělých.

Antiretrovirotika

- ***Inhibitory proteázy (PIs):***

Indinavir: když byl společně s amprenavirem podáván indinavir, klesly o 38 % hodnoty AUC, o 27 % hodnoty C_{min} a o 22 % hodnoty C_{max} indinaviru. Klinický význam těchto změn není znám. Pokud jde o amprenavir, stouply jeho hodnoty AUC o 33 %, C_{min} o 25 % a C_{max} o 18 %. Při současné aplikaci indinaviru s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv.

Saquinavir: když byl společně s amprenavirem podáván saquinavir, klesly o 19 % hodnoty AUC a o 48 % hodnoty C_{min} saquinaviru, zatímco hodnota C_{max} saquinaviru stoupla o 21 %. Klinický význam těchto změn není znám. Pokud jde o amprenavir, klesly jeho hodnoty AUC o 32 %, C_{min} o 14 % a C_{max} o 37 %. Při současné aplikaci saquinaviru s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv.

Nelfinavir: když byl společně s amprenavirem podáván nelfinavir, stouply o 15 % hodnoty AUC, o 14 % hodnoty C_{min} a o 12 % hodnoty C_{max} nelfinaviru. Hodnota C_{max} amprenaviru klesla o 14 %, zatímco hodnota AUC amprenaviru stoupla o 9 % a hodnota C_{min} amprenaviru stoupla o 189 %. Při současné aplikaci nelfinaviru s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv (viz též efavirenz níže).

Ritonavir: když byl ritonavir (100 mg dvakrát denně) podán s tobolkami amprenaviru (600 mg dvakrát denně), hodnoty AUC a C_{min} amprenaviru vzrostly o 64 % a 508 % a C_{max} klesla o 30 % ve srovnání s

dosaženými hodnotami po podání tobolek amprenaviru v dávce 1200 mg dvakrát denně. V klinických studiích byly použity dávky amprenaviru 600 mg dvakrát denně a dávky ritonaviru 100 mg dvakrát denně; potvrzující bezpečnost a účinnost tohoto režimu.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra): v otevřené, studii farmakokinetiky provedené ne nalačno, hodnoty AUC, $C_{\max}$ a $C_{\min}$ lopinaviru klesly o 38 %, 28 % a 52 % když byl amprenavir (750 mg dvakrát denně) podáván v kombinaci s přípravkem Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir dvakrát denně). Ve stejné studii hodnoty AUC, $C_{\max}$ a $C_{\min}$ amprenaviru stouply o 72 %, 12 % a 483 % ve srovnání s hodnotami po standardních dávkách amprenaviru (1200 mg dvakrát denně).

Plazmatické hladiny amprenaviru $C_{\min}$ dosažené v kombinaci amprenaviru (600 mg dvakrát denně) s přípravkem Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir dvakrát denně) jsou přibližně o 40 – 50 % nižší, než když se amprenavir (600 mg dvakrát denně) podává v kombinaci s ritonavirem 100 mg dvakrát denně. Přidávání dodatečného ritonaviru k režimu amprenavir plus Kaletra zvyšuje hodnotu $C_{\min}$ lopinaviru, ale ne hodnotu $C_{\min}$ amprenaviru. Doporučená dávka při současném podání amprenaviru a přípravku Kaletra není stanovena, avšak vzhledem k tomu, že bezpečnost a účinnost této kombinaci není známá, doporučuje se bedlivé sledování.

- **Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTIs):**

Zidovudin: když byl společně s amprenavirem podáván zidovudin, stouply o 31 % hodnoty AUC a o 40 % hodnoty $C_{\max}$ zidovudinu. Hodnoty AUC a $C_{\max}$ amprenaviru zůstaly nezměněny. Při souběžné aplikaci zidovudinu s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv.

Lamivudin: když byl společně s amprenavirem podáván lamivudin, zůstaly hodnoty AUC a $C_{\max}$ obou léčiv nezměněny. Při souběžné aplikaci lamivudinu s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv.

Abakavir: když byl společně s amprenavirem podáván abakavir, hodnoty AUC, $C_{\min}$ a $C_{\max}$ abakaviru zůstaly nezměněny. Pokud jde o amprenavir, stouply jeho hodnoty AUC o 29 %, $C_{\min}$ o 27 % a $C_{\max}$ o 47 %. Při souběžné aplikaci abakaviru s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv.

Didanosin: farmakokinetické studie, které by zkoumaly kombinaci přípravku Agenerase s didanosinem, nebyly provedeny, ale vzhledem k přítomnosti antacidní složky se doporučuje, aby mezi užitím didanosinu a užitím přípravku Agenerase byl časový odstup nejméně jedné hodiny (viz antacida níže).

- **Jiné než nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTIs):**

Efavirenz: u dospělých bylo pozorováno, že efavirenz snižuje hodnoty $C_{\max}$, AUC a $C_{\min,ss}$ amprenaviru přibližně o 40 %. Podává-li se amprenavir v kombinaci s ritonavirem, účinek efavirenu je kompenzován farmakokinetickým booster efektem ritonaviru. Proto je-li efavirenz podáván v kombinaci s amprenavirem (600 mg dvakrát denně) a ritonavirem (100 mg dvakrát denně) není zapotřebí dávku upravovat.

Podává-li se efavirenz v kombinaci s amprenavirem a nelfinavirem, není nutná úprava dávkování žádného z těchto léčiv.

Léčba efavirenzem v kombinaci s amprenavirem a saquinavirem se nedoporučuje, protože by se snížila expozice oběma inhibitorům proteázy.

Nelze poskytnout žádná doporučení pro použití amprenaviru v kombinaci s jiným inhibitorem proteázy a efavirenzem u dětí. Těmto kombinacím je třeba se vyhnout u pacientů s poruchou funkce jater.

Nevirapin: účinek nevirapinu na jiné inhibitory proteázy a limitované dostupné údaje naznačují, že je možné snížení sérových koncentrací amprenaviru nevirapinem.

Delavirdin: když byl společně s amprenavirem podán delavirdin, klesly o 61 % hodnoty AUC, o 47 % hodnoty $C_{\max}$ a o 88 % hodnoty $C_{\min}$ delavirdinu. Hodnoty AUC, $C_{\max}$ a $C_{\min}$ amprenaviru byly zvýšené o 130 %, 40 % a 125 %.

Nelze poskytnout žádné doporučení pro současné použití amprenaviru a delavirdinu. Jsou-li tyto přípravky podány současně je nutná opatrnost, jelikož účinek delavirdinu může být snížen vzhledem k poklesu a možným subterapeutickým hodnotám plazmatické koncentrace.

Nelze poskytnout žádné doporučení pro současné podávání amprenaviru a nízkých dávek ritonaviru s delavirdinem. Jsou-li tyto přípravky podány současně je nutná opatrnost, pacientovi musí být důsledně monitorovány klinické a virologické ukazatele vzhledem k tomu, že nelze jednoznačně odhadnout účinek kombinace amprenaviru a ritonaviru na delavirdin.

Antibiotika/antimykotika

Rifabutin: současné podání amprenaviru s rifabutinem mělo za následek 193 % zvýšení AUC rifabutinu a vzestup nežádoucích příhod souvisejících s rifabutinem. Vzestup plasmatické koncentrace rifabutinu je pravděpodobně důsledkem toho, že amprenavir inhibuje metabolizaci rifabutinu zprostředkovanou enzymem CYP3A4. Je-li klinicky nezbytná současná aplikace rifabutinu a přípravku Agenerase, doporučuje se snížit dávku rifabutinu nejméně na polovinu jeho doporučené dávky, ale nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Je-li ritonavir podáván současně, lze očekávat větší zvýšení koncentrace rifabutinu.

Klarithromycin: když byl společně s amprenavirem podáván klarithromycin, zůstaly hodnoty AUC a $C_{\min}$ klarithromycinu nezměněny a hodnota $C_{\max}$ klarithromycinu klesla o 10 %. Pokud jde o amprenavir, stouply jeho hodnoty AUC o 18 %, $C_{\min}$ o 39 % a $C_{\max}$ o 15 %. Při současné aplikaci klarithromycinu s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv. Je-li ritonavir podáván současně, lze očekávat zvýšení koncentrace klarithromycinu.

Erythromycin: farmakokinetické studie, které by zkoumaly kombinaci Agenerase s erythromycinem, nebyly provedeny; při současné aplikaci je však možný vzestup plasmatických hladin obou těchto léčiv.

Ketokonazol/itakonazol: když byl společně se samotným amprenavirem podáván ketokonazol, stouply o 44 % hodnoty AUC a o 19 % hodnoty $C_{\max}$ ketokonazolu. Hodnota AUC amprenaviru stoupla o 31 %, zatímco hodnota $C_{\max}$ amprenaviru klesla o 16 %. Lze očekávat, že koncentrace itakonazolu stoupne stejným způsobem jako ketokonazolu. Při současné aplikaci buď ketokonazolu nebo itakonazolu s amprenavirem není nutná úprava jakýchkoli z dávek těchto léčiv. Současné podání 700 mg fosamprenaviru se 100 mg ritonaviru dvakrát denně a 200 mg ketokonazolu jednou denně zvýšilo $C_{\max}$ ketokonazolu o 25 % a zvýšilo AUC(0- τ) na hodnoty 2,69 násobné pozorovaným při podání 200 mg ketokonazolu jednou denně bez současného podání fosamprenaviru s ritonavirem. Hodnoty $C_{\max}$, AUC a $C_{\min}$ amprenaviru se nezměnily. Vysoké dávky (> 200 mg) ketokonazolu nebo itakonazolu se nedoporučují při užití s přípravkem Agenerase s ritonavirem.

Další možné interakce

Při současném použití s přípravkem Agenerase mohou vést k interakcím i další léčiva, která jsou, včetně příkladů substrátů, inhibitorů nebo induktorů CYP3A4, vyjmenována níže. Klinický význam těchto možných interakcí není znám a nebyl zkoumán, proto je při současné aplikaci s přípravkem Agenerase nutno pacienty sledovat se zaměřením na toxické reakce spjaté s těmito léčivy.

Antacida: na základě údajů získaných u jiných inhibitorů proteázy se doporučuje, aby se antacida neužívala ve stejnou dobu jako přípravek Agenerase, protože by mohla být narušena absorpce

amprenaviru. Doporučuje se, aby mezi užitím antacid a užitím přípravku Agenerase byl časový odstup nejméně jedné hodiny.

Antikonvulzivně léčivé látky: souběžné podání antikonvulzivně účinných látek známých jako induktory enzymů (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) s amprenavirem může vést ke snížení plazmatických koncentrací amprenaviru. Tyto kombinace se mají používat s opatrností a doporučuje se sledování terapeutických koncentrací (viz bod 4.4).

Blokátory kalciových kanálů: amprenavir může vést ke zvýšeným sérovým koncentracím blokátorů kalciových kanálů, jako amlodipinu, diltiazemu, felodipinu, isradipinu, nikardipinu, nifedipinu, nimodipinu, nisoldipinu a verapamilu, což může vyústit v zesílení účinnosti a toxicity těchto léčiv.

Léčiva k terapii erektilní dysfunkce: na základě údajů získaných u jiných inhibitorů proteázy je třeba opatrnosti, jestliže je pacientům užívajícím přípravek Agenerase předepisován PDE5 inhibitory (např. sildenafil a vardenafil). Současná aplikace s přípravkem Agenerase může podstatně zvýšit plasmatické koncentrace PDE5 inhibitorů a vést ke vzniku přidružených nežádoucích příhod, včetně hypotenze, zrakových změn a priapismu (viz bod 4.4).

Flutikason-propionát (interakce s ritonavirem): v klinické studii, kde byl ritonavir podáván ve 100 mg tobolkách dvakrát denně současně s 50 µg flutikason-propionátem intranasálně (čtyřikrát denně) po dobu 7 dnů zdravým dobrovolníkům, se plazmatická hladina flutikason-propionátu signifikantně zvýšila, kdežto vnitřní hladiny kortizolu klesly přibližně o 86 % (90 % interval spolehlivosti 82 – 89%). Větší účinky mohou být očekávány, když je flutikason-propionát inhalován. Systémové účinky kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese byly hlášeny u pacientů léčených ritonavirem a inhalačním nebo intranasálně podaným flutikason-propionátem. Ty se rovněž mohou vyskytovat při léčbě jinými kortikosteroidy metabolizovanými cestou P450 3A, např. budesonidem. Následkem toho se souběžné podávání přípravku Agenerase s ritonavirem a těchto glukokortikoidů nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy (viz bod 4.4). Je nutné zvážit snížení dávky glukokortikoidu spolu s pečlivým sledováním místních a celkových účinků nebo použít glukokortikoidy, které nejsou metabolizovány CYP3A4 (např. beklometason). Navíc je možné, že při vysazování glukokortikoidů bude nutné jejich dávku postupně snižovat pomaleji (po delší dobu), než obvykle. Účinky vysoké systémové expozice flutikason-propionátu na plazmatické hladiny ritonaviru nejsou ještě známy.

Inhibitory HMG-CoA reduktázy: metabolismus inhibitorů HMG-CoA reduktázy, jako jsou lovastatin a simvastatin, je vysoce závislý na cytochromu CYP3A4, a očekává se jejich signifikantně zvýšená plazmatická koncentrace při současném podávání s přípravkem Agenerase. Jelikož zvýšená plazmatická koncentrace inhibitorů HMG-CoA reduktázy může mít za následek vznik myopatie, včetně rabdomyolýzy, nedoporučuje se kombinace těchto přípravků s přípravkem Agenerase. Metabolismus atorvastatinu je méně závislý na cytochromu CYP3A4. Při současném užití s přípravkem Agenerase by se měla podávat nejnižší možná dávka atorvastatinu. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu je nezávislý na cytochromu CYP3A4 a neočekávají se interakce s inhibitory proteáz. Je-li indikována léčba inhibitory HMG-CoA reduktázy, doporučuje se užít pravastatin nebo fluvastatin.

Imunosupresiva: doporučuje se časté monitorování terapeutických koncentrací imunosupresiv, dokud nebudou stabilizovány, protože při souběžném podání s amprenavirem se mohou zvýšit plazmatické koncentrace cyklosporinu, rapamycinu a takrolimu (viz bod 4.4).

Midazolam: midazolam je rozsáhle metabolizován pomocí CYP3A4. Společné podání s přípravkem Agenerase s nebo bez ritonaviru může způsobit vysoký vzestup koncentrace tohoto benzodiazepinu. Nebyla provedena žádná studie zaměřená na lékové interakce pro společné podávání přípravku Agenerase s benzodiazepiny. Na základě údajů u jiných inhibitorů CYP3A4 lze očekávat, že plazmatické koncentrace midazolamu budou výrazně vyšší, je-li midazolam podáván perorálně. Proto by přípravek Agenerase neměl být podáván spolu s perorálním midazolamem (viz bod 4.3), zatímco při společném podávání přípravku Agenerase s parenterálním midazolamem je nutná opatrnost. Údaje o společném podávání parenterálního midazolamu s jinými inhibitory proteázy naznačují možnost 3 –

4 násobného zvýšení hladin midazolamu v plazmě. Společné podání přípravku Agenerase s parenterálním midazolamem by mělo být prováděno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v podobných podmínkách, které zajistí pečlivé klinické sledování a příslušnou léčbu v případě respirační nedostatečnosti a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zejména podává-li se více než jedna dávka.

Methadon a deriváty opiátů: současné podávání methadonu a amprenaviru vede ke snížení hodnot $C_{\max}$ o 25 % a AUC o 13 % aktivního enantiomeru methadonu (R-enantiomer) a zároveň se snížily hodnoty $C_{\max}$ o 48 %, AUC o 40 % a $C_{\min}$ o 23 % inaktivního enantiometru methadonu (S-enantiomer). Pokud je methadon podáván společně s amprenavirem, je třeba pacienty sledovat vzhledem k možnosti vzniku opiátového abstinenčního syndromu, zvláště pak pokud se současně podávají nízké dávky ritonaviru.

Ve srovnání s nepárovou historickou kontrolní skupinou současné podávání methadonu a amprenaviru vedlo ke snížení AUC o 30 % $C_{\max}$ o 27 % a $C_{\min}$ o 25 % sérové hladiny amprenaviru. Při současném podávání methadonu a amprenaviru neexistuje doporučení vedoucí k úpravě dávkování amprenaviru, vzhledem k nízké spolehlivosti nepárové historické kontrolní skupiny.

Perorální antikoagulancia: podává-li se souběžně přípravek Agenerase s warfarinem nebo jiná perorální antikoagulancia, doporučuje se zintenzivněné sledování INR (mezinárodního normalizovaného poměru), kvůli možnému zeslabení nebo zesílení jejich antitrombotického účinku (viz bod 4.4).

Steroidy: estrogeny a gestageny mohou vykazovat interakce s amprenavirem. V současnosti však není dostatek informací k tomu, aby bylo možno určit povahu interakce. Podávání 0,035 mg ethinylestradiolu a 1,0 mg norethindronu snižuje AUC amprenaviru o 22 % a $C_{\min}$ o 20 %, $C_{\max}$ se nemění. Hodnoty $C_{\min}$ ethinylestradiolu stouply o 32 %, zatímco AUC norethindronu stouply o 18 % a $C_{\min}$ o 45 %. Ženám ve fertilním věku se doporučují alternativní metody kontracepce. Je-li ritonavir podáván současně, účinnost hormonální antikoncepce nelze předpovědět, proto je nutné doporučit alternativní možnosti antikoncepce.

Tricyklická antidepresiva: doporučuje se pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků tricyklických antidepresiv (např. desipraminu a nortriptylinu), pokud jsou podávána souběžně s přípravkem Agenerase (viz bod 4.4).

Paroxetin: při současném podávání amprenaviru a ritonaviru se může plazmatická koncentrace paroxetinu významně snížit. Mechanismus této interakce zůstává neznámý. Na základě předchozích srovnání nebyly farmakokinetické parametry amprenaviru paroxetinem změněny. Proto, pokud paroxetin je současně podáván s přípravkem Agenerase a ritonavirem, je doporučeným postupem titrace dávky paroxetinu podle klinické odpovědi na toto antidepresivum. Navíc by měla být monitorována odpověď na antidepresivum u pacientů se stálou dávkou paroxetinu, kteří zahájili léčbu přípravkem Agenerase a ritonavirem.

Další léčiva: amprenavir může zvyšovat plasmatické koncentrace dalších léčiv, například klozapinu, cimetidinu, dapsonu a loratadinu

Jiná léčiva (např. lidokain (systémově podávaný) a halofantrin) mohou při podání s přípravkem Agenerase způsobit závažné nežádoucí reakce. Souběžné použití se nedoporučuje (viz bod 4.4).

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství: s podáváním amprenaviru těhotným ženám nejsou klinické zkušenosti. Ve studiích na zvířatech byly pozorovány projevy vývojové toxicity (viz bod 5.3). Rozsah rizika pro lidskou populaci není znám.

Tento léčivý přípravek má být u těhotných žen použit pouze po pečlivém zvážení poměru mezi potenciálním přínosem a možným rizikem pro plod.

Kojení: v mléce potkaních samic byl prokázán materiál související s amprenavirem, ale zda se amprenavir vylučuje do lidského mléka, není známo. V reprodukční studii u březích potkaních samic, jimž byl podáván amprenavir od doby uterinní implantace až do konce laktace, bylo v průběhu laktace zjištěno zpomalené přibývání tělesné hmotnosti potomstva. Systémová expozice, již byly vystaveny zvířecí matky potomků s uvedeným nálezem, byla podobná expozici, které jsou vystaveni lidé po podání doporučené dávky. Následný vývoj potomků, včetně jejich fertility a reprodukční schopnosti, zůstal podáním amprenaviru jejich matkám neovlivněn.

Doporučuje se proto, aby matky léčené přípravkem Agenerase své děti nekojily. Mimoto se doporučuje, aby ženy infikované HIV nekojily kvůli zabránění přenosu HIV.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost přípravku Agenerase byla studována u dospělých a u dětí ve věku 4 a více roků v kontrolovaných klinických studiích v kombinaci s různými jinými antiretrovirovými. Nežádoucími příhodami považovanými za související s aplikací přípravku Agenerase byly gastrointestinální příznaky, exantémy a orální/periorální parestezie. Nežádoucí účinky související s přípravkem Agenerase byly většinou mírného až středního stupně závažnosti, časného nástupu a zřídka vedly k zastavení terapie. U mnohých těchto příhod není jasné, zda souvisejí s přípravkem Agenerase, nebo s jinými léčivými používanými současně k léčbě onemocnění HIV, nebo zda jsou způsobeny základním onemocněním.

Bezpečnostní profil u dětí je podobný jako u dospělých.

Níže uvedené nežádoucí účinky, vypracované MedDRA, podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Četnost je definována podle uvedených kategorií:

Velmi časté	≥ 1 z 10
Časté	≥ 1 z 100 a < 1 z 10
Méně časté	≥ 1 z 1.000 a < 1 z 100
Vzácné	≥ 1 z 10.000 a < 1 z 1.000

Četnost nežádoucích účinků vychází z klinických studií a postmarketingových sledování.

Většina z níže uvedených nežádoucích účinků vychází ze dvou klinických studií (PROAB3001, PROAB3006) zahrnující pacienty dosud neléčené PI, kterým se podávala Agenerase v dávce 1200 mg dvakrát denně. Výskyt nežádoucích účinků (stupeň 2 – 4) hlášený organizátory studie vztahující se k léčbě užívané ve studii a vyskytující se u více než 1 % pacientů jsou zahrnuty spolu s laboratorními abnormalitami stupně 3 – 4. Je třeba vzít v úvahu, že základní četnost výskytu ve skupinách komparátorů nebyla sledována.

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté	hypercholesterolémie
Časté	zvýšení triglyceridů, zvýšení amylázy, abnormální redistribuce tuku, anorexie
Méně časté	hyperglykémie,

Zvýšení triglyceridů, zvýšení amylázy a hyperglykémie (stupeň 3 – 4) byly primárně pozorovány u pacientů s abnormálními základními hodnotami.

Elevace cholesterolu dosáhla stupně 3 – 4.

Léčba kombinovanými antiretrovirovými u HIV pacientů je spojena s redistribucí tělesného tuku (lipodystrofie), včetně snížení subkutánního tuku na periférii a obličej, zvýšení ukládání tuku v oblasti břicha a vnitřních orgánů, zvětšení prsů a vzniku tukového hrbu na zádech (bůvolí hrb).

Příznaky abnormální redistribuce tělesného tuku u amprenaviru nebyly časté ve studii PROAB3001. U 113 pacientů předtím neléčených antiretrovirovými, kteří byli po střední dobu 36 týdnů léčeni amprenavirem v kombinaci s lamivudinem/zidovudinem, byl ohlášen jen jeden případ (< 1 %) tukové redistribuce („bůvolí hrb“). Ve studii PROAB3006, které se účastnili pacienti po předchozí léčbě NRTI, nyní léčení po střední dobu 56 týdnů různými NRTIs v kombinaci buď s amprenavirem, nebo s indinavirem, bylo ve větvi amprenavir/NRTIs (245 subjektů) ohlášeno sedm případů (3 %), ve větvi indinavir/NRTIs (241 subjektů) 27 případů (11 %) tukové redistribuce ($p < 0,001$).

Kombinovaná antiretrovirová léčba je spojována s výskytem poruch metabolismu, jako hypertriglyceridémie, hypercholesterolémie, inzulinová rezistence, hyperglykémie a hyperlaktátémie (viz bod 4.4).

Psychiatrické poruchy

Časté: poruchy nálad, depresivní poruchy

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy

Časté: orální/periorální parestezie, třes, poruchy spánku

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: průjem, nevolnost, plynatost, zvracení

Časté: bolest břicha, abdominální diskomfort, dyspeptické příznaky, řídké stolice

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: zvýšení transamináz

Méně časté: hyperbilirubinémie

Zvýšení transamináz a hyperbilirubinémie (stupeň 3 – 4) byly pozorovány u pacientů, kteří měli abnormální již výchozí hodnoty. Téměř všichni pacienti s abnormálními výsledky funkčních jaterních testů byli koinfikováni virem hepatitidy B nebo C.

Poruchy kůže a podkoží

Velmi časté: vyrážka

Méně časté: angioedém

Vzácné: Stevensonův-Johnsonův syndrom

Vyrážky byly obvykle mírné až středně těžké, zrudnutí nebo makulopapulární kožní erupce s nebo bez svědění, vyskytující se v průběhu druhého týdne léčby a ustupující spontánně během dvou týdnů bez přerušení léčby amprenavirem. Vyšší incidence vyrážky byla pozorována u pacientů léčených amprenavirem v kombinaci s efavirenzem. U pacientů léčených amprenavirem se vyskytly rovněž těžké nebo život ohrožující kožní reakce (viz bod 4.4).

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Při aplikaci inhibitorů proteázy, obzvláště v kombinaci s nukleosidovými analogy, byly hlášeny vzestup kreatinfosfokinázy (CPK), myalgie, myozitida a vzácně rhabdomyolýza.

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Velmi časté: únava

Při zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) se u pacientů s infekcí HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce (viz bod 4.4).

U pacientů majících zkušenost s PI a užívajících Agenerase tobolky v dávce 600 mg dvakrát denně a nízkou dávkou ritonaviru 100 mg dvakrát denně, byl charakter a četnost výskytu nežádoucích účinků (stupeň 2 – 4) a stupeň $\frac{3}{4}$ laboratorních abnormalit stejný, jako tento pozorovaný u samotné Agenerase, s výjimkou zvýšení hladin triglyceridů a zvýšené hladiny CPK, které byly velmi časté u pacientů užívajících Agenerase a nízkou dávkou ritonaviru.

4.9 Předávkování

O předávkování přípravkem Agenerase existují jen kusé zprávy. Dojde-li k předávkování, má být pacient sledován se zaměřením na toxické projevy (viz bod 4.8) a podle potřeby mu má být poskytována standardní podpůrná léčba. Jelikož se amprenavir velkou měrou váže na proteiny, není pravděpodobné, že by pro snížení hladin amprenaviru v krvi byla prospěšná hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina - inhibitory proteázy; klasifikace ATC: J05A E05

Mechanismus účinku

Amprenavir je kompetitivní inhibitor HIV proteázy. Amprenavir se váže na aktivní místo HIV-1 proteázy, a tím brání zpracování virových polyproteinových prekurzorů gag a gag-pol, což má za následek tvorbu nezralých neinfekčních virových částic. Protivirová účinnost fosamprenaviru pozorovaná *in vitro* je důsledkem přítomnosti stopových množství amprenaviru.

Antivirové působení in vitro

Protivirová účinnost amprenaviru *in vitro* byla hodnocena proti HIV-1 IIIB v jak akutně, tak chronicky infikovaných lymfoblastových buněčných liniích (MT-4, CEM-CCRF, H9) a v lymfocytech periferní krve. Padesátiprocentní inhibiční koncentrace (IC_{50}) amprenaviru byly v akutně infikovaných buňkách v rozmezí od 0,012 do 0,08 μM a v chronicky infikovaných buňkách 0,41 μM (1 μM = 0,50 $\mu g/ml$). Vztah mezi anti-HIV-1 účinností *in vitro* a inhibicí replikace HIV-1 u lidí nebyl definován.

Rezistence

In vitro

V experimentech sériového pasážování *in vitro* byly vyselektovány izoláty HIV-1 se sníženou citlivostí k amprenaviru. Snížená citlivost k amprenaviru byla zjištěna u virů, u kterých se vyvinuly mutace I50V nebo I84V nebo V32I+I47V nebo I54M.

In vivo

a) Pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky a pacienti dosud neléčení inhibitory proteázy (PI)

(Pozor: podávání Agenerase není schváleno u pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky nebo inhibitory proteázy)

Různé režimy byly hodnoceny ve vývojových programech podávání amprenaviru/fosamprenaviru s nebo bez souběžného podávání ritonaviru. Analýzy vzorků virologického selhání napříč těmito režimy definovaly čtyři hlavní cesty rezistence: V32I+I47V, I50V, I54L/M a I84V. Dodatečně pozorované mutace, které mohou přispívat k rezistenci, byly: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V a I93L.

Když byli pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky léčeni v současné době schválenými dávkami fosamprenaviru/ritonaviru, jako u jiných ritonavirem potencovaných režimů podávání inhibitorů proteázy, popsane mutace byly pozorovány zřídka. U šestnácti z 434 pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky, kteří užívali 700 mg fosamprenaviru/100 mg ritonaviru dvakrát denně ve studii ESS100732, došlo k virologickému selhání do 48. týdne a u 14 jejich izolátů byla provedena genotypová analýza. Tři ze 14 izolátů měly mutace rezistence vůči proteáze. V těchto třech izolátech byly (v každém po jedné) pozorovány tyto mutace rezistence : K20K/R, I54I/L a I93I/L.

Genotypová analýza izolátů získaná od 13 ze 14 pediatrických pacientů vykazujících virologické selhání mezi 59 rekrutovanými pacienty dosud neléčenými PI, ukázala vzory rezistence podobné těm, které byly pozorovány u dospělých.

b) Pacienti již léčení PI

Amprenavir

V klinických studiích u pacientů majících zkušenost s léčbou inhibitory proteázy PRO30017 (amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denně v sub-studii A a B s 80 a 37 pacienty), se u pacientů s virologickým selháním vyskytly následující mutace: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M a I93L/M.

Fosamprenavir

V klinických studiích u pacientů majících zkušenost s léčbou inhibitory proteázy APV30003 a její prodloužení, APV30005 (fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denně: n=107;) se u pacientů s virologickým selháním během 96 týdnů vyskytly následující mutace: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V a L90M.

V pediatrických studiích APV20003 a APV29005 bylo 67 pacientů již dříve léčených inhibitory proteázy léčeno fosamprenavirem/ritonavirem a z 22 izolátů virologického selhání, u kterých byla provedena analýza genotypu, byly u devíti pacientů nalezeny léčbou způsobené mutace proteázy. Profily mutací byly podobné těm, které byly popsány u dospělých pacientů dříve léčených inhibitory proteázy, kterým byl podáván fosamprenavir/ritonavir.

Analýzy založené na testování genotypových rezistencí

Systémy vyhodnocující genotypy mohou být používány k odhadu účinnosti amprenaviru/ritonaviru nebo fosamprenaviru/ritonaviru u jednotlivců s izoláty rezistentními na inhibitory proteázy. Současný (červenec 2006) ANRS AC-11 algoritmus pro fosamprenavir/ritonavir definuje rezistenci jako přítomnost mutací V32I+I47A/V nebo I50V nebo alespoň čtyři z následujících mutací: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V a L90M, a je spojován se vzrůstající fenotypovou rezistencí k fosamprenaviru s ritonavirem, stejně jako s pravděpodobným snížením virologické odpovědi (rezistence). Závěry týkající se významnosti jednotlivých mutací nebo vzorům mutací se budou měnit s dodatečnými daty a je doporučeno vždy konzultovat současné interpretační systémy analyzující výsledky testů rezistence.

Analýzy založené na testování fenotypové rezistence

Klinicky ověřené systémy fenotypových interpretací mohou být spolu s genotypovými údaji použity k odhadu aktivity amprenaviru/ritonaviru nebo fosamprenaviru/ritonaviru u pacientů, od nichž byly získány izoláty rezistentní vůči inhibitorům proteázy. Diagnostické společnosti testující rezistenci vyvinuly klinická fenotypová rozhraní pro FPV/RTV, která mohou být použita k interpretaci výsledků testu rezistence.

Zkřížená rezistence

HIV-1 izoláty se sníženou citlivostí na amprenavir byly získány během in vitro pasážových testů. Snížení citlivosti k amprenaviru bylo spojováno s virem, u kterého se vyvinuly mutace: I50V nebo I84V nebo V32I+I47V nebo I54M. Každý z těchto čtyř genetických typů spojených se snížením citlivosti na amprenavir vykazuje určitou zkříženou rezistenci na ritonavir, ale citlivost na indinavir, nelfinavir a sachinavir je obecně přítomná. V současnosti existují aktuální informace o zkřížené rezistenci mezi amprenavirem a jinými inhibitory proteázy pro všechny 4 cesty fosamprenavirové rezistence buď samotné, nebo v kombinaci s jinými mutacemi. Na základě údajů od 25 pacientů dosud neléčených antiretrovirovými, u kterých selhává léčba fosamprenavirem (z nichž jeden byl již před zahájením léčby rezistentní vůči lopinaviru a saquinaviru a další vůči tipranaviru), vedly cesty rezistence spojené s amprenavirem k omezené zkřížené rezistenci k atazanaviru/ritonaviru (tři z 25 izolátů), darunaviru/ritonaviru (čtyři z 25 izolátů), indinaviru/ritonaviru (jeden z 25 izolátů), lopinaviru/ritonaviru (tři z 24 izolátů), saquinaviru (tři z 24 izolátů) a tipranaviru/ritonaviru (čtyři z 24 izolátů). Obráceně, amprenavir si udržuje aktivitu k některým izolátům s rezistencí k jiným inhibitorům proteázy, a tato zachovaná aktivita by závisela na počtu a typu mutací způsobujících rezistenci k inhibitorům proteázy přítomných v izolátech.

Čím déle se pokračuje v léčbě režimem obsahujícím selhávající inhibitor proteázy, tím více stoupá počet klíčových mutací způsobujících rezistenci vůči inhibitorům proteázy, proto se doporučuje včasné ukončení aplikace selhávajícího léčiva, aby se zabránilo kumulaci vícečetných mutací, která by mohla být škodlivá pro následný záchranný režim.

Výskyt zkřížené rezistence mezi amprenavirem a inhibitory reverzní transkriptázy je nepravděpodobný vzhledem k odlišnosti cílových enzymů, proti kterým tato léčiva zasahují.

Agenerase není doporučen k monoterapii, protože by došlo k rychlému vývoji rezistentního viru.

Klinické zkušenosti:

Dospělí již léčení PI, potencované tobolky přípravku Agenerase

Důkaz účinnosti přípravku Agenerase v kombinaci se 100 mg ritonaviru dvakrát denně je založen na studii PRO30017, randomizované otevřené klinické studii, ve které dospělí již léčení PI měli zkušenost s virologickým selháním (virové zatížení ≥ 1000 kopií/ml) obdrželi přípravek Agenerase (600 mg dvakrát denně) v kombinaci s ritonavirem (100 mg dvakrát denně) a nukleosidovými analogy (NRTI) nebo standardní péči (SOC) PI, převážně potencovanou nízkou dávkou RTV.

Sto šedesát tři (163) pacientů s virem sensitivním na přípravek Agenerase, alespoň na jeden další PI a alespoň jeden NRTI byli zahrnuti do klinické studie PRO30017 s podstudií A. Primární analýza zhodnotila non-inferioritu agenerase/ritonavir ve SOC PI skupině s ohledem na průměrné, časově zohledněné změny od základní hodnoty (AAUCMB) virového zatížení v plazmě (HIV-1 RNA) v 16. týdnu za použití non-inferioritní hranice 0,4 log₁₀kopií/ml.

Výsledek v 16. týdnu

	Amprenavir/ritonavir (n=80)	SOC PI (n=83) Indinavir/RTV (29 %) Lopinavir/RTV (36 %)	Rozdíly v léčbě
--	--	--	------------------------

		Saquinavir/RTV (20 %)	
<i>Základní charakteristika</i>			
Medián HIV-1 RNA (log ₁₀ kopii/ml) (rozsah)	4,11 (2,51 – 5,97)	4,10 (2,34 – 6,07)	
Medián CD4 (buňky/ml) (rozsah)	265 (8 – 837)	322 (36 – 955)	
Dřívější počet užívaných PI [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥3	35 (44)	29 (35)	
Medián počtu PI primárních mutací ¹	1,0 (rozsah 0-2)	1,0 (rozsah 0-2)	
Dřívější počet užívaných NRTI [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
≥4			
<i>Výsledky^a</i>			
Plazmatický průměr HIV-1 RNA AAUCMB (log ₁₀ kopii/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c
Plazmatická hladina HIV-1 RNA pod 400 kopii/ml (%)	66	70	6 (-21,9) ^c

^a ITT (záměr léčit exponovanou) populace: observační analýza

^b průměrně rozvrstvený rozdíl

^c 95% interval spolehnutí

¹ Primární mutace, jak byly definovány IAS USA v době původních analýz, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Děti po předchozí intenzivní léčbě, nepotencovaný přípravek Agenerase

Důkaz účinnosti nepotencovaného přípravku Agenerase byl hodnocen ve dvou nekontrolovaných klinických studiích zahrnujících 288 HIV infikovaných dětí ve věku od 2 do 18 let, ze kterých bylo 152 již léčeno inhibitory proteázy. Studie hodnotily Agenerase perorální roztok a tobolky v dávkách 15 mg/kg třikrát denně, 20 mg/kg třikrát denně, 20 mg/kg dvakrát denně a 22,5 mg/kg dvakrát denně, ačkoliv nejčastější dávkou byla dávka 20 mg/kg dvakrát denně. Pacientům alespoň 13 letým vážícím alespoň 50 kg bylo podáno 1200 mg přípravku Agenerase dvakrát denně. Ritonavir v nízké dávce nebyl současně podáván a většina pacientů majících zkušenost s předchozí léčbou inhibitory proteáz byla vystavena alespoň jednomu (78 %) nebo dvěma (42 %) NRTI současně podávanými s přípravkem Agenerase. Ve 48. týdnu přibližně 25 % těchto zahrnutých do studie mělo plazmatické HIV-1 RNA < 10000 kopii/ml a 9 % < 400 kopii/ml s mediánem změny CD4+ buněk od úvodní hodnoty o 26 buněk/mm³ (n=74). Na základě těchto dat by měl být pečlivě zvážěn očekávaný přínos nepotencovaného přípravku Agenerase v případě optimalizace léčby dětí již léčených inhibitory proteáz.

Nejsou dostupná data o účinnosti potencovaného přípravku Agenerase u dětí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: amprenavir se po perorálním podání rychle a dobře vstřebává. Jelikož neexistuje nitrožilní léková forma, která by byla přijatelná pro podání člověku, absolutní biologická dostupnost u člověka

není známa. Přibližně 90 % perorálně podaného amprenaviru značeného radionuklidem bylo prokázáno v moči a stolici, primárně jako metabolity amprenaviru. Průměrný čas dosažení maximálních sérových koncentrací (t_{max}) amprenaviru po jeho perorálním podání činí u tobolek 1 až 2 hodiny, u perorálního roztoku 0,5 až 1 hodinu. Druhý vrchol je pozorován po 10 až 12 hodinách a může představovat buď opožděnou absorpci, nebo enterohepatální recirkulaci.

Při terapeutickém dávkování (1200 mg dvakrát denně) amprenaviru v tobolkách činí průměrná maximální koncentrace v ustáleném stavu ($C_{max,ss}$) 5,36 µg/ml (0,92-9,81) a průměrná minimální koncentrace v ustáleném stavu ($C_{min,ss}$) 0,28 µg/ml (0,12-0,51). Průměrná hodnota AUC v dávkovacím intervalu 12 hodin je 18,46 µg/ml (3,02-32,95). Bylo prokázáno, že tobolky s obsahem 50 a 150 mg amprenaviru jsou bioekvivalentní. Biologická dostupnost amprenaviru z perorálního roztoku je při stejných dávkách nižší než z tobolek, s hodnotami AUC menšími asi o 14 % a hodnotami C_{max} menšími asi o 19 % (viz bod 4.2).

Při současném podávání ritonaviru (100 mg dvakrát denně) s amprenavirem (600 mg dvakrát denně) se hodnoty AUC a C_{min} amprenaviru zvýšily o 64 % a 508 % a C_{max} se snížily o 30 % ve rovnání s hodnotami dosaženými po podání amprenaviru v dávce 1200 mg dvakrát denně.

Ačkoli podání amprenaviru s jídlem má za následek 25 % zmenšení AUC, neovlivnilo koncentraci amprenaviru 12 hodin po podání (C_{12}). Tedy, třebaže jídlo má vliv na rozsah a rychlost absorpce, koncentrace na konci dávkovacího intervalu v ustáleném stavu ($C_{min,ss}$) nebyla jídlem ovlivněna.

Distribuce: zdánlivý distribuční objem je přibližně 430 litrů (6 l/kg při předpokládané tělesné hmotnosti 70 kg), což svědčí o velkém distribučním objemu s volnou penetrací amprenaviru ze systémové cirkulace do tkání. Koncentrace amprenaviru v mozkomíšním moku je v porovnání s plasmatickou koncentrací méně než 1 %.

Vazba amprenaviru na proteiny činí ve studiích *in vitro* přibližně 90 %. Amprenavir se primárně váže na kyselý alfa-1-glykoprotein (AAG), ale též na albumin. Bylo prokázáno, že v průběhu antiretrovirové terapie klesají koncentrace AAG. Tato změna vede k poklesu celkové koncentrace léčiva v plasmě, ovšem množství volného na proteiny nenavázaného amprenaviru, které představuje vlastní účinný podíl léčiva, se pravděpodobně nemění. Zatímco absolutní koncentrace volného amprenaviru zůstávají konstantní, procentní podíl volného amprenaviru z jeho celkové koncentrace v plasmě kolísá, a to úměrně tomu, jak v průběhu dávkovacího intervalu celková koncentrace v ustáleném stavu postupně přechází z $C_{max,ss}$ až k $C_{min,ss}$. Toto kolísání je pak spjato s kolísáním zdánlivého distribučního objemu celkového množství léčiva, přičemž však distribuční objem volného, na proteiny nenavázaného podílu léčiva se nemění.

U léčiv primárně vázaných na AAG obecně nebývají pozorovány klinicky významné interakce spočívající ve vytěšňování z vazby na proteiny, a proto je tento typ interakcí u amprenaviru velmi nepravděpodobný.

Metabolismus: amprenavir je primárně metabolizován játry; v metabolicky nezměněné formě se močí vylučuje méně než 3 % podané dávky. Primární metabolická cesta vede přes enzym CYP3A4 cytochromu P450. Amprenavir je substrátem a inhibitorem CYP3A4, proto je nutné, aby léčiva, která jsou induktory, inhibitory nebo substráty CYP3A4 a podávají se současně s přípravkem Agenerase, byla používána se zvláštní opatrností (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Eliminace: hodnota plasmatického eliminačního poločasu amprenaviru leží mezi 7,1 a 10,6 hodiny. Při současném podávání Agenerase tobolek s ritonavirem hodnota plasmatického poločasu amprenaviru se zvyšuje. Po opakovaném perorálním podávání (1200 mg dvakrát denně) nedochází k významné kumulaci léčiva. Primární cestou eliminace amprenaviru je hepatální metabolizace; v nezměněné formě se močí vylučuje méně než 3 % podané dávky. Ve formě metabolitů a v metabolicky nezměněné formě lze prokázat přibližně 14 % podané dávky amprenaviru v moči a asi 75 % ve stolici.

Zvláštní skupiny pacientů:

Pediatrickí pacienti: farmakokinetika amprenaviru u dětí (ve věku 4 a více roků) je podobná jako u dospělých. Dávkování amprenaviru 20 mg/kg dvakrát denně nebo 15 mg/kg třikrát denně, aplikovaná v lékové formě tobolek Agenerase, vedla k podobné denní expozici amprenaviru, jaké jsou vystaveni dospělí při dávkování 1200 mg dvakrát denně. Z perorálního roztoku je amprenavir asi o 14 % méně biologicky dostupný než z tobolek; lékové formy Agenerase tobolek a Agenerase perorální roztok proto nejsou vzájemně zaměnitelné na základě stejné miligramové dávky léčivé látky.

Pacienti ve vyšším věku: farmakokinetika amprenaviru u pacientů starších 65 roků nebyla studována.

Renální poškození: pacienti s renálním poškozením nebyli specificky studováni. V nezměněné formě se močí vylučuje méně než 3 % terapeutické dávky amprenaviru. Vliv funkční poruchy ledvin na eliminaci amprenaviru by tedy měl být minimální, a má se za to, že iniciační dávku není nutno upravovat. Renální clearance ritonaviru je rovněž zanedbatelná; proto vliv renálního poškození na eliminaci amprenaviru a ritonaviru by měl být minimální.

Poškození funkce jater: u pacientů se středně těžkým až těžkým poškozením funkce jater je farmakokinetika amprenaviru významně změněna. Hodnota AUC stoupá u pacientů se středně těžkým poškozením funkce jater téměř na trojnásobek a u pacientů s těžkým poškozením funkce jater na čtyřnásobek. Clearance klesá způsobem odpovídajícím vzestupu hodnot AUC, proto se má snížit u těchto pacientů dávkování (viz bod 4.2). Tato dávkovací schémata budou poskytovat plazmatickou hladinu amprenaviru srovnatelnou s tou dosaženou u zdravých jednotlivců, kterým byla podávána dávka 1200 mg dvakrát denně bez současného podávání ritonaviru.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dlouhodobé studie posuzující kancerogenitu amprenaviru u potkanů a u myší prokázaly výskyt benigního hepatocelulárního adenomu u samců vystavených dávám odpovídajícím 2,0 násobku (myši) nebo 3,8 násobku (potkanů) dávek samotného amprenaviru v dávce 1200 mg podávaných lidem dvakrát denně. U samců myší změněná hepatocelulární ložiska byla pozorována od dávek, které byly alespoň dvojnásobkem humánní terapeutické expozice.

Vyšší výskyt hepatocelulárního karcinomu byl prokázán u všech skupin myších samců léčených amprenavirem. Toto zvýšení však nebylo statisticky významně rozdílné ve srovnání s kontrolní skupinou myších samců v příslušných zkouškách. Mechanismus vzniku hepatocelulárního adenomu a karcinomu v těchto studiích nebyl objasněn a význam pozorovaných změn pro lidi je nejistý. Není však mnoho důkazů z expozičních údajů u lidí získaných jak v klinických zkouškách tak po uvedení na trh, které by ukazovaly na to, že jsou tyto nálezy klinicky významné.

V řadě testů *in vitro* i *in vivo*, zahrnujících test reverzibility bakteriální mutace (Amesův test), test myšího lymfomu, mikronukleární test na potkanech a test chromosomových aberací v lidských lymfocytech, amprenavir nevykázal mutagenní ani genotoxické působení.

V toxikologických studiích u dospělých zvířat byly klinicky relevantní nálezy většinou omezeny na hepatální a gastrointestinální poruchy. Projevy hepatotoxicity sestávaly ze vzestupu hladin jaterních enzymů, zvýšení hmotnosti jater a z mikroskopických nálezů včetně známek hepatocytární nekrózy. Po této hepatotoxicitě lze v klinické praxi pátrat a odhalit ji prostřednictvím stanovení aktivity AST, ALT a alkalické fosfatázy. U pacientů léčených v klinických studiích však významné známky hepatotoxicity nebyly pozorovány, a to ani během podávání přípravku Agenerase ani po jeho skončení.

Amprenavir neovlivňuje fertilitu.

Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána lokální toxicita ani senzibilizační potenciál, byly však zjištěny slabé dráždivé vlastnosti v testu na oční dráždivost u králíka.

V toxikologických studiích u zvířecích mláďat, jimž byl testovaný přípravek podáván od čtyř dnů věku, byla zaznamenána vysoká mortalita jak u kontrolních zvířat tak u zvířat dostávajících amprenavir. Tyto výsledky naznačují, že u mláďat nejsou ještě plně vyvinuty metabolické dráhy potřebné k eliminaci amprenaviru nebo některých kritických komponent lékové formy (např. propylenglykolu nebo makrogolu 400). Nelze však vyloučit ani možnost anafylaktických reakcí na makrogol 400. Pokud jde o humánní klinické studie, dosud nebyla dostatečně prokázána bezpečnost a účinnost amprenaviru u dětí mladších čtyř roků.

Po aplikaci myším, březím králíci a potkaním samicím nebyly zaznamenány větší účinky na embryonální a fetální vývoj. Při systémových expozicích významně nižších (králík) nebo nevýznamně vyšších (potkan), než jaké se očekávaly při terapeutickém dávkování u člověka, však byla pozorována řada menších změn, jež zahrnovaly elongaci thymu a drobné odchylky skeletu svědčící o zpomaleném vývoji. U obou druhů bylo nalezeno na velikosti dávky závislé zvýšení hmotnosti placenty, což naznačuje možné účinky na placentární funkci, proto se doporučuje, aby se ženy ve fertilním věku, které užívají přípravek Agenerase, chránily proti početí efektivní kontracepční metodou (např. bariérovou metodou).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Potah tobolek:

želatina,
glycerol,
sorbitol (E420) a roztok sorbitanu,
oxid titaničitý,
červený potiskový inkoust.

Obsah tobolek:

tokofersolan 1000 (TPGS),
makrogol 400 (PEG 400),
propylenglykol.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřeném vnitřním obalu.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Bílé polyetylenové lahvičky o vysoké hustotě (HDPE) obsahující 480 tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velká Británie.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/00/148/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. říjen 2000
Datum posledního prodloužení: 17. listopad 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Agenerase 150 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 150 mg amprenavirum.

Pomocné látky:
Sorbitol (E420)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkké tobolky.

Podlouhlé neprůhledné téměř bílé až krémově zbarvené, s potiskem "GX CC2".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Agenerase, v kombinaci s jinými antiretrovirotiky, je indikována k léčbě dětí ve věku od 4 roků a dospělých infikovaných virem lidské imunodeficiency HIV-1, kteří již byli léčeni inhibitory proteázy (PI). Agenerase tobolky mají být normálně podávány s nízkou dávkou ritonaviru, jelikož farmakokineticky zvyšuje hladinu amprenaviru (viz body 4.2 a 4.5). Volba amprenaviru má být založena na individuálním testování virové rezistence a na posouzení předchozí léčby pacienta (viz bod 5.1).

Přínos Agenerase podporované ritonavirem není prokázán u pacientů dosud neléčených PI (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie má být zahajována lékařem majícím zkušenosti s léčením infekce HIV.

Každému pacientovi je nutno zdůraznit význam úplného dodržování předepsaného dávkovacího režimu.

Agenerase se podává perorálně a lze ji užívat s jídlem i nalačno.

Agenerase je dostupná i v lékové formě perorálního roztoku, který je určen pro děti a také pro dospělé, kteří nejsou schopni polykat tobolky. Z perorálního roztoku je amprenavir o 14 % méně biologicky dostupný než z tobolek; lékové formy Agenerase tobolky a Agenerase perorální roztok proto nejsou vzájemně zaměnitelné na základě stejné miligramové dávky léčivé látky (viz bod 5.2).

Dospělí a mladiství ve věku od 12 roků a starší (s tělesnou hmotností větší než 50 kg): doporučená dávka Agenerase tobolky podána s ritonavirem je 600 mg dvakrát denně. 100 mg dvakrát denně v kombinaci s jinými antiretrovirotiky.

Užívají-li pacienti Agenerase tobolky bez podpůrného účinku ritonaviru, by měly být podány vyšší dávky přípravku Agenerase (1200 mg dvakrát denně).

Děti (ve věku od 4 do 12 roků) a pacienti s tělesnou hmotností menší než 50 kg: doporučená dávka Agenerase tobolek je 20 mg/kg tělesné hmotnosti dvakrát denně v kombinaci s jinými antiretroviroty, přičemž se nemá překročit celková denní dávka 2400 mg (viz bod 5.1).

Farmakokinetika, účinnost a bezpečnost přípravku Agenerase v kombinaci s nízkými dávkami ritonaviru nebo jiných inhibitorů proteázy u dětí dosud nebyly zhodnoceny, proto by se u dětí takovéto kombinace neměly používat.

Děti mladší než 4 roky: podávání přípravku Agenerase dětem mladším 4 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje. (viz bod 5.2).

Pacienti ve vyšším věku: farmakokinetika, účinnost a bezpečnost amprenaviru u pacientů starších 65 roků nebyly studovány (viz bod 5.2).

Renální poškození: u pacientů s renálním poškozením se nepovažuje za nutné upravovat dávku (viz bod 5.2).

Poškození funkce jater: amprenavir je primárně metabolizován játry. Agenerase tablety by měly být u pacientů s poškozením funkcí jater používány s opatrností. Klinická účinnost a bezpečnost v této skupině pacientů nebyla stanovena. Farmakokinetické údaje u pacientů s poruchou funkce jater jsou dostupné pro podávání přípravku Agenerase tablety bez podpůrného účinku ritonaviru. Na základě farmakokinetických údajů by měla být dávka přípravku Agenerase snížena u dospělých pacientů se středně těžkým poškozením funkce jater na 450 mg dvakrát denně, u dospělých pacientů s těžkým poškozením funkce jater na 300 mg dvakrát denně. Doporučení pro dávkování u dětí s poškozením funkce jater nelze poskytnout (viz bod 5.2).

U pacientů s poškozením funkce jater nebylo zkoumáno použití amprenaviru v kombinaci s ritonavirem. V souvislosti s touto kombinací není možné doporučit dávkování. S opatrností by se měl současně podávat pacientům s mírným a středním poškozením funkce jater a je kontraindikován u pacientů s těžkým poškozením funkce jater (viz bod 4.3).

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo vůči některé z pomocných látek.

Agenerase se nesmí užívat současně s léčivými s úzkým terapeutickým oknem, jež jsou substráty cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Souběžné podání může vést ke kompetitivní inhibici metabolismu těchto léčiv s možností následného vzniku závažných a/nebo život ohrožujících nežádoucích účinků, jako jsou srdeční arytmie (např. amiodaron, bepridil, chinidin, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid) respirační deprese a/nebo prodloužená sedace (např. perorální triazolam a perorální midazolam (opatrnost při parenterálním podání midazolamu, viz bod 4.5)), nebo periferní vazospasmus nebo ischemie a ischemie jiných tkání, včetně mozkových a infarktu myokardu (např. deriváty námelových alkaloidů).

Agenerase v kombinaci s ritonavirem je kontraindikována u pacientů s těžkým poškozením funkce jater.

Současné podávání rifampicinu s přípravkem Agenerase s ritonavirem v nízké dávce je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Souběžné podávání Agenerase s ritonavirem s léčivými s úzkou terapeutickou šíří, jež jsou vysoce závislé na metabolismu CYP2D6, např. flekainid a propafenon, se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Přípravky bylinného původu obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nesmějí být užívané současně s přípravky obsahujícími amprenavir pro možnost snížení plazmatické koncentrace a redukce klinického účinku amprenaviru (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienty je nutno upozornit, že Agenerase, stejně jako žádná jiná v současnosti dostupná antiretrovirová terapie, nedokáže infekci HIV úplně vyléčit a že se tedy i při užívání tohoto přípravku u nich mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Stávající antiretrovirové terapie, včetně přípravku Agenerase, nedokáží zabránit riziku přenosu HIV na jiné osoby pohlavním stykem nebo kontaminací krve, proto je nutno pokračovat v příslušných preventivních opatřeních.

Na základě v současnosti dostupných farmakodynamických údajů se má amprenavir používat v kombinaci s nejméně dvěma jinými antiretrovirovými. Když se amprenavir podává jako monoterapie, rychle vznikají rezistentní viry (viz bod 5.1). Agenerase tobolky by měly být normálně podávány s nízkou dávkou ritonaviru a v kombinaci s jinými antiretrovirovými (viz bod 4.2).

Onemocnění jater: u pacientů se současným signifikantním onemocněním jater nebyla stanovena bezpečnost a účinnost amprenaviru. Agenerase tobolky jsou kontraindikovány u pacientů s těžkým poškozením funkce jater, pokud byly užity v kombinaci s ritonavirem (viz bod 4.3). Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C a léčení kombinací antiretrovirových mají zvýšené riziko výskytu těžkých a potenciálně smrtících jaterních nežádoucích příhod. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C, prosím, obraťte se rovněž na příslušné informace o přípravku.

Pacienti s již dříve existujícími jaterními poruchami, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšenou frekvenci výskytu poruch jaterních funkcí, a měli by být proto podle standardních požadavků pravidelně sledováni. Je-li prokázáno zhoršování jaterního onemocnění, musí se zvážit přerušení nebo zastavení léčby.

Léčivé přípravky - interakce

Souběžné podávání přípravku Agenerase s ritonavirem a flutikasonem nebo jinými glukokortikoidy, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP3A4, se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (viz bod 4.5).

Metabolismus lovastatinu a simvastatinu jako inhibitorů HMG-CoA reduktázy je vysoce závislý na cytochromu CYP3A4, tudíž současné podávání přípravku Agenerase se simvastatinem nebo lovastatinem není doporučované vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku myopatií, včetně rhabdomyolýzy. S opatrností se rovněž musí přípravek Agenerase užívat souběžně s atorvastatinem, který je metabolizován v menším rozsahu cytochromem CYP3A4. V této situaci by měla být zvažováno snížení dávky. Je-li indikována léčba inhibitory HMG-CoA reduktázy, je doporučován pravastatin nebo fluvastatin (viz bod 4.5).

Pro některá léčiva, jež mohou mít závažné nebo život ohrožující nežádoucí účinky, jako je karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, tricyklická antidepresiva a warfarin (monitorování „mezinárodního normalizovaného poměru“ - International Normalised Ratio), je dostupné monitorování jejich koncentrací; využitím možnosti tohoto monitorování lze minimalizovat riziko potenciálních bezpečnostních problémů při současné aplikaci.

Nedoporučuje se použití přípravku Agenerase souběžně s halofantrinem nebo (systémovým) lidokainem (viz bod 4.5).

S opatrností se mají používat antikonvulziva (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin). U pacientů užívajících souběžně tato léčiva může být následkem snížených plazmatických koncentrací amprenaviru Agenerase méně účinná (viz bod 4.5).

Podávají-li se souběžně s přípravkem Agenerase imunosupresiva (ciklosporinu, takrolimus, rapamycin), doporučuje se monitorování terapeutických koncentrací imunosupresiv (viz bod 4.5).

Při současném podávání přípravku Agenerase s PDE5 inhibitory (např. sildenafil a vardenafil) se doporučuje obezřetnost (viz bod 4.5).

Při současném podávání přípravku Agenerase s delavirdinem se doporučuje obezřetnost (viz bod 4.5).

Snížení dávky rifabutinu alespoň o 50 % se doporučuje při podávání s přípravkem Agenerase. Je-li současně podáván s ritonavirem, další snížení dávky může být nezbytné (viz bod 4.5).

Na základě možných metabolických interakcí s amprenavirem může být změněna účinnost hormonálních kontraceptiv, ale pro nedostatek informací nelze předpovědět charakter interakcí. Proto se ženám ve fertilním věku doporučuje používání alternativní antikoncepce (viz bod 4.5).

Současné podávání amprenaviru s metadonem vede k poklesu koncentrací metadonu. Proto je třeba pacienty současně užívající amprenavir a metadon pečlivě sledovat vzhledem k možnosti vzniku abstinenčního syndromu, zvláště pak pokud se současně podávají nízké dávky ritonaviru. V současné době nelze doporučit úpravu dávky amprenaviru, pokud je tento podáván současně s metadonem.

Tobolky Agenerase obsahují vitamin E (109 IU/150mg tobolce), a proto se nedoporučuje další suplementace vitaminu E.

Agenerase tobolky rovněž obsahují sorbitol (E420). Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami spojenými s fruktosovou intolerancí by neměli užívat tento přípravek.

Vzhledem k možnému riziku toxicity danému vysokým obsahem propylenglykolu v perorálním roztoku Agenerase je tato léková forma kontraindikována u dětí mladších 4 roků a má být používána se zvláštní opatrností u některých dalších skupin pacientů. Úplné informace pro preskripci této lékové formy viz Souhrn údajů o přípravku Agenerase perorální roztok.

Exantémy/kožní reakce

Většina pacientů s mírným nebo středně těžkým exantémem může pokračovat v užívání přípravku Agenerase. Potlačit svědění a usmířit ústup exantému bývá možné prostřednictvím vhodných antihistaminik (např. cetiriziniumdichloridu). Aplikace přípravku Agenerase má být natrvalo zastavena, je-li exantém sdružen se systémovými nebo alergickými příznaky nebo jsou-li postiženy i sliznice (viz bod 4.8).

Hyperglykémie

U pacientů léčených antiretrovirovou farmakoterapií zahrnující inhibitor proteázy byly hlášeny manifestace diabetes mellitus, výskyt hyperglykémie nebo exacerpace již existujícího diabetes mellitus. Hyperglykémie byla v některých případech těžká a někdy provázená ketoacidózou. Mnozí tito pacienti byli polymorbidní a byli léčeni jinými léky, jejichž aplikace může být spojena s rozvojem diabetes mellitus nebo hyperglykémie. Před zahájením léčby přípravkem Agenerase by měla být vyšetřena hladina krevního cukru a toto vyšetření se má opakovat v pravidelných intervalech po dobu léčby.

Lipodystrofie

Kombinovaná antiretrovirová farmakoterapie bývá u HIV pozitivních pacientů provázena redistribucí tělesného tuku (lipodystrofie). Dlouhodobé důsledky těchto příhod nejsou nyní známy. Poznatky týkající se mechanismu jsou neúplné. Spojení mezi viscerální lipomatózou a inhibitory proteázy a lipoatrofií a inhibitory nukleové reverzní transkriptázy jsou hypotetické. Zvýšené riziko výskytu lipodystrofie je spojováno s individuálními faktory, jako je vyšší věk pacienta a s faktory souvisejícími s léky, jako je delší doba léčby antiretrovirovými a přidružené poruchy metabolismu. Klinické vyšetření by mělo zahrnovat sledování známek redistribuce tuků.

Zvýšení lipidů

Léčba amprenavirem vede ke zvýšení koncentrace triglyceridů a cholesterolu. Před zahájením léčby přípravkem Agenerase by měla být vyšetřena hladina triglyceridů a cholesterolu a toto vyšetření se má opakovat v pravidelných intervalech po dobu léčby (viz bod 4.8).

Poruchy lipidového metabolismu by měly být vhodně léčené.

Pacienti s hemofilií

Při aplikaci inhibitorů proteázy u pacientů s hemofilií typu A i typu B bylo hlášeno zvýšené krvácení, včetně spontánních kožních hematomů a hemartróz. U některých pacientů byl podán další faktor VIII. Ve více než polovině ohlášených případů léčba inhibitory proteázy pokračovala, popř. byla po přerušení znovu zahájena. Předpokládá se příčinná souvislost, třebaže mechanismus působení není objasněn. Pacienty s hemofilií je tudíž nutno upozornit na možnost zvýšeného krvácení.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis carinii*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Byla provedeny studie lékových interakcí s amprenavirem jako jediným inhibitorem proteáz. Když jsou amprenavir a ritonavir podávány současně, metabolický profil lékových interakcí ritonaviru může převládat, protože ritonavir má větší inhibiční potenciál CYP3A4. Ritonavir rovněž inhibuje CYP2D6 a indukuje CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 a glukuronosyl transferázu. Všechny informace o předepisování ritonaviru musí proto být konzultovány dříve, než se začne s léčbou Agenerasou a ritonavirem.

Amprenavir a ritonavir jsou primárně metabolizovány v játrech enzymem CYP3A4. Proto léčiva, která buď sdílejí tutéž metabolickou dráhu, nebo modifikují aktivitu CYP3A4, mohou ovlivňovat farmakokinetiku amprenaviru. Podobně, také amprenavir a ritonavir mohou ovlivňovat farmakokinetiku jiných léčiv sdílejících tutéž metabolickou dráhu.

Kontraindikované kombinace (viz bod 4.3)

Substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem

Přípravek Agenerase se nesmí podávat souběžně s léčivými přípravky obsahujícími léčivé látky s úzkým terapeutickým oknem, které jsou substráty cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Souběžné podání může vést ke kompetitivní inhibici metabolizace těchto léčivých látek, a tím ke vzestupům jejich plazmatických koncentrací, jež mohou způsobit závažné a/nebo život ohrožující nežádoucí účinky, jako jsou srdeční arytmie (např. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimozid,

chinidin, terfenadin) nebo periferní vazospazmus nebo ischémie (např. ergotamin, dihydroergotamin) (viz bod 4.3).

Substráty CYP2D6 s úzkým terapeutickým indexem

Agenerase s ritonavirem se nesmí podávat souběžně s léčivými přípravky obsahujícími léčivé látky, které jsou vysoce závislé na metabolizaci CYP2D6 a u nichž jsou zvýšené plazmatické koncentrace spjaté se závažnými a/nebo život ohrožujícími nežádoucími účinky. K těmto léčivým látkám patří flekainid a propafenon (viz bod 4.3).

Rifampicin

Rifampicin je silně účinným induktorem CYP3A4 a ukázalo se, že způsobuje 82% snížení AUC plazmatické koncentrace amprenaviru, které může vést k virologickému selhání a vzniku rezistence. Během pokusů o překonání snížené expozice zvýšením dávky jiných inhibitorů proteázy s ritonavirem, byl pozorován zvýšený výskyt jaterních poruch. Současné podávání rifampicinu s přípravkem Agenerase s ritonavirem v nízké dávce je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

Plazmatické hladiny amprenaviru mohou být sníženy souběžným použitím přípravků bylinného původu obsahujícího třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). K tomu dochází na základě indukce enzymů metabolizujících léčivo třezalkou tečkovanou. Přípravky bylinného původu obsahující třezalku tečkovanou by proto neměly být kombinovány s přípravkem Agenerase. Jestliže pacient již užívá třezalku tečkovanou, zjistěte hladiny amprenaviru a pokud možno i množství virové hladiny a ukončete podávání třezalky tečkované. Plazmatické hladiny amprenaviru se mohou zvýšit po ukončení podávání třezalky tečkované. Dávku amprenaviru možná budete potřebovat upravit. Po ukončení podávání třezalky tečkované může přetrvávat indukční účinek po alespoň 2 týdny (viz bod 4.3).

- Jiné kombinace

Významné, následující údaje o interakcích byly získány u dospělých.

Antiretrovirotika

- ***Inhibitory proteázy (PIs):***

Indinavir: když byl společně s amprenavirem podáván indinavir, klesly o 38 % hodnoty AUC, o 27 % hodnoty C_{min} a o 22 % hodnoty C_{max} indinaviru. Klinický význam těchto změn není znám. Pokud jde o amprenavir, stouply jeho hodnoty AUC o 33 %, C_{min} o 25 % a C_{max} o 18 %. Při současné aplikaci indinaviru s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv.

Saquinavir: když byl společně s amprenavirem podáván saquinavir, klesly o 19 % hodnoty AUC a o 48 % hodnoty C_{min} saquinaviru, zatímco hodnota C_{max} saquinaviru stoupla o 21 %. Klinický význam těchto změn není znám. Pokud jde o amprenavir, klesly jeho hodnoty AUC o 32 %, C_{min} o 14 % a C_{max} o 37 %. Při současné aplikaci saquinaviru s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv.

Nelfinavir: když byl společně s amprenavirem podáván nelfinavir, stouply o 15 % hodnoty AUC, o 14 % hodnoty C_{min} a o 12 % hodnoty C_{max} nelfinaviru. Hodnota C_{max} amprenaviru klesla o 14%, zatímco hodnota AUC amprenaviru stoupla o 9 % a hodnota C_{min} amprenaviru stoupla o 189 %. Při současné aplikaci nelfinaviru s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv (viz též efavirenz níže).

Ritonavir: když byl ritonavir (100 mg dvakrát denně) podán s tobolkami amprenaviru (600 mg dvakrát denně), hodnoty AUC a C_{min} amprenaviru vzrostly o 64 % a 508 % a C_{max} klesla o 30 % ve srovnání s dosaženými hodnotami po podání tobolek amprenaviru v dávce 1200 mg dvakrát denně. V klinických studiích byly použity dávky amprenaviru 600 mg dvakrát denně a dávky ritonaviru 100 mg dvakrát denně; potvrzující bezpečnost a účinnost tohoto režimu.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra): v otevřené, studii farmakokinetiky provedené ne nalačno, hodnoty AUC, $C_{\max}$ a $C_{\min}$ lopinaviru klesly o 38 %, 28 % a 52 % když byl amprenavir (750 mg dvakrát denně) podáván v kombinaci s přípravkem Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir dvakrát denně). Ve stejné studii hodnoty AUC, $C_{\max}$ a $C_{\min}$ amprenaviru stouply o 72 %, 12 % a 483 % ve srovnání s hodnotami po standardních dávkách amprenaviru (1200 mg dvakrát denně).

Plazmatické hladiny amprenaviru $C_{\min}$ dosažené v kombinaci amprenaviru (600 mg dvakrát denně) s přípravkem Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir dvakrát denně) jsou přibližně o 40 – 50 % nižší, než když se amprenavir (600 mg dvakrát denně) podává v kombinaci s ritonavirem 100 mg dvakrát denně. Přidávání dodatečného ritonaviru k režimu amprenavir plus Kaletra zvyšuje hodnotu $C_{\min}$ lopinaviru, ale ne hodnotu $C_{\min}$ amprenaviru. Doporučená dávka při současném podání amprenaviru a přípravku Kaletra není stanovena, avšak vzhledem k tomu, že bezpečnost a účinnost této kombinaci není známa, doporučuje se bedlivé sledování.

- **Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTIs):**

Zidovudin: když byl společně s amprenavirem podáván zidovudin, stouply o 31 % hodnoty AUC a o 40 % hodnoty $C_{\max}$ zidovudinu. Hodnoty AUC a $C_{\max}$ amprenaviru zůstaly nezměněny. Při souběžné aplikaci zidovudinu s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv.

Lamivudin: když byl společně s amprenavirem podáván lamivudin, zůstaly hodnoty AUC a $C_{\max}$ obou léčiv nezměněny. Při souběžné aplikaci lamivudinu s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv.

Abakavir: když byl společně s amprenavirem podáván abakavir, hodnoty AUC, $C_{\min}$ a $C_{\max}$ abakaviru zůstaly nezměněny. Pokud jde o amprenavir, stouply jeho hodnoty AUC o 29 %, $C_{\min}$ o 27 % a $C_{\max}$ o 47 %. Při souběžné aplikaci abakaviru s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv.

Didanosin: farmakokinetické studie, které by zkoumaly kombinaci přípravku Agenerase s didanosinem, nebyly provedeny, ale vzhledem k přítomnosti antacidní složky se doporučuje, aby mezi užitím didanosinu a užitím přípravku Agenerase byl časový odstup nejméně jedné hodiny (viz antacida níže).

- **Jiné než nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTIs):**

Efavirenz: u dospělých bylo pozorováno, že efavirenz snižuje hodnoty $C_{\max}$, AUC a $C_{\min,ss}$ amprenaviru přibližně o 40%. Podává-li se amprenavir v kombinaci s ritonavirem, účinek efavirenzu je kompenzován farmakokinetickým booster efektem ritonaviru. Proto je-li efavirenz podáván v kombinaci s amprenavirem (600 mg dvakrát denně) a ritonavirem (100 mg dvakrát denně) není zapotřebí dávku upravovat.

Podává-li se efavirenz v kombinaci s amprenavirem a nelfinavirem, není nutná úprava dávkování žádného z těchto léčiv.

Léčba efavirenzem v kombinaci s amprenavirem a saquinavirem se nedoporučuje, protože by se snížila expozice oběma inhibitorům proteázy.

Nelze poskytnout žádná doporučení pro použití amprenaviru v kombinaci s jiným inhibitorem proteázy a efavirenzem u dětí. Těmto kombinacím je třeba se vyhnout u pacientů s poruchou funkce jater.

Nevirapin: účinek nevirapinu na jiné inhibitory proteázy a limitované dostupné údaje naznačují, že je možné snížení sérových koncentrací amprenaviru nevirapinem.

Delavirdin: když byl společně s amprenavirem podán delavirdin, klesly o 61 % hodnoty AUC, o 47 % hodnoty $C_{\max}$ a o 88 % hodnoty $C_{\min}$ delavirdinu. Hodnoty AUC, $C_{\max}$ a $C_{\min}$ amprenaviru byly zvýšené o 130 %, 40 % a 125 %.

Nelze poskytnout žádné doporučení pro současné použití amprenaviru a delavirdinu. Jsou-li tyto přípravky podány současně je nutná opatrnost, jelikož účinek delavirdinu může být snížen vzhledem k poklesu a možným subterapeutickým hodnotám plazmatické koncentrace.

Nelze poskytnout žádné doporučení pro současné podávání amprenaviru a nízkých dávek ritonaviru s delavirdinem. Jsou-li tyto přípravky podány současně je nutná opatrnost, pacientovi musí být důsledně monitorovány klinické a virologické ukazatele vzhledem k tomu, že nelze jednoznačně odhadnout účinek kombinace amprenaviru a ritonaviru na delavirdin.

Antibiotika/antimykotika

Rifabutin: současné podání amprenaviru s rifabutinem mělo za následek 193 % zvýšení AUC rifabutinu a vzestup nežádoucích příhod souvisejících s rifabutinem. Vzestup plasmatické koncentrace rifabutinu je pravděpodobně důsledkem toho, že amprenavir inhibuje metabolizaci rifabutinu zprostředkovanou enzymem CYP3A4. Je-li klinicky nezbytná současná aplikace rifabutinu a přípravku Agenerase, doporučuje se snížit dávku rifabutinu nejméně na polovinu jeho doporučené dávky, ale nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Je-li ritonavir podáván současně, lze očekávat větší zvýšení koncentrace rifabutinu.

Klarithromycin: když byl společně s amprenavirem podáván klarithromycin, zůstaly hodnoty AUC a $C_{\min}$ klarithromycinu nezměněny a hodnota $C_{\max}$ klarithromycinu klesla o 10%. Pokud jde o amprenavir, stouply jeho hodnoty AUC o 18 %, $C_{\min}$ o 39 % a $C_{\max}$ o 15 %. Při současné aplikaci klarithromycinu s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv. Je-li ritonavir podáván současně, lze očekávat zvýšení koncentrace klarithromycinu.

Erythromycin: farmakokinetické studie, které by zkoumaly kombinaci Agenerase s erythromycinem, nebyly provedeny; při současné aplikaci je však možný vzestup plasmatických hladin obou těchto léčiv.

Ketokonazol: když byl společně se samotným amprenavirem podáván ketokonazol, stouply o 44 % hodnoty AUC a o 19 % hodnoty $C_{\max}$ ketokonazolu. Hodnota AUC amprenaviru stoupla o 31 %, zatímco hodnota $C_{\max}$ amprenaviru klesla o 16 %. Lze očekávat, že koncentrace itraconazolu stoupne stejným způsobem jako ketokonazolu. Při současné aplikaci buď ketokonazolu nebo itraconazolu s amprenavirem není nutná úprava jakýchkoli z dávek těchto léčiv. Současné podání 700 mg fosamprenaviru se 100 mg ritonaviru dvakrát denně a 200 mg ketokonazolu jednou denně zvýšilo $C_{\max}$ ketokonazolu o 25 % a zvýšilo AUC(0- τ) na hodnoty 2,69 násobné pozorovaným při podání 200 mg ketokonazolu jednou denně bez současného podání fosamprenaviru s ritonavirem. Hodnoty $C_{\max}$, AUC a $C_{\min}$ amprenaviru se nezměnily. Vysoké dávky (> 200 mg) ketokonazolu nebo itraconazolu se nedoporučují při užití s přípravkem Agenerase s ritonavirem.

Další možné interakce

Při současném použití s přípravkem Agenerase mohou vést k interakcím i další léčiva, která jsou, včetně příkladů substrátů, inhibitorů nebo induktorů CYP3A4, vyjmenována níže. Klinický význam těchto možných interakcí není znám a nebyl zkoumán, proto je při současné aplikaci s přípravkem Agenerase nutno pacienty sledovat se zaměřením na toxické reakce spjaté s těmito léčivy.

Antacida: na základě údajů získaných u jiných inhibitorů proteázy se doporučuje, aby se antacida neužívala ve stejnou dobu jako přípravek Agenerase, protože by mohla být narušena absorpce amprenaviru. Doporučuje se, aby mezi užitím antacid a užitím přípravku Agenerase byl časový odstup nejméně jedné hodiny.

Antikonvulzivně léčivé látky: souběžné podání antikonvulzivně účinných látek známých jako induktory enzymů (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) s amprenavirem může vést ke snížení plazmatických koncentrací amprenaviru. Tyto kombinace se mají používat s opatrností a doporučuje se sledování terapeutických koncentrací (viz bod 4.4).

Blokátory kalciových kanálů: amprenavir může vést ke zvýšeným sérovým koncentracím blokátorů kalciových kanálů, jako amlodipinu, diltiazemu, felodipinu, isradipinu, nikardipinu, nifedipinu, nimodipinu, nisoldipinu a verapamilu, což může vyústit v zesílení účinnosti a toxicity těchto léčiv.

Léčiva k terapii erektilní dysfunkce: na základě údajů získaných u jiných inhibitorů proteázy je třeba opatrnosti, jestliže je pacientům užívajícím přípravek Agenerase předepisován PDE5 inhibitory (např. sildenafil a vardenafil). Současná aplikace s přípravkem Agenerase může podstatně zvýšit plazmatické koncentrace PDE5 inhibitorů a vést ke vzniku přidružených nežádoucích příhod, včetně hypotenze, zřakových změn a priapismu (viz bod 4.4).

Flutikason-propionát (interakce s ritonavirem): v klinické studii, kde byl ritonavir podáván ve 100 mg tobolkách dvakrát denně současně s 50 µg flutikason-propionátem intranasálně (čtyřikrát denně) po dobu 7 dnů zdravým dobrovolníkům, se plazmatická hladina flutikason-propionátu signifikantně zvýšila, kdežto vnitřní hladiny kortizolu klesly přibližně o 86 % (90 % interval spolehlivosti 82 – 89%). Větší účinky mohou být očekávány, když je flutikason-propionát inhalován. Systémové účinky kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese byly hlášeny u pacientů léčených ritonavirem a inhalačním nebo intranasálně podaným flutikason-propionátem. Ty se rovněž mohou vyskytovat při léčbě jinými kortikosteroidy metabolizovanými cestou P450 3A, např. budesonidem. Následkem toho se souběžné podávání přípravku Agenerase s ritonavirem a těchto glukokortikoidů nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy (viz bod 4.4). Je nutné zvážit snížení dávky glukokortikoidu spolu s pečlivým sledováním místních a celkových účinků nebo použít glukokortikoidy, které nejsou metabolizovány CYP3A4 (např. beklometason). Navíc je možné, že při vysazování glukokortikoidů bude nutné jejich dávku postupně snižovat pomaleji (po delší dobu), než obvykle. Účinky vysoké systémové expozice flutikason-propionátu na plazmatické hladiny ritonaviru nejsou ještě známy.

Inhibitory HMG-CoA reduktázy: metabolismus inhibitorů HMG-CoA reduktázy, jako jsou lovastatin a simvastatin, je vysoce závislý na cytochromu CYP3A4, a očekává se jejich signifikantně zvýšená plazmatická koncentrace při současném podávání s přípravkem Agenerase. Jelikož zvýšená plazmatická koncentrace inhibitorů HMG-CoA reduktázy může mít za následek vznik myopatie, včetně rabdomyolýzy, nedoporučuje se kombinace těchto přípravků s přípravkem Agenerase. Metabolismus atorvastatinu je méně závislý na cytochromu CYP3A4. Při současném užití s přípravkem Agenerase by se měla podávat nejnižší možná dávka atorvastatinu. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu je nezávislý na cytochromu CYP3A4 a neočekávají se interakce s inhibitory proteáz. Je-li indikována léčba inhibitory HMG-CoA reduktázy, doporučuje se užit pravastatinu nebo fluvastatinu.

Imunosupresiva: doporučuje se časté monitorování terapeutických koncentrací imunosupresiv, dokud nebudou stabilizovány, protože při souběžném podání s amprenavirem se mohou zvýšit plazmatické koncentrace cyklosporinu, rapamycinu a takrolimu (viz bod 4.4).

Midazolam: midazolam je rozsáhle metabolizován pomocí CYP3A4. Společné podání s přípravkem Agenerase s nebo bez ritonaviru může způsobit vysoký vzestup koncentrace tohoto benzodiazepinu. Nebyla provedena žádná studie zaměřená na lékové interakce pro společné podávání přípravku Agenerase s benzodiazepiny. Na základě údajů u jiných inhibitorů CYP3A4 lze očekávat, že plazmatické koncentrace midazolamu budou výrazně vyšší, je-li midazolam podáván perorálně. Proto by přípravek Agenerase neměl být podáván spolu s perorálním midazolamem (viz bod 4.3), zatímco při společném podávání přípravku Agenerase s parenterálním midazolamem je nutná opatrnost. Údaje o společném podávání parenterálního midazolamu s jinými inhibitory proteázy naznačují možnost 3 – 4 násobného zvýšení hladin midazolamu v plazmě. Společné podání přípravku Agenerase s parenterálním midazolamem by mělo být prováděno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v podobných podmínkách, které zajistí pečlivé klinické sledování a příslušnou léčbu v případě

respirační nedostatečnosti a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zejména podává-li se více než jedna dávka.

Methadon a deriváty opiátů: současné podávání methadonu a amprenaviru vede ke snížení hodnot $C_{\max}$ o 25 % a AUC o 13 % aktivního enantiomeru methadonu (R-enantiomer) a zároveň se snížily hodnoty $C_{\max}$ o 48 %, AUC o 40 % a $C_{\min}$ o 23 % inaktivního enantiometru methadonu (S-enantiomer). Pokud je methadon podáván společně s amprenavirem, je třeba pacienty sledovat vzhledem k možnosti vzniku opiátového abstinčního syndromu, zvláště pak pokud se současně podávají nízké dávky ritonaviru.

Ve srovnání s nepárovou historickou kontrolní skupinou současné podávání methadonu a amprenaviru vedlo ke snížení AUC o 30 % $C_{\max}$ o 27 % a $C_{\min}$ o 25 % sérové hladiny amprenaviru. Při současném podávání methadonu a amprenaviru neexistuje doporučení vedoucí k úpravě dávkování amprenaviru, vzhledem k nízké spolehlivosti nepárové historické kontrolní skupiny.

Perorální antikoagulancia: podává-li se souběžně přípravek Agenerase s warfarinem nebo jiná perorální antikoagulancia, doporučuje se zintenzivněné sledování INR (mezinárodního normalizovaného poměru), kvůli možnému zeslabení nebo zesílení jejich antitrombotického účinku (viz bod 4.4).

Steroidy: estrogeny a gestageny mohou vykazovat interakce s amprenavirem. V současnosti však není dostatek informací k tomu, aby bylo možno určit povahu interakce. Podávání 0,035 mg ethinylestradiolu a 1,0 mg norethindronu snižuje AUC amprenaviru o 22 % a $C_{\min}$ o 20 %, $C_{\max}$ se nemění. Hodnoty $C_{\min}$ ethinylestradiolu stouply o 32 %, zatímco AUC norethindronu stouply o 18 % a $C_{\min}$ o 45 %. Ženám ve fertilním věku se doporučují alternativní metody kontracepce. Je-li ritonavir podáván současně, účinnost hormonální antikoncepce nelze předpovědět, proto je nutné doporučit alternativní možnosti antikoncepce.

Tricyklická antidepresiva: doporučuje se pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků tricyklických antidepresiv (např. desipraminu a nortriptylinu), pokud jsou podávána souběžně s přípravkem Agenerase (viz bod 4.4).

Paroxetin: při současném podávání amprenaviru a ritonaviru se může plazmatická koncentrace paroxetinu významně snížit. Mechanismus této interakce zůstává neznámý. Na základě předchozích srovnání nebyly farmakokinetické parametry amprenaviru paroxetinem změněny. Proto, pokud paroxetin je současně podáván s přípravkem Agenerase a ritonavirem, je doporučeným postupem titrace dávky paroxetinu podle klinické odpovědi na toto antidepresivum. Navíc by měla být monitorována odpověď na antidepresivum u pacientů se stálou dávkou paroxetinu, kteří zahájili léčbu přípravkem Agenerase a ritonavirem.

Další léčiva: amprenavir může zvyšovat plasmatické koncentrace dalších léčiv, například klozapinu, cimetidinu, dapsonu a loratadinu. Jiná léčiva (např. lidokain (systémově podávaný) a halofantrin) mohou při podání s přípravkem Agenerase způsobit závažné nežádoucí reakce. Souběžné použití se nedoporučuje (viz bod 4.4).

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství: s podáváním amprenaviru těhotným ženám nejsou klinické zkušenosti. Ve studiích na zvířatech byly pozorovány projevy vývojové toxicity (viz bod 5.3). Rozsah rizika pro lidskou populaci není znám.

Tento léčivý přípravek má být u těhotných žen použit pouze po pečlivém zvážení poměru mezi potenciálním přínosem a možným rizikem pro plod.

Kojení: v mléce potkaních samic byl prokázán materiál související s amprenavirem, ale zda se amprenavir vylučuje do lidského mléka, není známo. V reprodukční studii u březích potkaních samic, jimž byl podáván amprenavir od doby uterinní implantace až do konce laktace, bylo v průběhu laktace

zjištěno zpomalené přibývání tělesné hmotnosti potomstva. Systémová expozice, již byly vystaveny zvířecí matky potomků s uvedeným nálezem, byla podobná expozici, které jsou vystaveni lidé po podání doporučené dávky. Následný vývoj potomků, včetně jejich fertility a reprodukční schopnosti, zůstal podáním amprenaviru jejich matkám neovlivněn.

Doporučuje se proto, aby matky léčené přípravkem Agenerase své děti nekojily. Mimoto se doporučuje, aby ženy infikované HIV nekojily kvůli zabránění přenosu HIV.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost přípravku Agenerase byla studována u dospělých a u dětí ve věku 4 a více roků v kontrolovaných klinických studiích v kombinaci s různými jinými antiretrovirotiky. Nežádoucími příhodami považovanými za související s aplikací přípravku Agenerase byly gastrointestinální příznaky, exantémy a orální/periorální parestezie. Nežádoucí účinky související s přípravkem Agenerase byly většinou mírného až středního stupně závažnosti, časného nástupu a zřídka vedly k zastavení terapie. U mnohých těchto příhod není jasné, zda souvisejí s přípravkem Agenerase, nebo s jinými léčivými používanými současně k léčbě onemocnění HIV, nebo zda jsou způsobeny základním onemocněním.

Bezpečnostní profil u dětí je podobný jako u dospělých.

Níže uvedené nežádoucí účinky, vypracované MedDRA, podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Četnost je definována podle uvedených kategorií:

Velmi časté	≥ 1 z 10
Časté	≥ 1 z 100 a < 1 z 10
Méně časté	≥ 1 z 1.000 a < 1 z 100
Vzácné	≥ 1 z 10.000 a < 1 z 1.000

Četnost nežádoucích účinků vychází z klinických studií a postmarketingových sledování.

Většina z níže uvedených nežádoucích účinků vychází ze dvou klinických studií (PROAB3001, PROAB3006) zahrnující pacienty dosud neléčené PI, kterým se podávala Agenerase v dávce 1200 mg dvakrát denně. Výskyt nežádoucích účinků (stupeň 2 – 4) hlášený organizátory studie vztahující se k léčbě užívané ve studii a vyskytující se u více než 1 % pacientů jsou zahrnuty spolu s laboratorními abnormalitami stupně 3 – 4. Je třeba vzít v úvahu, že základní četnost výskytu ve skupinách komparátorů nebyla sledována.

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté	hypercholesterolémie
Časté:	zvýšení triglyceridů, zvýšení amylázy, abnormální redistribuce tuku, anorexie
Méně časté:	hyperglykémie,

Zvýšení triglyceridů, zvýšení amylázy a hyperglykémie (stupeň 3 – 4) byly primárně pozorovány u pacientů s abnormálními základními hodnotami.

Elevace cholesterolu dosáhla stupně 3 – 4.

Léčba kombinovanými antiretrovirotiky u HIV pacientů je spojená s redistribucí tělesného tuku (lipodystrofie), včetně snížení subkutanního tuku na periférii a obličeji, zvýšení ukládání tuku v oblasti břicha a vnitřních orgánů, zvětšení prsů a vzniku tukového hrbu na zádech (bůvolí hrb).

Příznaky abnormální redistribuce tělesného tuku u amprenaviru nebyly časté ve studii PROAB3001. U 113 pacientů předtím neléčených antiretrovirovými, kteří byli po střední dobu 36 týdnů léčeni amprenavirem v kombinaci s lamivudinem/zidovudinem, byl ohlášen jen jeden případ (< 1 %) tukové redistribuce („buvolí hrb“). Ve studii PROAB3006, které se účastnili pacienti po předchozí léčbě NRTI, nyní léčení po střední dobu 56 týdnů různými NRTIs v kombinaci buď s amprenavirem, nebo s indinavirem, bylo ve větvi amprenavir/NRTIs (245 subjektů) ohlášeno sedm případů (3 %), ve větvi indinavir/NRTIs (241 subjektů) 27 případů (11 %) tukové redistribuce ($p < 0,001$).

Kombinovaná antiretrovirová léčba je spojována s výskytem poruch metabolismu, jako hypertriglyceridémie, hypercholesterolémie, inzulinová rezistence, hyperglykémie a hyperlaktátémie (viz bod 4.4).

Psychiatrické poruchy

Časté: poruchy nálad, depresivní poruchy

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy

Časté: orální/periorální parestezie, třes, poruchy spánku

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: průjem, nevolnost, plynatost, zvracení

Časté: bolest břicha, abdominální diskomfort, dyspeptické příznaky, řídké stolice

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: zvýšení transamináz

Méně časté: hyperbilirubinémie

Zvýšení transamináz a hyperbilirubinémie (stupeň 3 – 4) byly pozorovány u pacientů, kteří měli abnormální již výchozí hodnoty. Téměř všichni pacienti s abnormálními výsledky funkčních jaterních testů byli koinfikováni virem hepatitidy B nebo C.

Poruchy kůže a podkoží

Velmi časté: vyrážka

Méně časté: angioedém

Vzácné: Stevensonův-Johnsonův syndrom

Vyrážky byly obvykle mírné až středně těžké, zrudnutí nebo makulopapulární kožní erupce s nebo bez svědění, vyskytující se v průběhu druhého týdne léčby a ustupující spontánně během dvou týdnů bez přerušení léčby amprenavirem. Vyšší incidence vyrážky byla pozorována u pacientů léčených amprenavirem v kombinaci s efavirenzem. U pacientů léčených amprenavirem se vyskytly rovněž těžké nebo život ohrožující kožní reakce (viz bod 4.4).

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Při aplikaci inhibitorů proteázy, obzvláště v kombinaci s nukleosidovými analogy, byly hlášeny vzestup kreatinfosfokinázy (CPK), myalgie, myozitida a vzácně rhabdomyolýza.

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Velmi časté: únava

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce (viz bod 4.4).

U pacientů majících zkušenost s PI a užívajících Agenerase tobolky v dávce 600 mg dvakrát denně a nízkou dávku ritonaviru 100 mg dvakrát denně, byl charakter a četnost výskytu nežádoucích účinků (stupeň 2 – 4) a stupeň $\frac{3}{4}$ laboratorních abnormalit stejný, jako tento pozorovaný u samotné Agenerase, s výjimkou zvýšení hladin triglyceridů a zvýšené hladiny CPK, které byly velmi časté u pacientů užívajících Agenerase a nízkou dávkou ritonaviru.

4.9 Předávkování

O předávkování přípravkem Agenerase existují jen kusé zprávy. Dojde-li k předávkování, má být pacient sledován se zaměřením na toxické projevy (viz bod 4.8) a podle potřeby mu má být poskytována standardní podpůrná léčba. Jelikož se amprenavir velkou měrou váže na proteiny, není pravděpodobné, že by pro snížení hladin amprenaviru v krvi byla prospěšná hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina - inhibitory proteázy; klasifikace ATC: J05A E05

Mechanismus účinku

Amprenavir je kompetitivní inhibitor HIV proteázy. Amprenavir se váže na aktivní místo HIV-1 proteázy, a tím brání zpracování virových polyproteinových prekurzorů gag a gag-pol, což má za následek tvorbu nezralých neinfekčních virových částic. Protivirová účinnost fosamprenaviru pozorovaná *in vitro* je důsledkem přítomnosti stopových množství amprenaviru.

Antivirové působení *in vitro*

Protivirová účinnost amprenaviru *in vitro* byla hodnocena proti HIV-1 IIIB v jak akutně, tak chronicky infikovaných lymfoblastových buněčných liniích (MT-4, CEM-CCRF, H9) a v lymfocytech periferní krve. Padesátiprocentní inhibiční koncentrace (IC₅₀) amprenaviru byly v akutně infikovaných buňkách v rozmezí od 0,012 do 0,08 μM a v chronicky infikovaných buňkách 0,41 μM (1 μM = 0,50 μg/ml). Vztah mezi anti-HIV-1 účinností *in vitro* a inhibicí replikace HIV-1 u lidí nebyl definován.

Rezistence

In vitro

V experimentech sériového pasážování *in vitro* byly vyselektovány izoláty HIV-1 se sníženou citlivostí k amprenaviru. Snížená citlivost k amprenaviru byla zjištěna u virů, u kterých se vyvinuly mutace I50V nebo I84V nebo V32I+I47V nebo I54M.

In vivo

a) Pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky a pacienti dosud neléčení inhibitory proteázy (PI)
(Pozor: podávání Agenerase není schváleno u pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky nebo inhibitory proteázy)

Různé režimy byly hodnoceny ve vývojových programech podávání amprenaviru/fosamprenaviru s nebo bez souběžného podávání ritonaviru. Analýzy vzorků virologického selhání napříč těmito režimy

definovaly čtyři hlavní cesty rezistence: V32I+I47V, I50V, I54L/M a I84V. Dodatečně pozorované mutace, které mohou přispívat k rezistenci, byly: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V a I93L.

Když byli pacienti dosud neléčení antiretrovirotky léčeni v současné době schválenými dávkami fosamprenaviru/ritonaviru, jako u jiných ritonavirem potencovaných režimů podávání inhibitorů proteáz, popsane mutace byly pozorovány zřídka. U šestnácti z 434 pacientů dosud neléčených antiretrovirotky, kteří užívali 700 mg fosamprenaviru/100 mg ritonaviru dvakrát denně ve studii ESS100732, došlo k virologickému selhání do 48. týdne a u 14 jejich izolátů byla provedena genotypová analýza. Tři ze 14 izolátů měly mutace rezistence vůči proteáze. V těchto třech izolátech byly (v každém po jedné) pozorovány tyto mutace rezistence: K20K/R, I54I/L a I93I/L.

Genotypová analýza izolátů získaná od 13 ze 14 pediatrických pacientů vykazujících virologické selhání mezi 59 rekrutovanými pacienty dosud neléčenými PI, ukázala vzory rezistence podobné těm, které byly pozorovány u dospělých.

b) Pacienti již léčení PI

Amprenavir

V klinických studiích u pacientů majících zkušenost s léčbou inhibitory proteázy PRO30017 (amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denně v sub-studii A a B s 80 a 37 pacienty), se u pacientů s virologickým selháním vyskytly následující mutace: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M a I93L/M.

Fosamprenavir

V klinických studiích u pacientů majících zkušenost s léčbou inhibitory proteázy APV30003 a její prodloužení, APV30005 (fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denně: n=107;) se u pacientů s virologickým selháním během 96 týdnů vyskytly následující mutace: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V a L90M.

V pediatrických studiích APV20003 a APV29005 bylo 67 pacientů již dříve léčených inhibitory proteázy léčeno fosamprenavirem/ritonavirem a z 22 izolátů virologického selhání, u kterých byla provedena analýza genotypu, byly u devíti pacientů nalezeny léčbou způsobené mutace proteázy. Profily mutací byly podobné těm, které byly popsány u dospělých pacientů dříve léčených inhibitory proteázy, kterým byl podáván fosamprenavir/ritonavir.

Analýzy založené na testování genotypových rezistencí

Systémy vyhodnocující genotypy mohou být používány k odhadu účinnosti amprenaviru/ritonaviru nebo fosamprenaviru/ritonaviru u jednotlivců s izoláty rezistentními na inhibitory proteázy. Současný (červenec 2006) ANRS AC-11 algoritmus pro fosamprenavir/ritonavir definuje rezistenci jako přítomnost mutací V32I+I47A/V nebo I50V nebo alespoň čtyři z následujících mutací: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V a L90M a je spojován se vzrůstající fenotypovou rezistencí k fosamprenaviru s ritonavirem, stejně jako s pravděpodobným snížením virologické odpovědi (rezistence). Závěry týkající se významnosti jednotlivých mutací nebo vzorů mutací se budou měnit s dodatečnými daty a je doporučeno vždy konzultovat současné interpretační systémy analyzující výsledky testů rezistence.

Analýzy založené na testování fenotypové rezistence

Klinicky ověřené systémy fenotypových interpretací mohou být spolu s genotypovými údaji použity k odhadu aktivity amprenaviru/ritonaviru nebo fosamprenaviru/ritonaviru u pacientů, od nichž byly získány izoláty rezistentní vůči inhibitorům proteázy. Diagnostické společnosti testující rezistenci vyvinuly klinická fenotypová rozhraní pro FPV/RTV, která mohou být použita k interpretaci výsledků testu rezistence.

Zkřížená rezistence

HIV-1 izoláty se sníženou citlivostí na amprenavir byly získány během in vitro pasážových testů. Snížení citlivosti k amprenaviru bylo spojováno s virem, u kterého se vyvinuly mutace: I50V nebo I84V nebo V32I+I47V nebo I54M. Každý z těchto čtyř genetických typů spojených se snížením citlivosti na amprenavir vykazuje určitou zkříženou rezistenci na ritonavir, ale citlivost na indinavir, nelfinavir a sachinavir je obecně přítomná. V současnosti existují aktuální informace o zkřížené rezistenci mezi amprenavirem a jinými inhibitory proteázy pro všechny 4 cesty fosamprenavirové rezistence buď samotné, nebo v kombinaci s jinými mutacemi. Na základě údajů od 25 pacientů dosud neléčených antiretroviroky, u kterých selhává léčba fosamprenavirem (z nichž jeden byl již před zahájením léčby rezistentní vůči lopinaviru a saquinaviru a další vůči tipranaviru), vedly cesty rezistence spojené s amprenavirem k omezené zkřížené rezistenci k atazanaviru/ritonaviru (tři z 25 izolátů), darunaviru/ritonaviru (čtyři z 25 izolátů), indinaviru/ritonaviru (jeden z 25 izolátů), lopinaviru/ritonaviru (tři z 24 izolátů), saquinaviru (tři z 24 izolátů) a tipranaviru/ritonaviru (čtyři z 24 izolátů). Obráceně, amprenavir si udržuje aktivitu k některým izolátům s rezistencí k jiným inhibitorům proteázy, a tato zachovaná aktivita by závisela na počtu a typu mutací způsobujících rezistenci k inhibitorům proteázy přítomných v izolátech.

Čím déle se pokračuje v léčbě režimem obsahujícím selhávající inhibitor proteázy, tím více stoupá počet klíčových mutací způsobujících rezistenci vůči inhibitorům proteázy, proto se doporučuje včasné ukončení aplikace selhávajícího léčiva, aby se zabránilo kumulaci vícečetných mutací, která by mohla být škodlivá pro následný záchranný režim.

Výskyt zkřížené rezistence mezi amprenavirem a inhibitory reverzní transkriptázy je nepravděpodobný vzhledem k odlišnosti cílových enzymů, proti kterým tato léčiva zasahují.

Agenerase není doporučen k monoterapii, protože by došlo k rychlému vývoji rezistentního viru.

Klinické zkušenosti:

Dospělí již léčení PI, potencionané tobolky přípravku Agenerase

Důkaz účinnosti přípravku Agenerase v kombinaci se 100 mg ritonaviru dvakrát denně je založen na studii PRO30017, randomizované otevřené klinické studii, ve které dospělí již léčení PI měli zkušenost s virologickým selháním (virové zatížení ≥ 1000 kopií/ml) obdrželi přípravek Agenerase (600 mg dvakrát denně) v kombinaci s ritonavirem (100 mg dvakrát denně) a nukleosidovými analogy (NRTI) nebo standardní péči (SOC) PI, převážně potencionanou nízkou dávkou RTV.

Sto šedesát tři (163) pacientů s virem sensitivním na přípravek Agenerase, alespoň na jeden další PI a alespoň jeden NRTI byli zahrnuti do klinické studie PRO30017 s podstudií A. Primární analýza zhodnotila non-inferioritu agenerase/ritonavir ve SOC PI skupině s ohledem na průměrné, časově zohledněné změny od základní hodnoty (AAUCMB) virového zatížení v plazmě (HIV-1 RNA) v 16. týdnu za použití non-inferioritní hranice 0,4 $\log_{10}$ kopií/ml.

Výsledek v 16. týdnu

	Amprenavir/ritonavir (n=80)	SOC PI (n=83) Indinavir/RTV (29 %) Lopinavir/RTV (36 %) Saquinavir/RTV (20 %)	Rozdíly v léčbě
<i>Základní charakteristika</i>			
Medián HIV-1 RNA ($\log_{10}$ kopií/ml) (rozsah)	4,11 (2,51 – 5,97)	4,10 (2,34 – 6,07)	

Medián CD4 (buňky/ml) (rozsah)	265 (8 – 837)	322 (36 – 955)	
Dřívější počet užívaných PI [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥3	35 (44)	29 (35)	
Medián počtu PI primárních mutací ¹	1,0 (rozsah 0-2)	1,0 (rozsah 0-2)	
Dřívější počet užívaných NRTI [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
≥4			
Výsledky ^a			
Plazmatický průměr HIV-1 RNA AAUCMB (log ₁₀ kopii/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c
Plazmatická hladina HIV-1 RNA pod 400 kopii/ml (%)	66	70	6 (-21,9) ^c

^a ITT (záměr léčit exponovanou) populace: observační analýza

^b průměrně rozvrstvený rozdíl

^c 95% interval spolehnutí

¹ Primární mutace, jak byly definovány IAS USA v době původních analýz, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Děti po předchozí intenzivní léčbě, nepotencovaný přípravek Agenerase

Důkaz účinnosti nepotencovaného přípravku Agenerase byl založen na dvou studiích zahrnujících 288 HIV infikovaných dětí ve věku od 2 do 18 let, ze kterých bylo 152 již léčených inhibitory proteázy. Studie hodnotily přípravek Agenerase perorální roztok a tobolky v dávkách 15 mg/kg třikrát denně, 20 mg/kg třikrát denně, 20 mg/kg dvakrát denně a 22,5 mg/kg dvakrát denně, ačkoliv nejčastější dávkou byla dávka 20 mg/kg dvakrát denně. Pacientům alespoň 13 letým vážícím alespoň 50 kg bylo podáno 1200 mg přípravku Agenerase dvakrát denně. Ritonavir v nízké dávce nebyl současně podáván a většina pacientů majících zkušenost s předchozí léčbou inhibitory proteáz byla vystavena alespoň jednomu (78 %) nebo dvěma (42 %) NRTI současně podávanými s přípravkem Agenerase. Ve 48. týdnu přibližně 25 % těchto zahrnutých do studie mělo plazmatické HIV-1 RNA < 10000 kopii/ml a 9 % < 400 kopii/ml s mediánem změny CD4+ buněk od úvodní hodnoty o 26 buněk/mm³ (n=74).

Na základě těchto dat by měl být zvážěn očekávaný přínos samotného přípravku Agenerase v případě optimalizace léčby dětí již léčených inhibitory proteáz.

Nejsou dostupná data o účinnosti potencovaného přípravku Agenerase u dětí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: amprenavir se po perorálním podání rychle a dobře vstřebává. Jelikož neexistuje nitrožilní léková forma, která by byla přijatelná pro podání člověku, absolutní biologická dostupnost u člověka není známa. Přibližně 90 % perorálně podaného amprenaviru značeného radionuklidem bylo prokázáno v moči a stolici, primárně jako metabolity amprenaviru. Průměrný čas dosažení maximálních sérových koncentrací (t_{max}) amprenaviru po jeho perorálním podání činí v tobolkách 1 až 2 hodiny, u perorálního roztoku 0,5 až 1 hodinu. Druhý vrchol je pozorován po 10 až 12 hodinách a může představovat buď opožděnou absorpci, nebo enterohepatální recirkulaci.

Při terapeutickém dávkování (1200 mg dvakrát denně) amprenaviru v tobolkách činí průměrná maximální koncentrace v ustáleném stavu ($C_{\max,ss}$) 5,36 $\mu\text{g/ml}$ (0,92-9,81) a průměrná minimální koncentrace v ustáleném stavu ($C_{\min,ss}$) 0,28 $\mu\text{g/ml}$ (0,12-0,51). Průměrná hodnota AUC v dávkovacím intervalu 12 hodin je 18,46 $\mu\text{g/ml}$ (3,02-32,95). Bylo prokázáno, že tobolky s obsahem 50 a 150 mg amprenaviru jsou bioekvivalentní. Biologická dostupnost amprenaviru z perorálního roztoku je při stejných dávkách nižší než z tobolek, s hodnotami AUC menšími asi o 14 % a hodnotami $C_{\max}$ menšími asi o 19 % (viz bod 4.2).

Při současném podávání ritonaviru (100 mg dvakrát denně) s amprenavirem (600 mg dvakrát denně) se hodnoty AUC a $C_{\min}$ amprenaviru zvýšily o 64 % a 508 % a $C_{\max}$ se snížily o 30 % ve srovnání s hodnotami dosaženými po podání amprenaviru v dávce 1200 mg dvakrát denně..

Ačkoli podání amprenaviru s jídlem má za následek 25 % zmenšení AUC, neovlivnilo koncentraci amprenaviru 12 hodin po podání (C_{12}). Tedy, třebaže jídlo má vliv na rozsah a rychlost absorpce, koncentrace na konci dávkovacího intervalu v ustáleném stavu ($C_{\min,ss}$) nebyla jídlem ovlivněna.

Distribuce: zdánlivý distribuční objem je přibližně 430 litrů (6 l/kg při předpokládané tělesné hmotnosti 70 kg), což svědčí o velkém distribučním objemu s volnou penetrací amprenaviru ze systémové cirkulace do tkání. Koncentrace amprenaviru v mozkomíšním moku je v porovnání s plasmatickou koncentrací méně než 1 %.

Vazba amprenaviru na proteiny činí ve studiích *in vitro* přibližně 90 %. Amprenavir se primárně váže na kyselý alfa-1-glykoprotein (AAG), ale též na albumin. Bylo prokázáno, že v průběhu antiretrovirové terapie klesají koncentrace AAG. Tato změna vede k poklesu celkové koncentrace léčiva v plasmě, ovšem množství volného na proteiny nenavázaného amprenaviru, které představuje vlastní účinný podíl léčiva, se pravděpodobně nemění. Zatímco absolutní koncentrace volného amprenaviru zůstávají konstantní, procentní podíl volného amprenaviru z jeho celkové koncentrace v plasmě kolísá, a to úměrně tomu, jak v průběhu dávkovacího intervalu celková koncentrace v ustáleném stavu postupně přechází z $C_{\max,ss}$ až k $C_{\min,ss}$. Toto kolísání je pak spjato s kolísáním zdánlivého distribučního objemu celkového množství léčiva, přičemž však distribuční objem volného, na proteiny nenavázaného podílu léčiva se nemění.

U léčiv primárně vázaných na AAG obecně nebývají pozorovány klinicky významné interakce spočívající ve vytěsňování z vazby na proteiny, a proto je tento typ interakcí u amprenaviru velmi nepravděpodobný.

Metabolismus: amprenavir je primárně metabolizován játry; v metabolicky nezměněné formě se močí vylučuje méně než 3% podané dávky. Primární metabolická cesta vede přes enzym CYP3A4 cytochromu P450. Amprenavir je substrátem a inhibitorem CYP3A4, proto je nutné, aby léčiva, která jsou induktory, inhibitory nebo substráty CYP3A4 a podávají se současně s přípravkem Agenerase, byla používána se zvláštní opatrností (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Eliminace: hodnota plasmatického eliminačního poločasu amprenaviru leží mezi 7,1 a 10,6 hodiny. Při současném podávání Agenerase tobolek s ritonavirem hodnota plasmatického poločasu amprenaviru se zvyšuje. Po opakovaném perorálním podávání (1200 mg dvakrát denně) nedochází k významné kumulaci léčiva. Primární cestou eliminace amprenaviru je hepatální metabolizace; v nezměněné formě se močí vylučuje méně než 3 % podané dávky. Ve formě metabolitů a v metabolicky nezměněné formě lze prokázat přibližně 14 % podané dávky amprenaviru v moči a asi 75 % ve stolici.

Zvláštní skupiny pacientů:

Pediatrickí pacienti: farmakokinetika amprenaviru u dětí (ve věku 4 a více roků) je podobná jako u dospělých. Dávkování amprenaviru 20 mg/kg dvakrát denně nebo 15 mg/kg třikrát denně, aplikovaná v lékové formě tobolek Agenerase, vedla k podobné denní expozici amprenaviru, jaké jsou vystaveni dospělí při dávkování 1200 mg dvakrát denně. Z perorálního roztoku je amprenavir asi o 14 % méně

biologicky dostupný než z tobolek; lékové formy Agenerase tobolek a Agenerase perorální roztok proto nejsou vzájemně zaměnitelné na základě stejné miligramové dávky léčivé látky.

Pacienti ve vyšší věku: farmakokinetika amprenaviru u pacientů starších 65 roků nebyla studována.

Renální poškození: pacienti s renálním poškozením nebyli specificky studováni. V nezměněné formě se močí vylučuje méně než 3 % terapeutické dávky amprenaviru. Vliv funkční poruchy ledvin na eliminaci amprenaviru by tedy měl být minimální, a má se za to, že iniciační dávku není nutno upravovat. Renální clearance ritonaviru je rovněž zanedbatelná; proto vliv renálního poškození na eliminaci amprenaviru a ritonaviru by měl být minimální.

Poškození funkce jater: u pacientů se středně těžkým až těžkým poškozením funkce jater je farmakokinetika amprenaviru významně změněna. Hodnota AUC stoupá u pacientů se středně těžkým poškozením funkce jater téměř na trojnásobek a u pacientů s těžkým poškozením funkce jater na čtyřnásobek. Clearance klesá způsobem odpovídajícím vzestupu hodnot AUC, proto se má snížit u těchto pacientů dávkování (viz bod 4.2). Tato dávkovací schémata budou poskytovat plazmatickou hladinu amprenaviru srovnatelnou s tou dosaženou u zdravých jednotlivců, kterým byla podávána dávka 1200 mg dvakrát denně bez současného podávání ritonaviru.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dlouhodobé studie posuzující kancerogenitu amprenaviru u potkanů a u myši prokázaly výskyt benigního hepatocelulárního adenomu u samců vystavených dávám odpovídajícím 2,0 násobku (myši) nebo 3,8 násobku (potkanů) dávek samotného amprenaviru v dávce 1200 mg podávaných lidem dvakrát denně. U samců myši změněná hepatocelulární ložiska byla pozorována od dávek, které byly alespoň dvojnásobkem humánní terapeutické expozice.

Vyšší výskyt hepatocelulárního karcinomu byl prokázán u všech skupin myších samců léčených amprenavirem. Toto zvýšení však nebylo statisticky významně rozdílné ve srovnání s kontrolní skupinou myších samců v příslušných zkouškách. Mechanismus vzniku hepatocelulárního adenomu a karcinomu v těchto studiích nebyl objasněn a význam pozorovaných změn pro lidi je nejistý. Není však mnoho důkazů z expozičních údajů u lidí získaných jak v klinických zkouškách tak po uvedení na trh, které by ukazovaly na to, že jsou tyto nálezy klinicky významné.

V řadě testů *in vitro* i *in vivo*, zahrnujících test reverzibility bakteriální mutace (Amesův test), test myšího lymfomu, mikronukleární test na potkanech a test chromosomových aberací v lidských lymfocytech, amprenavir nevykázal mutagenní ani genotoxické působení.

V toxikologických studiích u dospělých zvířat byly klinicky relevantní nálezy většinou omezeny na hepatální a gastrointestinální poruchy. Projevy hepatotoxicity sestávaly ze vzestupu hladin jaterních enzymů, zvýšení hmotnosti jater a z mikroskopických nálezů včetně známek hepatocytární nekrózy. Po této hepatotoxicitě lze v klinické praxi pátrat a odhalit ji prostřednictvím stanovení aktivity AST, ALT a alkalické fosfatázy. U pacientů léčených v klinických studiích však významné známky hepatotoxicity nebyly pozorovány, a to ani během podávání přípravku Agenerase ani po jeho skončení.

Amprenavir neovlivňuje fertilitu.

Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána lokální toxicita ani senzibilizační potenciál, byly však zjištěny slabé dráždivé vlastnosti v testu na oční dráždivost u králíka.

V toxikologických studiích u zvířecích mláďat, jimž byl testovaný přípravek podáván od čtyř dnů věku, byla zaznamenána vysoká mortalita jak u kontrolních zvířat tak u zvířat dostávajících amprenavir. Tyto výsledky naznačují, že u mláďat nejsou ještě plně vyvinuty metabolické dráhy potřebné k eliminaci amprenaviru nebo některých kritických komponent lékové formy (např. propylenglykolu nebo makrogolu 400). Nelze však vyloučit ani možnost anafylaktických reakcí na

makrogol 400. Pokud jde o humánní klinické studie, dosud nebyla dostatečně prokázána bezpečnost a účinnost amprenaviru u dětí mladších čtyř roků.

Po aplikaci myším, březím králíci a potkaním samicím nebyly zaznamenány větší účinky na embryonální a fetální vývoj. Při systémových expozicích významně nižších (králík) nebo nevýznamně vyšších (potkan), než jaké se očekávaly při terapeutickém dávkování u člověka, však byla pozorována řada menších změn, jež zahrnovaly elongaci thymu a drobné odchylky skeletu svědčící o zpomaleném vývoji. U obou druhů bylo nalezeno na velikosti dávky závislé zvýšení hmotnosti placenty, což naznačuje možné účinky na placentární funkci, proto se doporučuje, aby se ženy ve fertilním věku, které užívají přípravek Agenerase, chránily proti početí efektivní kontracepční metodou (např. bariérovou metodou).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Potah tobolek:

želatina,
glycerol,
sorbitol (E420) a roztok sorbitanu,
oxid titaničitý,
červený potiskový inkoust.

Obsah tobolek:

tokofersolan 1000 (TPGS),
makrogol 400 (PEG 400),
propylenglykol.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřeném vnitřním obalu.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Jedna nebo dvě bílé polyetylenové lahvičky o vysoké hustotě (HDPE), každá obsahuje 240 tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue

Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velká Británie.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/00/148/002
EU/1/00/148/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. říjen 2000
Datum posledního prodloužení: 17. listopad 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Agenerase 15 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Agenerase perorální roztok obsahuje 15 mg/ml amprenavirum.

Pomocné látky:

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Perorální roztok je čirý, světle žlutý, až žlutý roztok s hroznovým a mátovým arómatem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Agenerase perorální roztok v kombinaci s jinými antiretroviroty, je indikována k léčbě dětí ve věku od 4 roků a dospělých infikovaných virem lidské imunodeficiency HIV-1, kteří již byli léčeni inhibitory proteázy (PI). Volba amprenaviru má být založena na individuálním testování virové rezistence a na posouzení předchozí léčby pacienta (viz bod 5.1).

Přínos potencovaného perorálního roztoku Agenerase s ritonavirem není prokázán ani u pacientů dosud neléčených PI, ani u pacientů již léčených PI.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie má být zahajována lékařem majícím zkušenosti s léčením infekce HIV.

Každému pacientovi je nutno zdůraznit význam úplného dodržování předepsaného dávkovacího režimu.

Agenerase perorální roztok se podává perorálně a lze ho užívat s jídlem i nalačno.

Agenerase je rovněž dostupná i v lékové formě měkkých tobolek. Z přípravku Agenerase perorálního roztoku je amprenavir o 14 % méně biologicky dostupný než z tobolek; lékové formy Agenerase tobolek a Agenerase perorální roztok proto nejsou vzájemně zaměnitelné na základě stejné miligramové dávky léčivé látky (viz bod 5.2).

Pacienti by měli skončit s užíváním přípravku Agenerase perorální roztok, jakmile jsou schopni polykat tablety (viz bod 4.4).

Pacienti ve věku 4 a více roků, kteří nejsou schopni polykat Agenerase tablety: doporučená dávka přípravku Agenerase perorální roztok je 17 mg (1,1 ml)/kg třikrát denně v kombinaci s jinými antiretroviroty, přičemž se nemá překročit celková denní dávka 2800 mg amprenaviru (viz bod 5.1).

Farmakokinetické interakce mezi amprenavirem a nízkými dávkami ritonaviru nebo jiných inhibitorů proteázy u dětí dosud nebyly zhodnoceny. Navíc, vzhledem k tomu, že není doporučeno současné

použití Agenerase perorální roztok a nízké dávky ritonaviru, podání této kombinace pacientům se musíme vyhnout.

Děti mladší než 4 roky: Agenerase perorální roztok je kontraindikovaný pro děti mladší 4 roků (viz body 4.3 a 5.3).

Pacienti ve vyšším věku: farmakokinetika, účinnost a bezpečnost amprenaviru u pacientů starších 65 roků nebyly studovány (viz bod 5.2).

Renální poškození: ačkoliv nepovažuje se za nutné upravovat dávku amrenaviru, Agenerase perorální roztok je kontraindikován u pacientů s renálním selháním (viz bod 4.3).

Poškození funkce jater: Agenerase perorální roztok je kontraindikovaný u pacientů s poškozením funkce jater nebo jaterním selháním (viz bod 4.3) (viz Souhrn údajů o přípravku Agenerase tobolky).

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo vůči některé z pomocných látek.

Vzhledem k potenciálnímu riziku toxických projevů vyvolaných vysokým obsahem pomocné látky propylenglykolu je Agenerase perorální roztok kontraindikován u dětí mladších 4 roků, u těhotných žen, u pacientů s poškozením nebo selháním funkce jater a u pacientů s ledvinným selháním. Agenerase perorální roztok je rovněž kontraindikovaný u pacientů léčených disulfiramem nebo jinými léčivy omezujícími metabolismus alkoholu (např. metronidazol) a léčivy obsahujícími alkohol (např. perorální roztok ritonaviru) nebo další množství propylenglykolu (viz body 4.4 a 5.1).

Agenerase se nesmí užívat současně s léčivy s úzkým terapeutickým oknem, jež jsou substráty cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Souběžné podání může vést ke kompetitivní inhibici metabolismu těchto léčiv s možností následného vzniku závažných a/nebo život ohrožujících nežádoucích účinků, jako jsou srdeční arytmie (např. amiodaron, bepridil, chinidin, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoqid), respirační deprese a/nebo prodloužená sedace (např. perorální triazolam a perorální midazolam (opatrnost při parenterálním podání midazolamu, viz bod 4.5)), nebo periferní vazospasmus nebo ischemie a ischemie jiných tkání, včetně mozkových a infarktu myokardu (např. deriváty námelových alkaloidů).

Současné podávání rifampicinu s přípravkem Agenerase s ritonavirem v nízké dávce je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Přípravky bylinného původu obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) nesmějí být užívané současně s přípravky obsahujícími amprenavir pro možnost snížení plazmatické koncentrace a redukce klinického účinku amprenaviru (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienty je nutno upozornit, že Agenerase, stejně jako žádná jiná v současnosti dostupná antiretrovirová terapie, nedokáže infekci HIV úplně vyléčit a že se tedy i při užívání tohoto přípravku u nich mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Stávající antiretrovirové terapie, včetně přípravku Agenerase, nedokáží zabránit riziku přenosu HIV na jiné osoby pohlavním stykem nebo kontaminací krve, proto je nutno pokračovat v příslušných preventivních opatřeních.

Na základě v současnosti dostupných farmakodynamických údajů se má amprenavir používat v kombinaci s nejméně dvěma jinými antiretrovirovými. Když se amprenavir podává jako monoterapie, rychle vznikají rezistentní viry (viz bod 5.1).

Onemocnění jater: protože amprenavir i pomocná látka propylenglykol jsou primárně metabolizovány játry, Agenerase perorální roztok je kontraindikována u pacientů s poškozením funkce jater nebo selháním (viz bod 4.3).

Pacienti užívající perorální roztok přípravku Agenerase, obzvláště pacienti s renální dysfunkcí nebo se sníženou schopností metabolizovat propylenglykol (tj. např. osoby asijského původu), mají být sledováni se zaměřením na nežádoucí reakce, které by mohly souviset s vysokým obsahem propylenglykolu (550 mg/ml); takovýmito reakcemi by mohly být například křeče, stupor, tachykardie, hyperosmolarita, laktátová acidóza, projevy renální toxicity, hemolýza. Pokud jde o pacienty s ledvinným selháním, jaterní dysfunkcí nebo selháním, o děti a o těhotné ženy, viz bod 4.3. Aplikace přípravku Agenerase perorální roztok s disulfiramem nebo s jinými léčivými omezujícími metabolismus alkoholu (např. s metronidazolem) nebo s přípravky obsahujícími alkohol (např. perorální roztok ritonaviru) či další množství propylenglykolu je kontraindikována (viz bod 4.3 a 4.5).

Léčivé přípravky - interakce

Souběžné podávání přípravku Agenerase s ritonavirem a flutikasonem nebo jinými glukokortikoidy, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP3A4, se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (viz bod 4.5).

Metabolismus lovastatinu a simvastatinu jako inhibitorů HMG-CoA reduktázy je výsoce závislý na cytochromu CYP3A4, tudíž současné podávání přípravku Agenerase se simvastatinem nebo lovastatinem není doporučované vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku myopatií, včetně rhabdomyolýzy. S opatrností se rovněž musí přípravek Agenerase užívat souběžně s atorvastatinem, který je metabolizován v menším rozsahu cytochromem CYP3A4. V této situaci by měla být zvažováno snížení dávky. Je-li indikována léčba inhibitory HMG-CoA reduktázy, je doporučován pravastatin nebo fluvastatin (viz bod 4.5).

Pro některá léčiva, jež mohou mít závažné nebo život ohrožující nežádoucí účinky, jako je karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, tricyklická antidepresiva a warfarin (monitorování „mezinárodního normalizovaného poměru“ - International Normalised Ratio), je dostupné monitorování jejich koncentrací; využitím možností tohoto monitorování lze minimalizovat riziko potenciálních bezpečnostních problémů při současné aplikaci.

Nedoporučuje se použití přípravku Agenerase souběžně s halofantrinem nebo (systémovým) lidokainem (viz bod 4.5).

S opatrností se mají používat antikonvulziva (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin). U pacientů užívajících souběžně tato léčiva může být následkem snížených plazmatických koncentrací amprenaviru Agenerase méně účinná (viz bod 4.5).

Podávají-li se souběžně s přípravkem Agenerase imunosupresiva (ciklosporinu, takrolimus, rapamycin), doporučuje se monitorování terapeutických koncentrací imunosupresiv (viz bod 4.5).

Při současném podávání přípravku Agenerase s PDE5 inhibitory (např. sildenafil a vardenafil) se doporučuje obezřetnost (viz bod 4.5).

Při současném podávání přípravku Agenerase s delavirdinem se doporučuje obezřetnost (viz bod 4.5).

Snížení dávky rifabutinu alespoň o 50 % se doporučuje při podávání s přípravkem Agenerase. Je-li současně podáván s ritonavirem, další snížení dávky může být nezbytné (viz bod 4.5).

Na základě možných metabolických interakcí s amprenavirem může být změněna účinnost hormonálních kontraceptiv, ale pro nedostatek informací nelze předpovědět charakter interakcí. Proto se ženám ve fertilním věku doporučuje používání alternativní antikoncepce (viz bod 4.5).

Současné podávání amprenaviru s metadonem vede k poklesu koncentrací methadonu. Proto je třeba pacienty současně užívající amprenavir a methadon pečlivě sledovat vzhledem k možnosti vzniku

opiátového abstinenčního syndromu, zvláště pak pokud se současně podávají nízké dávky ritonaviru. V současné době nelze doporučit úpravu dávky amprenaviru, pokud je tento podáván současně s methadonem.

Agenerase perorální roztok obsahuje vitamin E (46 IU/ml), a proto se nedoporučuje další suplementace vitaminu E.

Agenerase perorální roztok obsahuje 1 mg draslíku na ml. Lékař předepisující tento přípravek by měl si být toho vědom u pacientů se sníženou činností ledvin nebo u pacientů s regulovanou draslíkovou dietou.

Agenerase perorální roztok rovněž obsahuje 4 mg sodíku na ml. Podávání přípravku se musí zvážit při předepisování pacientům s regulovanou sodíkovou dietou.

Exantémy/kožní reakce

Většina pacientů s mírným nebo středně těžkým exantémem může pokračovat v užívání přípravku Agenerase. Potlačit svědění a uspišit ústup exantému bývá možné prostřednictvím vhodných antihistaminik (např. cetiriziniumdichloridu). Aplikace přípravku Agenerase má být natrvalo zastavena, je-li exantém sdružen se systémovými nebo alergickými příznaky nebo jsou-li postiženy i sliznice (viz bod 4.8).

Hyperglykémie

U pacientů léčených antiretrovirovou farmakoterapií zahrnující inhibitor proteázy byly hlášeny manifestace diabetes mellitus, výskyt hyperglykémie nebo exacerpace již existujícího diabetes mellitus. Hyperglykémie byla v některých případech těžká a někdy provázená ketoacidózou. Mnozí tito pacienti byli polymorbidní a byli léčeni jinými léčivými, jejichž aplikace může být spojena s rozvojem diabetes mellitus nebo hyperglykémie. Před zahájením léčby přípravkem Agenerase by měla být vyšetřena hladina krevního cukru a toto vyšetření se má opakovat v pravidelných intervalech po dobu léčby.

Lipodystrofie

Kombinovaná antiretrovirová farmakoterapie bývá u HIV pozitivních pacientů provázena redistribucí tělesného tuku (lipodystrofie). Dlouhodobé důsledky těchto příhod nejsou nyní známy. Poznatky týkající se mechanismu jsou neúplné. Spojení mezi viscerální lipomatózou a inhibitory proteázy a lipoatrofií a inhibitory nukleové reverzní transkriptázy jsou hypotetické. Zvýšené riziko výskytu lipodystrofie je spojováno s individuálními faktory, jako je vyšší věk pacienta a s faktory souvisejícími s léky, jako je delší doba léčby antiretrovirotiky a přidružené poruchy metabolismu. Klinické vyšetření by mělo zahrnovat sledování známek redistribuce tuků.

Zvýšení lipidů

Léčba amprenavirem vede ke zvýšení koncentrace triglyceridů a cholesterolu. Před zahájením léčby přípravkem Agenerase by měla být vyšetřena hladina triglyceridů a cholesterolu a toto vyšetření se má opakovat v pravidelných intervalech po dobu léčby (viz bod 4.8).

Poruchy lipidového metabolismu by měly být vhodně léčené.

Pacienti s hemofilií

Při aplikaci inhibitorů proteázy u pacientů s hemofilií typu A i typu B bylo hlášeno zvýšené krvácení, včetně spontánních kožních hematomů a hemartróz. U některých pacientů byl podán další faktor VIII. Ve více než polovině ohlášených případů léčba inhibitory proteázy pokračovala, popř. byla po přerušení znovu zahájena. Předpokládá se příčinná souvislost, třebaže mechanismus působení není objasněn. Pacienty s hemofilií je tudíž nutno upozornit na možnost zvýšeného krvácení.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinický závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis carinii*. Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Amprenavir je primárně metabolizován v játrech enzymem CYP3A4. Proto léčiva, která buď sdílejí tutéž metabolickou dráhu, nebo modifikují aktivitu CYP3A4, mohou ovlivňovat farmakokinetiku amprenaviru. Podobně, také amprenavir může ovlivňovat farmakokinetiku jiných léčiv sdílejících tutéž metabolickou dráhu.

Kontraindikované kombinace (viz bod 4.3)

Substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem

Přípravek Agenerase se nesmí podávat souběžně s léčivými přípravky obsahujícími léčivé látky s úzkým terapeutickým oknem, které jsou substráty cytochromu P450 3A4(CYP3A4). Souběžné podání může vést ke kompetitivní inhibici metabolizace těchto léčivých látek, a tím ke vzestupům jejich plazmatických koncentrací, jež mohou způsobit závažné a/nebo život ohrožující nežádoucí účinky, jako jsou srdeční arytmie (např. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimozid, chinidin, terfenadin) nebo periferní vazospazmus nebo ischémie (např. ergotamin, dihydroergotamin) (viz bod 4.3).

Rifampicin

Rifampicin je silně účinným induktorem CYP3A4 a ukázalo se, že způsobuje 82% snížení AUC plazmatické koncentrace amprenaviru, které může vést k virologickému selhání a vzniku rezistence. Během pokusů o překonání snížené expozice zvýšením dávky jiných inhibitorů proteázy s ritonavirem, byl pozorován zvýšený výskyt jaterních poruch. Současné podávání rifampicinu s přípravkem Agenerase s ritonavirem v nízké dávce je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)

Plazmatické hladiny amprenaviru mohou být sniženy souběžným použitím přípravků bylinného původu obsahujícího třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). K tomu dochází na základě indukce enzymů metabolizujících léčivo třezalkou tečkovanou. Přípravky bylinného původu obsahující třezalku tečkovanou by proto neměly být kombinovány s přípravkem Agenerase. Jestliže pacient již užívá třezalku tečkovanou, zjistěte hladiny amprenaviru a pokud možno i množství virové hladiny a ukončete podávání třezalky tečkované. Plazmatické hladiny amprenaviru se mohou zvýšit po ukončení podávání třezalky tečkované. Dávku amprenaviru možná budete potřebovat upravit. Po ukončení podávání třezalky tečkované může přetrvávat indukční účinek po alespoň 2 týdny (viz bod 4.3).

- Jiné kombinace

Významné, následující údaje o interakcích byly získány u dospělých.

Antiretrovirotika

• *Inhibitory proteázy (PIs):*

Indinavir: když byl společně s amprenavirem podáván indinavir, klesly o 38 % hodnoty AUC, o 27 % hodnoty C_{min} a o 22 % hodnoty C_{max} indinaviru. Klinický význam těchto změn není znám. Pokud jde o amprenavir, stouply jeho hodnoty AUC o 33 %, C_{min} o 25 % a C_{max} o 18 %. Při současné aplikaci indinaviru s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv.

Saquinavir: když byl společně s amprenavirem podáván saquinavir, klesly o 19 % hodnoty AUC a o 48 % hodnoty C_{min} saquinaviru, zatímco hodnota C_{max} saquinaviru stoupla o 21 %. Klinický význam těchto změn není znám. Pokud jde o amprenavir, klesly jeho hodnoty AUC o 32 %, C_{min} o 14 % a C_{max} o 37 %. Při současné aplikaci saquinaviru s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv.

Nelfinavir: když byl společně s amprenavirem podáván nelfinavir, stouply o 15 % hodnoty AUC, o 14 % hodnoty C_{min} a o 12 % hodnoty C_{max} nelfinaviru. Hodnota C_{max} amprenaviru klesla o 14 %, zatímco hodnota AUC amprenaviru stoupla o 9 % a hodnota C_{min} amprenaviru stoupla o 189 %. Při současně aplikaci nelfinaviru s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv (viz též efavirenz níže).

Ritonavir: když byl ritonavir podáván s amprenavirem tobolky (600 mg dvakrát denně) ve srovnání s dosaženými hodnotami po podání tobolek amprenaviru v dávce 1200 mg dvakrát denně, hodnoty AUC a C_{min} amprenaviru stouply o 64 % a 508 % a C_{max} klesla o 30 %. V klinických studiích byly použity dávky amprenaviru 600 mg dvakrát denně a dávky ritonaviru 100 mg dvakrát denně; potvrzující bezpečnost a účinnost tohoto režimu.

Agenerase perorální roztok a ritonavir by neměly být společně podávány (viz bod 4.3).

Lopinavir/ritonavir (Kaletra): v otevřené studii farmakokinetiky provedené ne nalačno, hodnoty AUC, C_{max} a C_{min} lopinaviru klesly o 38 %, 28 % a 52 % když byl amprenavir (750 mg dvakrát denně) podáván v kombinaci s přípravkem Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir dvakrát denně). Ve stejné studii hodnoty AUC, C_{max} a C_{min} amprenaviru stouply o 72 %, 12 % a 483 % ve srovnání s hodnotami po standardních dávkách amprenaviru (1200 mg dvakrát denně).

Plazmatické hladiny amprenaviru C_{min} dosažené v kombinaci amprenaviru (600 mg dvakrát denně) s přípravkem Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir dvakrát denně) jsou přibližně o 40 – 50 % nižší, než když se amprenavir (600 mg dvakrát denně) podává v kombinaci s ritonavirem 100 mg dvakrát denně. Přidávání dodatečného ritonaviru k režimu amprenavir plus Kaletra vyšuje hodnotu C_{min} lopinaviru, ale ne hodnotu C_{min} amprenaviru. Doporučená dávka při současném podání amprenaviru a přípravku Kaletra není stanovena, avšak vzhledem k tomu, že bezpečnost a účinnost této kombinaci není známá, doporučuje se bedlivé sledování.

• *Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTIs):*

Zidovudin: když byl společně s amprenavirem podáván zidovudin, stouply o 31 % hodnoty AUC a o 40 % hodnoty C_{max} zidovudinu. Hodnoty AUC a C_{max} amprenaviru zůstaly nezměněny. Při souběžné aplikaci zidovudinu s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv.

Lamivudin: když byl společně s amprenavirem podáván lamivudin, zůstaly hodnoty AUC a C_{max} obou léčiv nezměněny. Při souběžné aplikaci lamivudinu s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv.

Abakavir: když byl společně s amprenavirem podáván abakavir, hodnoty AUC, C_{min} a C_{max} abakaviru zůstaly nezměněny. Pokud jde o amprenavir, stouply jeho hodnoty AUC o 29 %, C_{min} o 27 % a C_{max} o

47 %. Při souběžné aplikaci abakaviru s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv.

Didanosin: farmakokinetické studie, které by zkoumaly kombinaci přípravku Agenerase s didanosinem, nebyly provedeny, ale vzhledem k přítomnosti antacidní složky se doporučuje, aby mezi užitím didanosinu a užitím přípravku Agenerase byl časový odstup nejméně jedné hodiny (viz antacida níže).

- ***Jiné než nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTIs):***

Efavirenz: u dospělých bylo pozorováno, že efavirenz snižuje hodnoty C_{max} , AUC a $C_{min,ss}$ amprenaviru přibližně o 40 %. Podává-li se amprenavir v kombinaci s ritonavirem, účinek efavirenzu je kompenzován farmakokinetickým booster efektem ritonaviru. Proto je-li efavirenz podáván v kombinaci s amprenavirem (600 mg dvakrát denně) a ritonavirem (100 mg dvakrát denně) není zapotřebí dávku upravovat.

Podává-li se efavirenz v kombinaci s amprenavirem a nelfinavirem, není nutná úprava dávkování žádného z těchto léčiv.

Léčba efavirenzem v kombinaci s amprenavirem a saquinavirem se nedoporučuje, protože by se snížila expozice oběma inhibitorům proteázy.

Nelze poskytnout žádná doporučení pro použití amprenaviru v kombinaci s jiným inhibitorem proteázy a efavirenzem u dětí.

Nevirapin: účinek nevirapinu na jiné inhibitory proteázy a limitované dostupné údaje naznačují, že je možné snížení sérových koncentrací amprenaviru nevirapinem.

Delavirdin: když byl společně s amprenavirem podán delavirdin, klesly o 61 % hodnoty AUC, o 47 % hodnoty C_{max} a o 88 % hodnoty C_{min} delavirdinu. Hodnoty AUC, C_{max} a C_{min} amprenaviru byly zvýšené o 130 %, 40 % a 125 %.

Nelze poskytnout žádné doporučení pro současné použití amprenaviru a delavirdinu. Jsou-li tyto přípravky podány současně je nutná opatrnost, jelikož účinek delavirdinu může být snížen vzhledem k poklesu a možným subterapeutickým hodnotám plazmatické koncentrace.

Antibiotika/antimykotika

Rifabutin: současné podání amprenaviru s rifabutinem mělo za následek 193 % zvýšení AUC rifabutinu a vzestup nežádoucích příhod souvisejících s rifabutinem. Vzestup plazmatické koncentrace rifabutinu je pravděpodobně důsledkem toho, že amprenavir inhibuje metabolizaci rifabutinu zprostředkovanou enzymem CYP3A4. Je-li klinicky nezbytná současná aplikace rifabutinu a přípravku Agenerase, doporučuje se snížit dávku rifabutinu nejméně na polovinu jeho doporučené dávky, ale nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Klarithromycin: když byl společně s amprenavirem podáván klarithromycin, zůstaly hodnoty AUC a C_{min} klarithromycinu nezměněny a hodnota C_{max} klarithromycinu klesla o 10 %. Pokud jde o amprenavir, stouply jeho hodnoty AUC o 18 %, C_{min} o 39 % a C_{max} o 15 %. Při současné aplikaci klarithromycinu s amprenavirem není nutná úprava dávkování žádného z obou těchto léčiv.

Erythromycin: farmakokinetické studie, které by zkoumaly kombinaci přípravku Agenerase s erythromycinem, nebyly provedeny; při současné aplikaci je však možný vzestup plazmatických hladin obou těchto léčiv.

Ketokonazol/itakonazol: když byl společně s amprenavirem podáván ketokonazol, stouply o 44 % hodnoty AUC a o 19 % hodnoty C_{max} ketokonazolu. Hodnota AUC amprenaviru stoupla o 31 %, zatímco hodnota C_{max} amprenaviru klesla o 16 %. Lze očekávat, že koncentrace itakonazolu stoupne

stejným způsobem jako ketokonazolu. Při současné aplikaci buď ketokonazolu nebo itraconazolu s amprenavirem není nutná úprava jakýchkoli z dávek těchto léčiv.

Metronidazol: Agenerase perorální roztok je kontraindikován u pacientů léčených metronidazolem (viz bod 4.3).

Další možné interakce

Při současném použití s přípravkem Agenerase mohou vést k interakcím i další léčiva, která jsou, včetně příkladů substrátů, inhibitorů nebo induktorů CYP3A4, vyjmenována níže. Klinický význam těchto možných interakcí není znám a nebyl zkoumán, proto je při současné aplikaci s přípravkem Agenerase nutno pacienty sledovat se zaměřením na toxické reakce spjaté s těmito léčivy.

Alkohol a léčiva inhibující metabolismus alkoholu: Agenerase perorální roztok obsahuje propylenglykol (550 mg/ml), který je primárně metabolizován alkoholdehydrogenázou, proto se současně s ním nesmí aplikovat disulfiram ani jiná léčiva tlumící metabolismus alkoholu (např. metronidazol), ani léčivé přípravky obsahující alkohol (např. perorální roztok ritonaviru), nebo propylenglykol (viz body 4.3 a 4.4).

Antacida: na základě údajů získaných u jiných inhibitorů proteázy se doporučuje, aby se antacida neužívala ve stejnou dobu jako přípravek Agenerase, protože by mohla být narušena absorpce amprenaviru. Doporučuje se, aby mezi užitím antacid a užitím přípravku Agenerase byl časový odstup nejméně jedné hodiny.

Antikonvulzivně léčivé látky: souběžné podání antikonvulzivně účinných látek známých jako induktory enzymů (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) s amprenavirem může vést ke snížení plazmatických koncentrací amprenaviru. Tyto kombinace se mají používat s opatrností a doporučuje se sledování terapeutických koncentrací (viz bod 4.4).

Blokátory kalciových kanálů: amprenavir může vést ke zvýšeným sérovým koncentracím blokátorů kalciových kanálů, jako amlodipinu, diltiazemu, felodipinu, isradipinu, nikardipinu, nifedipinu, nimodipinu, nisoldipinu a verapamilu, což může vyústit v zesílení účinnosti a toxicity těchto léčiv.

Léčiva k terapii erektilní dysfunkce: na základě údajů získaných u jiných inhibitorů proteázy je třeba opatrnosti, jestliže je pacientům užívajícím přípravek Agenerase předepisován PDE5 inhibitor (např. sildenafil a vardenafil). Současná aplikace s přípravkem Agenerase může podstatně zvýšit plasmatické koncentrace PDE5 inhibitorů a vést ke vzniku přidružených nežádoucích příhod, včetně hypotenze, zrakových změn a priapismu (viz bod 4.4).

Flutikason-propionát (interakce s ritonavirem): v klinické studii, kde byl ritonavir podáván ve 100 mg tobolkách dvakrát denně současně s 50 µg flutikason-propionátem intranasálně (čtyřikrát denně) po dobu 7 dnů zdravým dobrovolníkům, se plazmatická hladina flutikason-propionátu signifikantně zvýšila, kdežto vnitřní hladiny kortizolu klesly přibližně o 86 % (90 % interval spolehlivosti 82 – 89%). Větší účinky mohou být očekávány, když je flutikason-propionát inhalován. Systémové účinky kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese byly hlášeny u pacientů léčených ritonavirem a inhalačním nebo intranasálně podaným flutikason-propionátem. Ty se rovněž mohou vyskytovat při léčbě jinými kortikosteroidy metabolizovanými cestou P450 3A, např. budesonidem. Následkem toho se souběžné podávání přípravku Agenerase s ritonavirem a těchto glukokortikoidů nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy (viz bod 4.4). Je nutné zvážit snížení dávky glukokortikoidu spolu s pečlivým sledováním místních a celkových účinků nebo použít glukokortikoidy, které nejsou metabolizovány CYP3A4 (např. beklometason). Navíc je možné, že při vysazování glukokortikoidů bude nutné jejich dávku postupně snižovat pomaleji (po delší dobu), než obvykle. Účinky vysoké systémové expozice flutikason-propionátu na plazmatické hladiny ritonaviru nejsou ještě známy.

Inhibitory HMG-CoA reduktázy: metabolismus inhibitorů HMG-CoA reduktázy, jako jsou lovastatin a simvastatin, je vysoce závislý na cytochromu CYP3A4, a očekává se jejich signifikantně zvýšená

plazmatická koncentraci při současném podávání s přípravkem Agenerase. Jelikož zvýšená plazmatická koncentrace inhibitorů HMG-CoA reduktázy může mít za následek vznik myopatie, včetně rabdomyolýzy, nedoporučuje se kombinace těchto přípravků s přípravkem Agenerase. Metabolismus atorvastatinu je méně závislý na cytochromu CYP3A4. Při současném užití s přípravkem Agenerase by se měla podávat nejnižší možná dávka atorvastatinu. Metabolismus pravastatinu a fluvastatinu je nezávislý na cytochromu CYP3A4 a neočekávají se interakce s inhibitory proteáz. Je-li indikována léčba inhibitory HMG-CoA reduktázy, doporučuje se užít pravastatin nebo fluvastatin.

Imunosupresiva: doporučuje se časté monitorování terapeutických koncentrací imunosupresiv, dokud nebudou stabilizovány, protože při souběžném podání s amprenavirem se mohou zvýšit plazmatické koncentrace cyklosporinu, rapamycinu a takrolimu (viz bod 4.4).

Midazolam: midazolam je rozsáhle metabolizován pomocí CYP3A4. Společné podání s přípravkem Agenerase s nebo bez ritonaviru může způsobit vysoký vzestup koncentrace tohoto benzodiazepinu. Nebyla provedena žádná studie zaměřená na lékové interakce pro společné podávání přípravku Agenerase s benzodiazepiny. Na základě údajů u jiných inhibitorů CYP3A4 lze očekávat, že plazmatické koncentrace midazolamu budou výrazně vyšší, je-li midazolam podáván perorálně. Proto by přípravek Agenerase neměl být podáván spolu s perorálním midazolamem (viz bod 4.3), zatímco při společném podávání přípravku Agenerase s parenterálním midazolamem je nutná opatrnost. Údaje o společném podávání parenterálního midazolamu s jinými inhibitory proteázy naznačují možnost 3 – 4 násobného zvýšení hladin midazolamu v plazmě. Společné podání přípravku Agenerase s parenterálním midazolamem by mělo být prováděno na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo v podobných podmínkách, které zajistí pečlivé klinické sledování a příslušnou léčbu v případě respirační nedostatečnosti a/nebo prodloužené sedace. Je nutno zvážit úpravu dávky midazolamu, zejména podává-li se více než jedna dávka.

Methadon a deriváty opiátů: současné podávání methadonu a amprenaviru vede ke snížení hodnot C_{max} o 25 % a AUC o 13 % aktivního enantiomeru methadonu (R-enantiomer) a zároveň se snížily hodnoty C_{max} o 48 %, AUC o 40 % a C_{min} o 23 % inaktivního enantiometru methadonu (S-enantiomer). Pokud je methadon podáván společně s amprenavirem, je třeba pacienty sledovat vzhledem k možnosti vzniku opiátového abstinčního syndromu, zvláště pak pokud se současně podávají nízké dávky ritonaviru.

Ve srovnání s nepárovou historickou kontrolní skupinou současné podávání methadonu a amprenaviru vedlo ke snížení AUC o 30 % C_{max} o 27 % a C_{min} o 25 % sérové hladiny amprenaviru. Při současném podávání methadonu a amprenaviru neexistuje doporučení vedoucí k úpravě dávkování amprenaviru, vzhledem k nízké spolehlivosti nepárové historické kontrolní skupiny.

Perorální antikoagulancia: podává-li se souběžně přípravek Agenerase s warfarinem nebo jiná perorální antikoagulancia, doporučuje se zintenzivněné sledování INR (mezinárodního normalizovaného poměru), kvůli možnému zeslabení nebo zesílení jejich antitrombotického účinku (viz bod 4.4).

Steroidy: estrogeny a gestageny mohou vykazovat interakce s amprenavirem. V současnosti však není dostatek informací k tomu, aby bylo možno určit povahu interakce.

Podávání 0,035 mg ethinylestradiolu a 1,0 mg norethindronu snižuje AUC amprenaviru o 22 % a C_{min} o 20 %, C_{max} se nemění. Hodnoty C_{min} ethinylestradiolu stouply o 32 %, zatímco AUC norethindronu stouply o 18 % a C_{min} o 45 %.

Ženám ve fertilním věku se doporučují alternativní metody kontracepce.

Tricyklická antidepresiva: doporučuje se pečlivé sledování terapeutických a nežádoucích účinků tricyklických antidepresiv (např. desipraminu a nortriptylinu), pokud jsou podávána souběžně s přípravkem Agenerase (viz bod 4.4).

Paroxetin: při současném podávání amprenaviru a ritonaviru se může plazmatická koncentrace paroxetinu významně snížit. Mechanismus této interakce zůstává neznámý. Na základě předchozích

srovnání nebyly farmakokinetické parametry amprenaviru paroxetinem změněny. Proto, pokud paroxetin je současně podáván s přípravkem Agenerase a ritonavirem, je doporučeným postupem titrace dávky paroxetinu podle klinické odpovědi na toto antidepresivum. Navíc by měla být monitorována odpověď na antidepresivum u pacientů se stálou dávkou paroxetinu, kteří zahájili léčbu přípravkem Agenerase a ritonavirem.

Další léčiva: amprenavir může zvyšovat plasmatické koncentrace dalších léčiv, například klozapinu, cimetidinu, dapsonu a loratadinu.

Jiná léčiva (např. lidokain (systémově podávaný) a halofantrin) mohou při podání s přípravkem Agenerase způsobit závažné nežádoucí reakce. Souběžné použití se nedoporučuje (viz bod 4.4).

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství: s podáváním amprenaviru těhotným ženám nejsou klinické zkušenosti. Ve studiích na zvířatech byly pozorovány projevy vývojové toxicity. (viz bod 4.3). Rozsah rizika pro lidskou populaci není znám. Těhotné ženy nemají užívat přípravek Agenerase perorální roztok kvůli možnosti toxických reakcí plodu na propylenglykol obsažený v tomto přípravku (viz bod 4.3).

Kojení: v mléce potkaních samic byl prokázán materiál související s amprenavirem, ale zda se amprenavir vylučuje do lidského mléka, není známo. V reprodukční studii u březích potkaních samic, jimž byl podáván amprenavir od doby uterinní implantace až do konce laktace, bylo v průběhu laktace zjištěno zpomalené přibývání tělesné hmotnosti potomstva. Systémová expozice, již byly vystaveny zvířecí matky potomků s uvedeným nálezem, byla podobná expozici, které jsou vystaveni lidé po podání doporučené dávky. Následný vývoj potomků, včetně jejich fertility a reprodukční schopnosti, zůstal podáním amprenaviru jejich matkám neovlivněn.

Doporučuje se proto, aby matky léčené přípravkem Agenerase své děti nekojily. Mimoto se doporučuje, aby ženy infikované HIV nekojily kvůli zabránění přenosu HIV.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost přípravku Agenerase byla studována u dospělých a u dětí ve věku 4 a více roků v kontrolovaných klinických studiích v kombinaci s různými jinými antiretroviroty. Nežádoucími příhodami považovanými za související s aplikací přípravku Agenerase byly gastrointestinální příznaky, exantémy a orální/periorální parestezie. Nežádoucí účinky související s přípravkem Agenerase byly většinou mírného až středního stupně závažnosti, časného nástupu a zřídka vedly k zastavení terapie. U mnohých těchto příhod není jasné, zda souvisejí s přípravkem Agenerase, nebo s jinými léčivými používanými současně k léčbě onemocnění HIV, nebo zda jsou způsobeny základním onemocněním.

Bezpečnostní profil u dětí je podobný jako u dospělých.

Níže uvedené nežádoucí účinky, vypracované MedDRA, podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Četnost je definována podle uvedených kategorií:

Velmi časté	≥ 1 z 10
Časté	≥ 1 z 100 a < 1 z 10
Méně časté	≥ 1 z 1.000 a < 1 z 100
Vzácné	≥ 1 z 10.000 a < 1 z 1.000

Četnost nežádoucích účinků vychází z klinických studií a postmarketingových sledování.

Většina z níže uvedených nežádoucích účinků vychází ze dvou klinických studií (PROAB3001, PROAB3006) zahrnující pacienty dosud neléčené PI, kterým se podávala Agenerase v dávce 1200 mg dvakrát denně. Výskyt nežádoucích účinků (stupeň 2 – 4) hlášený organizátory studie vztahující se k léčbě užívané ve studii a vyskytující se u více než 1 % pacientů jsou zahrnuty spolu s laboratorními abnormalitami stupně 3 – 4. Je třeba vzít v úvahu, že základní četnost výskytu ve skupinách komparátorů nebyla sledována.

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté	hypercholesterolémie
Časté:	zvýšení triglyceridů, zvýšení amylázy, abnormální redistribuce tuku, anorexie
Méně časté:	hyperglykémie,

Zvýšení triglyceridů, zvýšení amylázy a hyperglykémie (stupeň 3 – 4) byly primárně pozorovány u pacientů s abnormálními základními hodnotami.

Elevace cholesterolu dosáhla stupně 3 – 4.

Léčba kombinovanými antiretrovirovými u HIV pacientů je spojena s redistribucí tělesného tuku (lipodystrofie), včetně snížení subkutánního tuku na periférii a obličeji, zvýšení ukládání tuku v oblasti břicha a vnitřních orgánů, zvětšení prsů a vzniku tukového hrbu na zádech (bůvolí hrb).

Příznaky abnormální redistribuce tělesného tuku u amprenaviru nebyly časté ve studii PROAB3001. U 113 pacientů předtím neléčených antiretrovirovými, kteří byli po střední dobu 36 týdnů léčeni amprenavirem v kombinaci s lamivudinem/zidovudinem, byl ohlášen jen jeden případ (< 1 %) tukové redistribuce („bůvolí hrb“). Ve studii PROAB3006, které se účastnili pacienti po předchozí léčbě NRTI, nyní léčení po střední dobu 56 týdnů různými NRTIs v kombinaci buď s amprenavirem, nebo s indinavirem, bylo ve větvi amprenavir/NRTIs (245 subjektů) ohlášeno sedm případů (3 %), ve větvi indinavir/NRTIs (241 subjektů) 27 případů (11 %) tukové redistribuce ($p < 0,001$).

Kombinovaná antiretrovirová léčba je spojována s výskytem poruch metabolismu, jako hypertriglyceridémie, hypercholesterolémie, inzulinová rezistence, hyperglykémie a hyperlaktátémie (viz bod 4.4).

Psychiatrické poruchy

Časté:	poruchy nálad, depresivní poruchy
--------	-----------------------------------

Poruchy nervového systému

Velmi časté:	bolest hlavy
Časté:	orální/periorální parestezie, třes, poruchy spánku

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté:	průjem, nevolnost, plynatost, zvracení
Časté:	bolest břicha, abdominální diskomfort, dyspeptické příznaky, řídké stolice

Poruchy jater a žlučových cest

Časté:	zvýšení transamináz
Méně časté:	hyperbilirubinémie

Zvýšení transamináz a hyperbilirubinémie (stupeň 3 – 4) byly pozorovány u pacientů, kteří měli abnormální již výchozí hodnoty. Téměř všichni pacienti s abnormálními výsledky funkčních jaterních testů byli koinfikováni virem hepatitidy B nebo C.

Poruchy kůže a podkoží

Velmi časté: vyrážka
Méně časté: angioedém
Vzácné: Stevensonův-Johnsonův syndrom

Vyrážky byly obvykle mírné až středně těžké, zrudnutí nebo makulopapulární kožní erupce s nebo bez svědění, vyskytující se v průběhu druhého týdne léčby a ustupující spontánně během dvou týdnů bez přerušení léčby amprenavirem. Vyšší incidence vyrážky byla pozorována u pacientů léčených amprenavirem v kombinaci s efavirenzem. U pacientů léčených amprenavirem se vyskytly rovněž těžké nebo život ohrožující kožní reakce (viz bod 4.4).

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Při aplikaci inhibitorů proteázy, obzvláště v kombinaci s nukleosidovými analogy, byly hlášeny vzestup kreatinfosfokinázy (CPK), myalgie, myozitida a vzácně rhabdomyolýza.

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Velmi časté: únava

Při zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce (viz bod 4.4).

Omezené zkušenosti s přípravkem Agenerase perorální roztok svědčí o tom, že má podobný bezpečnostní profil jako tablety.

U pacientů majících zkušenost s PI a užívajících Agenerase tablety v dávce 600 mg dvakrát denně a nízkou dávkou ritonaviru 100 mg dvakrát denně, byl charakter a četnost výskytu nežádoucích účinků (stupeň 2 – 4) a stupeň $\frac{3}{4}$ laboratorních abnormalit stejný, jako tento pozorovaný u samotné Agenerase, s výjimkou zvýšení hladin triglyceridů a zvýšené hladiny CPK, které byly velmi časté u pacientů užívajících Agenerase a nízkou dávkou ritonaviru.

4.9 Předávkování

O předávkování přípravkem Agenerase existují jen kusé zprávy. Dojde-li k předávkování, má být pacient sledován se zaměřením na toxické projevy (viz bod 4.8) a podle potřeby mu má být poskytována standardní podpůrná léčba. Agenerase perorální roztok má vysoký obsah propylenglykolu (viz bod 4.4). V případě předávkování se doporučuje monitorování acidobazické rovnováhy a korigování acidobazických abnormalit. Propylenglykol lze odstranit hemodialýzou. Amprenavir se však velkou měrou váže na proteiny, a tak není pravděpodobné, že by dialýza byla prospěšná pro snížení hladin amprenaviru v krvi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina - inhibitory proteázy; klasifikace ATC: J05A E05

Mechanismus účinku

Amprenavir je kompetitivní inhibitor HIV proteázy. Amprenavir se váže na aktivní místo HIV-1 proteázy, a tím brání zpracování virových polyproteinových prekurzorů gag a gag-pol, což má za následek tvorbu nezralých neinfekčních virových částic. Protivirová účinnost fosamprenaviru pozorovaná *in vitro* je důsledkem přítomnosti stopových množství amprenaviru.

Antivirové působení in vitro

Protivirová účinnost amprenaviru *in vitro* byla hodnocena proti HIV-1 IIIB v jak akutně, tak chronicky infikovaných lymfoblastových buněčných liniích (MT-4, CEM-CCRF, H9) a v lymfocytech periferní krve. Padesátiprocentní inhibiční koncentrace (IC₅₀) amprenaviru byly v akutně infikovaných buňkách v rozmezí od 0,012 do 0,08 µM a v chronicky infikovaných buňkách 0,41 µM (1 µM = 0,50 µg/ml). Vztah mezi anti-HIV-1 účinností *in vitro* a inhibicí replikace HIV-1 u lidí nebyl definován.

Rezistence

In vitro

V experimentech sériového pasážování *in vitro* byly vyselektovány izoláty HIV-1 se sníženou citlivostí k amprenaviru. Snížená citlivost k amprenaviru byla zjištěna u virů, u kterých se vyvinuly mutace I50V nebo I84V nebo V32I+I47V nebo I54M.

In vivo

a) Pacienti dosud neléčení antiretrovirotky a pacienti dosud neléčení inhibitory proteázy (PI) (Pozor: podávání Agenerase není schváleno u pacientů dosud neléčených antiretrovirotky nebo inhibitory proteázy)

Různé režimy byly hodnoceny ve vývojových programech podávání amprenaviru/fosamprenaviru s nebo bez souběžného podávání ritonaviru. Analýzy vzorků virologického selhání napříč těmito režimy definovaly čtyři hlavní cesty rezistence: V32I+I47V, I50V, I54L/M a I84V. Dodatečně pozorované mutace, které mohou přispívat k rezistenci, byly: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V a I93L.

Když byli pacienti dosud neléčení antiretrovirotky léčeni v současné době schválenými dávkami fosamprenaviru/ritonaviru, jako u jiných ritonavirem potencovaných režimů podávání inhibitorů proteáz, popsane mutace byly pozorovány zřídka. U šestnácti z 434 pacientů dosud neléčených antiretrovirotky, kteří užívali 700 mg fosamprenaviru/100 mg ritonaviru dvakrát denně ve studii ESS100732, došlo k virologickému selhání do 48. týdne a u 14 jejich izolátů byla provedena genotypová analýza. Tři ze 14 izolátů měly mutace rezistence vůči proteáze. V těchto třech izolátech byly (v každém po jedné) pozorovány tyto mutace rezistence: K20K/R, I54I/L a I93I/L.

Genotypová analýza izolátů získaná od 13 ze 14 pediatrických pacientů vykazujících virologické selhání mezi 59 rekrutovanými pacienty dosud neléčenými PI, ukázala vzory rezistence podobné těm, které byly pozorovány u dospělých.

b) Pacienti již léčení PI

Amprenavir

V klinických studiích u pacientů majících zkušenost s léčbou inhibitory proteázy PRO30017 (amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denně v sub-studii A a B s 80 a 37 pacienty), se u pacientů s virologickým selháním vyskytly následující mutace: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M a I93L/M.

Fosamprenavir

V klinických studiích u pacientů majících zkušenost s léčbou inhibitory proteázy APV30003 a její prodloužení, APV30005 (fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denně: n=107;) se u pacientů s virologickým selháním během 96 týdnů vyskytly následující mutace: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V a L90M.

V pediatrikách studiích APV20003 a APV29005 bylo 67 pacientů již dříve léčených inhibitory proteázy léčeno fosamprenavirem/ritonavirem a z 22 izolátů virologického selhání, u kterých byla provedena analýza genotypu, byly u devíti pacientů nalezeny léčbou způsobené mutace proteázy. Profily mutací byly podobné těm, které byly popsány u dospělých pacientů dříve léčených inhibitory proteázy, kterým byl podáván fosamprenavir/ritonavir.

Analýzy založené na testování genotypových rezistencí

Systémy vyhodnocující genotypy mohou být používány k odhadu účinnosti amprenaviru/ritonaviru nebo fosamprenaviru/ritonaviru u jednotlivců s izoláty rezistentními na inhibitory proteázy. Současný (červenec 2006) ANRS AC-11 algoritmus pro fosamprenavir/ritonavir definuje rezistenci jako přítomnost mutací V32I+I47A/V nebo I50V nebo alespoň čtyři z následujících mutací: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V a L90M a je spojován se vzrůstající fenotypovou rezistencí k fosamprenaviru s ritonavirem, stejně jako s pravděpodobným snížením virologické odpovědi (rezistence). Závěry týkající se významnosti jednotlivých mutací nebo vzorů mutací se budou měnit s dodatečnými daty a je doporučeno vždy konzultovat současné interpretační systémy analyzující výsledky testů rezistence.

Analýzy založené na testování fenotypové rezistence

Klinicky ověřené systémy fenotypových interpretací mohou být spolu s genotypovými údaji použity k odhadu aktivity amprenaviru/ritonaviru nebo fosamprenaviru/ritonaviru u pacientů, od nichž byly získány izoláty rezistentní vůči inhibitorům proteázy. Diagnostické společnosti testující rezistenci vyvinuly klinická fenotypová rozhraní pro FPV/RTV, která mohou být použita k interpretaci výsledků testu rezistence.

Zkřížená rezistence

HIV-1 izoláty se sníženou citlivostí na amprenavir byly získány během in vitro pasážových testů. Snížení citlivosti k amprenaviru bylo spojováno s virem, u kterého se vyvinuly mutace: I50V nebo I84V nebo V32I+I47V nebo I54M. Každý z těchto čtyř genetických typů spojených se snížením citlivosti na amprenavir vykazuje určitou zkříženou rezistenci na ritonavir, ale citlivost na indinavir, nelfinavir a sachinavir je obecně přítomná. V současnosti existují aktuální informace o zkřížené rezistenci mezi amprenavirem a jinými inhibitory proteázy pro všechny 4 cesty fosamprenavirové rezistence buď samotné, nebo v kombinaci s jinými mutacemi. Na základě údajů od 25 pacientů dosud neléčených antiretrovirovými, u kterých selhává léčba fosamprenavirem (z nichž jeden byl již před zahájením léčby rezistentní vůči lopinaviru a saquinaviru a další vůči tipranaviru), vedly cesty rezistence spojené s amprenavirem k omezené zkřížené rezistenci k atazanaviru/ritonaviru (tři z 25 izolátů), darunaviru/ritonaviru (čtyři z 25 izolátů), indinaviru/ritonaviru (jeden z 25 izolátů), lopinaviru/ritonaviru (tři z 24 izolátů), saquinaviru (tři z 24 izolátů) a tipranaviru/ritonaviru (čtyři z 24 izolátů). Obráceně, amprenavir si udržuje aktivitu k některým izolátům s rezistencí k jiným inhibitorům proteázy, a tato zachovaná aktivita by závisela na počtu a typu mutací způsobujících rezistenci k inhibitorům proteázy přítomných v izolátech.

Čím déle se pokračuje v léčbě režimem obsahujícím selhávající inhibitor proteázy, tím více stoupá počet klíčových mutací způsobujících rezistenci vůči inhibitorům proteázy, proto se doporučuje včasné ukončení aplikace selhávajícího léčiva, aby se zabránilo kumulaci vícečetných mutací, která by mohla být škodlivá pro následný záchranný režim.

Výskyt zkřížené rezistence mezi amprenavirem a inhibitory reverzní transkriptázy je nepravděpodobný vzhledem k odlišnosti cílových enzymů, proti kterým tato léčiva zasahují.

Agenerase není doporučen k monoterapii, protože by došlo k rychlému vývoji rezistentního viru.

Klinické zkušenosti:

Dospělí již léčení PI, potencované tobolky přípravku Agenerase

Důkaz účinnosti přípravku Agenerase v kombinaci se 100 mg ritonaviru dvakrát denně je založen na studii PRO30017, randomizované otevřené klinické studii, ve které dospělí již léčení PI měli zkušenost s virologickým selháním (virové zatížení ≥ 1000 kopií/ml) obdrželi přípravek Agenerase (600 mg dvakrát denně) v kombinaci s ritonavirem (100 mg dvakrát denně) a nukleosidovými analogy (NRTI) nebo standardní péči (SOC) PI, převážně potencovanou nízkou dávkou RTV.

Sto šedesát tři (163) pacientů s virem sensitivním na přípravek Agenerase, alespoň na jeden další PI a alespoň jeden NRTI byli zahrnuti do klinické studie PRO30017 s podstudií A. Primární analýza zhodnotila non-inferioritu agenerase/ritonavir ve SOC PI skupině s ohledem na průměrné, časově zohledněné změny od základní hodnoty (AAUCMB) virového zatížení v plazmě (HIV-1 RNA) v 16. týdnu za použití non-inferioritní hranice 0,4 log₁₀kopií/ml.

Výsledek v 16. týdnu

	Amprenavir/ritonavir (n=80)	SOC PI (n=83) Indinavir/RTV (29 %) Lopinavir/RTV (36 %) Saquinavir/RTV (20 %)	Rozdíly v léčbě
<i>Základní charakteristika</i>			
Medián HIV-1 RNA (log ₁₀ kopií/ml) (rozsah)	4,11 (2,51 – 5,97)	4,10 (2,34 – 6,07)	
Medián CD4 (buňky/ml) (rozsah)	265 (8 – 837)	322 (36 – 955)	
Dřívější počet užívaných PI [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Medián počtu PI primárních mutací ¹	1,0 (rozsah 0-2)	1,0 (rozsah 0-2)	
Dřívější počet užívaných NRTI [n (%)]			
≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Výsledky^a</i>			
Plazmatický průměr HIV-1 RNA AAUCMB (log ₁₀ kopií/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c
Plazmatická hladina HIV-1 RNA pod 400 kopií/ml (%)	66	70	6 (-21,9) ^c

^a ITT (záměr léčit exponovanou) populace: observační analýza

^b průměrně rozvrstvený rozdíl

^c 95% interval spolehnutí

¹ Primární mutace, jak byly definovány IAS USA v době původních analýz, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Děti po předchozí intenzivní léčbě, nepotencovaný přípravek Agenerase

Důkaz účinnosti nepotencovaného přípravku Agenerase byl založen na dvou studiích zahrnujících 288 HIV infikovaných dětí ve věku od 2 do 18 let, ze kterých bylo 152 již léčených inhibitory proteázy. Studie hodnotily přípravek Agenerase perorální roztok a tobolky v dávkách 15 mg/kg třikrát denně, 20 mg/kg třikrát denně, 20 mg/kg dvakrát denně a 22,5 mg/kg dvakrát denně, ačkoliv nejčastější dávkou byla dávka 20 mg/kg dvakrát denně. Pacientům alespoň 13 letým vážícím alespoň 50 kg bylo podáno 1200 mg přípravku Agenerase dvakrát denně. Ritonavir v nízké dávce nebyl současně podáván a většina pacientů majících zkušenost s předchozí léčbou inhibitory proteáz byla vystavena alespoň jednomu (78 %) nebo dvěma (42 %) NRTI současně podávanými s přípravkem Agenerase. Ve 48. týdnu přibližně 25 % těchto zahrnutých do studie mělo plazmatické HIV-1 RNA < 10000 kopií/ml a 9 % < 400 kopií/ml s mediánem změny CD4+ buněk od úvodní hodnoty o 26 buněk/mm³ (n=74).

Na základě těchto dat by měl být zvážěn očekávaný přínos samotného přípravku Agenerase v případě optimalizace léčby dětí již léčených inhibitory proteáz.

Nejsou dostupná data o účinnosti potencovaného přípravku Agenerase u dětí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: amprenavir se po perorálním podání rychle a dobře vstřebává. Jelikož neexistuje nitrožilní léková forma, která by byla přijatelná pro podání člověku, absolutní biologická dostupnost u člověka není známa. Přibližně 90 % perorálně podaného amprenaviru značeného radionuklidem bylo prokázáno v moči a stolici, primárně jako metabolity amprenaviru. Průměrný čas dosažení maximálních sérových koncentrací (t_{max}) amprenaviru po jeho perorálním podání činí u tobolek 1 až 2 hodiny, u perorálního roztoku 0,5 až 1 hodinu. Druhý vrchol je pozorován po 10 až 12 hodinách a může představovat buď opožděnou absorpci, nebo enterohepatální recirkulaci.

Při terapeutickém dávkování (1200 mg dvakrát denně) amprenaviru v tobolkách činí průměrná maximální koncentrace v ustáleném stavu ($C_{max,ss}$) 5,36 µg/ml (0,92-9,81) a průměrná minimální koncentrace v ustáleném stavu ($C_{min,ss}$) 0,28 µg/ml (0,12-0,51). Průměrná hodnota AUC v dávkovacím intervalu 12 hodin je 18,46 µg/ml (3,02-32,95). Bylo prokázáno, že tobolky s obsahem 50 a 150 mg amprenaviru jsou bioekvivalentní. Biologická dostupnost amprenaviru z perorálního roztoku je při stejných dávkách nižší než z tobolek, s hodnotami AUC menšími asi o 14 % a hodnotami C_{max} menšími asi o 19 % (viz bod 4.2).

Ačkoli podání amprenaviru s jídlem má za následek 25 % zmenšení AUC, neovlivnilo koncentraci amprenaviru 12 hodin po podání (C_{12}). Tedy, třebaže jídlo má vliv na rozsah a rychlost absorpce, koncentrace na konci dávkovacího intervalu v ustáleném stavu ($C_{min,ss}$) nebyla jídlem ovlivněna.

Distribuce: zdánlivý distribuční objem je přibližně 430 litrů (6 l/kg při předpokládané tělesné hmotnosti 70 kg), což svědčí o velkém distribučním objemu s volnou penetrací amprenaviru ze systémové cirkulace do tkání. Koncentrace amprenaviru v mozkomíšním moku je v porovnání s plasmatickou koncentrací méně než 1 %.

Vazba amprenaviru na proteiny činí ve studiích *in vitro* přibližně 90 %. Amprenavir se primárně váže na kyselý alfa-1-glykoprotein (AAG), ale též na albumin. Bylo prokázáno, že v průběhu antiretrovirové terapie klesají koncentrace AAG. Tato změna vede k poklesu celkové koncentrace léčiva v plasmě, ovšem množství volného na proteiny nenavázaného amprenaviru, které představuje vlastní účinný podíl léčiva, se pravděpodobně nemění. Zatímco absolutní koncentrace volného amprenaviru zůstávají konstantní, procentní podíl volného amprenaviru z jeho celkové koncentrace v plasmě kolísá, a to úměrně tomu, jak v průběhu dávkovacího intervalu celková koncentrace v ustáleném stavu postupně přechází z $C_{max,ss}$ až k $C_{min,ss}$. Toto kolísání je pak spjato s kolísáním zdánlivého distribučního objemu celkového množství léčiva, přičemž však distribuční objem volného, na proteiny nenavázaného podílu léčiva se nemění.

U léčiv primárně vázaných na AAG obecně nebývají pozorovány klinicky významné interakce spočívající ve vytěšňování z vazby na proteiny, a proto je tento typ interakcí u amprenaviru velmi nepravděpodobný.

Metabolizmus: amprenavir je primárně metabolizován játry; v metabolicky nezměněné formě se močí vylučuje méně než 3 % podané dávky. Primární metabolická cesta vede přes enzym CYP3A4 cytochromu P450. Amprenavir je substrátem a inhibitorem CYP3A4, proto je nutné, aby léčiva, která jsou induktory, inhibitory nebo substráty CYP3A4 a podávají se současně s přípravkem Agenerase, byla používána se zvláštní opatrností (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

Eliminace: hodnota plasmatického eliminačního poločasu amprenaviru leží mezi 7,1 a 10,6 hodiny. Po opakovaném perorálním podávání (1200 mg dvakrát denně) nedochází k významné kumulaci léčiva. Primární cestou eliminace amprenaviru je hepatální metabolizace; v nezměněné formě se močí vylučuje méně než 3 % podané dávky. Ve formě metabolitů a v metabolicky nezměněné formě lze prokázat přibližně 14 % podané dávky amprenaviru v moči a asi 75 % ve stolici.

Zvláštní skupiny pacientů:

Pediatrickí pacienti: farmakokinetika amprenaviru u dětí (ve věku 4 a více roků) je podobná jako u dospělých. Dávkování amprenaviru 20 mg/kg dvakrát denně nebo 15 mg/kg třikrát denně, aplikovaná v lékové formě tobolek Agenerase, vedla k podobné denní expozici amprenaviru, jaké jsou vystaveni dospělí při dávkování 1200 mg dvakrát denně. Z perorálního roztoku je amprenavir asi o 14% méně biologicky dostupný než z tobolek; lékové formy Agenerase tobolek a Agenerase perorální roztok proto nejsou vzájemně zaměnitelné na základě stejné miligramové dávky léčivé látky.

Pacienti ve vyšším věku: farmakokinetika amprenaviru u pacientů starších 65 roků nebyla studována.

Renální poškození: pacienti s renálním poškozením nebyli specificky studováni. V nezměněné formě se močí vylučuje méně než 3 % terapeutické dávky amprenaviru. Vliv funkční poruchy ledvin na eliminaci amprenaviru by tedy měl být minimální, a má se za to, že iniciační dávku není nutno upravovat.

Poškození funkce jater: u pacientů se středně těžkým až těžkým poškozením funkce jater je farmakokinetika amprenaviru významně změněna. Hodnota AUC stoupá u pacientů se středně těžkým poškozením funkce jater téměř na trojnásobek a u pacientů s těžkým poškozením funkce jater na čtyřnásobek. Clearance klesá způsobem odpovídajícím vzestupu hodnot AUC. Agenerase perorální roztok se nemá použít u pacientů s poškozením funkcí jater nebo selháním (viz bod 4.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dlouhodobé studie posuzující kancerogenitu amprenaviru u potkanů a u myši prokázaly výskyt benigního hepatocelulárního adenomu u samců vystavených dávám odpovídajícím 2,0 násobku (myši) nebo 3,8 násobku (potkanů) dávek samotného amprenaviru v dávce 1200 mg podávaných lidem dvakrát denně. U samců myši změněná hepatocelulární ložiska byla pozorována od dávek, které byly alespoň dvojnásobkem humánní terapeutické expozice.

Vyšší výskyt hepatocelulárního karcinomu byl prokázán u všech skupin myších samců léčených amprenavirem. Toto zvýšení však nebylo statisticky významně rozdílné ve srovnání s kontrolní skupinou myších samců v příslušných zkouškách. Mechanismus vzniku hepatocelulárního adenomu a karcinomu v těchto studiích nebyl objasněn a význam pozorovaných změn pro lidi je nejistý. Není však mnoho důkazů z expozičních údajů u lidí získaných jak v klinických zkouškách tak po uvedení na trh, které by ukazovaly na to, že jsou tyto nálezy klinicky významné.

V řadě testů *in vitro* i *in vivo*, zahrnujících test reverzibility bakteriální mutace (Amesův test), test myšího lymfomu, mikronukleární test na potkanech a test chromosomových aberací v lidských lymfocytech, amprenavir nevykázal mutagenní ani genotoxické působení.

V toxikologických studiích u dospělých zvířat byly klinicky relevantní nálezy většinou omezeny na hepatální a gastrointestinální poruchy. Projevy hepatotoxicity sestávaly ze vzestupu hladin jaterních enzymů, zvýšení hmotnosti jater a z mikroskopických nálezů včetně známek hepatocytární nekrózy. Po této hepatotoxicitě lze v klinické praxi pátrat a odhalit ji prostřednictvím stanovení aktivity AST, ALT a alkalické fosfatázy. U pacientů léčených v klinických studiích však významné známky hepatotoxicity nebyly pozorovány, a to ani během podávání přípravku Agenerase ani po jeho skončení.

Amprenavir neovlivňuje fertilitu. Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána lokální toxicita ani senzibilizační potenciál, byly však zjištěny slabé dráždivé vlastnosti v testu na oční dráždivost u králíka.

V toxikologických studiích u zvířecích mláďat, jimž byl testovaný přípravek podáván od čtyř dnů věku, byla zaznamenána vysoká mortalita jak u kontrolních zvířat tak u zvířat dostávajících amprenavir. Tyto výsledky naznačují, že u mláďat nejsou ještě plně vyvinuty metabolické dráhy potřebné k eliminaci amprenaviru nebo některých kritických komponent lékové formy (např. propylenglykolu, makrogol 400). Nelze však vyloučit ani možnost anafylaktických reakcí na makrogol 400. Pokud jde o humánní klinické studie, dosud nebyla dostatečně prokázána bezpečnost a účinnost amprenaviru u dětí mladších čtyř roků.

Po aplikaci myším, březím králíci a potkaním samicím nebyly zaznamenány větší účinky na embryonální a fetální vývoj. Při systémových expozicích významně nižších (králík) nebo nevýznamně vyšších (potkan), než jaké se očekávaly při terapeutickém dávkování u člověka, však byla pozorována řada menších změn, jež zahrnovaly elongaci thymu a drobné odchylky skeletu svědčící o zpomaleném vývoji. U obou druhů bylo nalezeno na velikosti dávky závislé zvýšení hmotnosti placenty, což naznačuje možné účinky na placentární funkci, proto se doporučuje, aby se ženy ve fertilním věku, které užívají přípravek Agenerase, chránily proti početí efektivní kontracepční metodou (např. bariérovou metodou).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Propylenglykol,
makrogol 400 (PEG 400),
tokofersolan 1000,
draselná sůl acesulfanu,
dihydrát sodné soli sacharinu,
chlorid sodný,
umělé aroma vinných hroznů,
přírodní aroma máty peprné,
menthol,
kyselina citronová,
dihydrát citronanu sodného,
čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Perorální roztok znehodnoťte po 15 dnech od prvního otevření.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Bílá polyetylenová lahvička o vysoké hustotě (HDPE) obsahující 240 ml perorálního roztoku. Součástí balení je 20ml odměrná nádobka.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velká Británie.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/00/148/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. říjen 2000
Datum posledního prodloužení: 17. listopad 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY REGISTRACE

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Měkké tobolky

- Glaxo Operations UK Limited, obchodní název Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Velká Británie.
Rozhodnutí o registraci bylo vydáno 30. června 1995 Medicine Control Agency, Market Towers,
1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, Velká Británie.

Perorální roztok

- Glaxo Wellcome GmbH & Co.KG
Industrie straÙe 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADE NÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU, POKUD VNĚJŠÍ OBAL NEEXISTUJE
ETIKETA NA LAHVIČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Agenerase 50 mg měkké tobolky
Amprenavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 50 mg amprenaviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje glycerol, solbitol E420 a propylenglykol.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

480 měkkých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/YYYY}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřeném vnitřním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/148/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU, POKUD VNĚJŠÍ OBAL NEEXISTUJE
ETIKETA NA LAHVIČKU**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Agenerase 150 mg měkké tobolky
Amprenavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 150 mg amprenaviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje glycerol, sorbitol E420 a propylenglykol.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

240 měkkých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/YYYY}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřeném vnitřním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/148/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU, POKUD VNĚJŠÍ OBAL NEEXISTUJE

KATRON

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Agenerase 150 mg měkké tobolky
Amprenavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 150 mg amprenaviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje glycerol, sorbitol E420 a propylenglykol.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Balení obsahuje: dvě lahvičky, každá obsahuje 240 měkkých tobolek.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/YYYY}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřeném vnitřním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/148/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU, POKUD VNĚJŠÍ OBAL NEEXISTUJE

KARTON

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Agenerase 15 mg/ml perorální roztok
Amprenavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

15 mg/ml amprenaviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje propylenglykol, draslík a sodík.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Lahvička obsahuje: 240 ml perorálního roztoku, který obsahuje 15 mg/ml amprenaviru.
Součástí balení je 20 ml odměrná nádobka.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/YYYY}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Perorální roztok znehodnoťte po 15 dnech od prvního otevření.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/148/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU NEBO NA VNITŘNÍM OBALU, POKUD VNĚJŠÍ OBAL NEEEXISTUJE

ETIKETA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Agenerase 15 mg/ml perorální roztok
Amprenavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

15 mg/ml amprenaviru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje propylenglykol, draslík a sodík.
Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Lahvička obsahuje: 240 ml perorálního roztoku, který obsahuje 15 mg/ml amprenaviru.
Součástí balení je 20 ml odměrná nádoba.

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/YYYY}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Perorální roztok znehodnoťte po 15 dnech od prvního otevření..

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/00/148/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

LOT

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE

Agenerase 50 mg měkké tobolky

Amprenavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohlo by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Agenerase a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Agenerase užívat
3. Jak se přípravek Agenerase užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Agenerase uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK AGENERASE A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Agenerase patří do skupiny léčiv, která se nazývají inhibitory proteázy. Jsou to léčiva, která se používají k léčení nákazy virem lidské imunodeficiency (HIV).

Agenerase se užívá u dětí ve věku od 4 roků a dospělých infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV-1), kteří již byli léčeni inhibitorem proteázy. Agenerase je předepisována k podávání v kombinaci s jinými antiretrovirovými. Váš lékař doporučí, aby Agenerase tobolky byly užívány s nízkou dávkou ritonaviru ke zvýšení jejich účinnosti. Volba Agenerase bude založena na testech virové rezistence a na posouzení Vaší předchozí léčby.

Přínos amprenaviru podporovaného ritonavirem nebyl prokázán u pacientů doposud neléčených PI (inhibitory proteázy).

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK AGENERASE UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Agenerase

- jste-li alergický/á (přecitlivělý/á) na amprenavir nebo na kteroukoli další složku přípravku Agenerase.
- jestliže máte těžké poškození funkce jater (viz Zvláštní opatření při použití přípravku Agenerase je zapotřebí)
- užíváte-li souběžně některý z těchto léků:
 - astemizol nebo terfenadin (běžně užívány k léčbě alergických příznaků – tato léčiva mohou být dostupná i bez lékařského předpisu)
 - pimozid (užívaný k léčení schizofrenie)
 - cisaprid (užívaný k úlevě od určitých žaludečních obtíží)
 - námelové deriváty (užívané k léčbě bolestí hlavy)
 - rifampicin (užívaný k léčbě tuberkulózy)
 - amiodaron, chinidin (užívané k léčbě nepravidelné srdeční činnosti)
 - flekainid a propafenon (srdeční léky)

- triazolam a perorální (užívaný ústy) midazolam (užívaný k pomoci navození spánku a/nebo ke zmírnění úzkosti)
- bepridil (užívaný k léčbě vysokého krevního tlaku)

Jestliže užíváte souběžně jakýkoliv z přípravků obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), musíte jeho užívání ukončit, protože mohou ovlivnit normální účinek přípravku Agenerase (viz Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky).

Máte-li kterékoliv z uvedených onemocnění, nebo užíváte-li některé z výše uvedených léčiv, informujte o tom svého lékaře.

Zvláštní opatrnost při použití přípravku Agenerase je zapotřebí

Bude nutné, abyste přípravek Agenerase užívali každý den. Tento přípravek pomáhá zvládat Váš stav, ale infekci HIV nevyлéčí. I nadále se u Vás mohou vyvinout jiné infekce a další onemocnění přidružující se k onemocnění HIV. Měli byste proto být v pravidelném styku se svým lékařem. Nepřerušujte užívání přípravku dříve, než si o tom promluvíte se svým lékařem.

Doporučí-li Váš lékař užívání Agenerase tobolek společně s nízkými dávkami ritonaviru k podpoře její aktivity, pak se prosím ujistěte, že jste před započatím léčby pečlivě přečetli příbalovou informaci pro ritonavir.

V současné době jsou nedostatečné informace týkající se podávání přípravku Agenerase dětem mladším čtyř let. Rovněž jsou nedostatečné informace týkající se podávání Agenerase tobolek podporované ritonavirem dětem ve věku od 4 do 12 let nebo pacientům, jejichž hmotnost je nižší 50 kg.

Agenerase může ovlivňovat účinky jiných léčiv, která souběžně užíváte, proto je důležité, abyste si předtím, než začnete přípravek užívat, přečetl(a) níže uvedený oddíl Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky.

O každém svém jiném onemocnění, ať už nynějším nebo minulém, byste měli informovat svého lékaře.

- Prosím, trpíte-li onemocněním jater, řekněte to svému lékaři. Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C a léčení kombinovanými antiretroviroty mají zvýšené riziko výskytu těžkých a potenciálně smrtících jaterních nežádoucích příhod, a proto mohou potřebovat vyšetření krve z důvodu sledování jaterních funkcí.
- Užití Agenerase společně s ritonavirem nebylo zkoumáno u pacientů s poruchou funkce jater. Trpíte-li těžkým poškozením funkce jater, nesmíte tuto kombinaci užívat.
- Agenerase tobolek (bez podporujícího účinku ritonaviru) byly zkoumány u pacientů s jaterním poškozením. Trpíte-li onemocněním jater a Váš lékař se rozhodne podat Vám Agenerase tobolek samotné (tj. bez ritonaviru), dávka Agenerase by měla být upravena. U pacientů s hemofilií bylo při užívání inhibitorů proteázy hlášeno zvýšené krvácení. Příčina tohoto jevu není známa. Trpíte-li hemofilií, budete možná ke zvládnutí krvácení potřebovat doplňkové množství faktoru VIII.
- U pacientů, kterým se podává kombinovaná léčba antiretroviroty, může dojít ke změně ukládání, hromadění nebo poklesu tělesného tuku. Pozorujete-li změnu ukládání tělesného tuku, informujte o tom Vašeho lékaře.
- U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stádiu, kteří dříve prodělali oportunní infekci, se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu umožňující zdolávat infekce, které mohou být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Všimnete-li si jakýchkoli příznaků infekce, informujte, prosím, ihned svého lékaře.
- Máte-li jakékoli jiné zdravotní obtíže, promluvíte si o nich se svým lékařem.

Kostní poruchy

U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáň způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Znamky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolen a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

Neprokázalo se, že by léčba přípravkem Agenerase snižovala nebezpečí přenosu nákazy HIV na jiné osoby pohlavním stykem nebo krevní cestou. Musíte pokračovat v příslušných bezpečnostních opatřeních, která tomu mají zabránit.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Než začnete užívat přípravek Agenerase, prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to **velmi důležité**, protože užívání určitých typů léků ve stejnou dobu s přípravkem Agenerase může zesílit nebo zeslabit účinek léciv. To někdy může vést k závažným zdravotním stavům.

Existují některá léciva, která **nesmíte užívat** spolu s přípravkem Agenerase (prosím, viz bod „Neužívejte přípravek Agenerase“, pro další informace).

Přípravek Agenerase může interagovat s některými jinými lécivy. Užívání následujících léciv souběžně s přípravkem Agenerase je možné pouze na výslovné doporučení lékaře: anestetika (např. lidokain), antibiotika (např. rifabutin, klarithromycin, dapson a erythromycin), protiplísňová léciva (např. ketokonazol, itraconazol), antimalarika (např. halofantin), protikřečová léciva (např. karbamazepin, fenytoin a fenobarbital), blokátory vápníkových kanálů (např. amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin a verapamil), léciva snižující hladiny cholesterolu (např. atorvastatin, lovastatin a simvastatin), léciva pro léčbu erektilní dysfunkce (např. sildenafil a vardenafil), nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (např. delavirdin, efavirenz a nevirapin), opioidy (např. methadon), hormony jako estrogeny a gestageny (např. hormonální antikonceptiva, perorální), některé glukokortikoidy (např. flutikason-propionát a budesonid), tricyklické antidepresiva (např. desipramin a nortriptylin), sedativa (např. midazolam podávaný injekčně), paroxetin a další léciva (např. klopazín a loratadin).

Užíváte-li ve stejnou dobu s přípravkem Agenerase určitá léciva, která mohou způsobovat závažné nežádoucí účinky, např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, lidokain, cyklosporin, takrolimus, rapamycin, tricyklická antidepresiva a warfarin, můžete na doporučení lékaře podstoupit další laboratorní vyšetření krve, aby se na co nejmenší míru snížilo potenciální nebezpečí.

Jste-li žena užívající perorální kontraceptiva, doporučuje se, abyste při užívání přípravku Agenerase používala k zabránění početí náhradní metodu (např. kondom). Současné užívání Agenerase a antikoncepčních pilulek může mít za následek sníženou terapeutickou účinnost přípravku Agenerase.

Užívání přípravku Agenerase s jídlem a pitím

Agenerase tobolky s mají polykat celé a zapít vodou nebo jiným nápojem. Přípravek se může užívat s jídlem nebo nalačno.

Těhotenství a kojení

Jste-li těhotná, nebo plánujete zanedlouho otěhotnět, informujte o tom svého lékaře. Bezpečnost použití přípravku Agenerase v období těhotenství není doložena. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Doporučuje se, abyste při užívání přípravku Agenerase nekojila. Doporučuje se, aby ženy HIV-pozitivní své dítě nekojily, aby se zabránilo přenosu HIV na dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Studie, jež by zkoumaly vliv Agenerase na způsobilost k řízení vozidel nebo k obsluze strojů, nebyly provedeny. Vyvolává-li u Vás přípravek Agenerase závratě, neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje,

Důležité informace o některých složkách přípravku Agenerase

Tyto tobolky obsahují glycerol, který ve vysokých dávkách může mít nežádoucí účinky. Glycerol může způsobit bolest hlavy, žaludeční nevolnost a průjem.

Tobolky rovněž obsahují sorbitol. Byl jste-li informován svým lékařem, že nesnášíte některý z cukrů, než začnete užívat tento přípravek, informujte o tom lékaře.

Protože Agenerase tobolky obsahuje vitamin E, neměli byste současně užívat ještě další přípravky obsahující vitamín E.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK AGENERASE UŽÍVÁ

Přípravek Agenerase užívejte vždy přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Musíte-li kvůli trávicím obtížím užívat antacidum nebo užíváte-li nějaký léčivý přípravek, jehož součástí je antacidum (např. didanosin), měl(a) byste ho užít nejméně hodinu před nebo nejméně hodinu po užití přípravku Agenerase, protože jinak by se mohla snížit účinnost přípravku Agenerase.

- Agenerase tobolky se polykají vcelku a zapíjejí se vodou nebo jiným nápojem. Lze je užívat s jídlem i nalačno.
- *Dospělí a dospívající (12 let a starší) (s tělesnou hmotností větší než 50 kg):* obvyklá dávka Agenerase tobolky je 600 mg dvakrát denně s ritonavirem 100 mg dvakrát denně v kombinaci s dalšími antiretroviroty. Rozhodne-li Vás lékař, že podávání ritonaviru je pro Vás nevhodné, budete potřebovat zvýšit dávkování Agenerase (1200 mg dvakrát denně).
- *Děti (4 do 12 roků) a pacienti s tělesnou hmotností menší než 50 kg:* dávku určí Vás lékař podle Vaší tělesné hmotnosti. Obvyklá dávka tobolek Agenerase je 20 mg na kilogram tělesné hmotnosti dvakrát denně. Neměl(a) byste užívat více než 2400 mg denně.

V některých případech, když se současně s přípravkem Agenerase užívají určitá jiná léčiva, může vám Vás lékař dávku přípravku Agenerase upravit jinak.

Pro získání plného přínosu léčby přípravkem Agenerase je velmi důležité, abyste užíval(a) **úplnou** denní dávku předepsanou Vám Vaším lékařem.

Pro děti nebo pro dospělé, kteří nejsou schopni polykat tobolky, je k dispozici přípravek Agenerase perorální roztok.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Agenerase, než jste měl(a)

Užil(a)-li jste větší než předepsané množství přípravku Agenerase, měl(a) byste se neprodleně obrátit pro radu na svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Agenerase

Pokud zapomenete užít jednotlivou dávku přípravku Agenerase, užíjte ji, jakmile si vzpomenete, a potom pokračujte v původním sledu užívání. Neužívejte dvojnásobnou dávku abyste doplnili zapomenutou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Agenerase

Užívání přípravku Agenerase nesmíte přerušit bez konzultace se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Agenerase nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při léčbě infekce virem HIV nelze vždy říci, zda některé vyskytnuvší se nežádoucí účinky jsou způsobeny přípravkem Agenerase, nebo jinými současně užívanými léčivy, nebo vlastním onemocněním HIV. Proto je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře o jakýchkoli změnách svého zdravotního stavu.

Velmi časté nežádoucí účinky (které se mohou vyskytnout u více než 10 ze 100 léčených pacientů)

- Bolest hlavy, únava
- Průjem, nevolnost, zvracení, plynatost
- Kožní vyrážka (červená, vystouplá nebo svědivá) – občas se může vyskytnout těžká kožní vyrážka, v takovém případě byste musel(a) přestat užívat tento přípravek
- Zvýšení hladin *cholesterolu* (druh krevních tuků) v krvi. Před zahájením léčby a v průběhu léčby přípravkem Agenerase Vám Váš lékař bude pravidelně kontrolovat hladiny tuku v krvi.

Časté nežádoucí účinky (které se mohou vyskytnout u 1 až 10 ze 100 léčených pacientů)

- Zvýšení triglyceridů (druh krevního tuku), změna tvaru těla způsobeném změnami v rozmístění tělesného tuku
- Poruchy nálad, depresivní poruchy, poruchy spánku, nechutenství
- Mravenčení nebo snížená citlivost v oblasti rtů a úst, nekontrolované pohyby
- Bolest břicha, diskomfort nebo dyspeptické příznaky, řídké stolice
- Zvýšené hladiny enzymů produkovaných játry, které se nazývají transaminázy, zvýšené hladiny enzymů produkovaných slinivkou břišní, které se nazývají amylázy

Méně časté nežádoucí účinky (které se mohou vyskytnout u méně než 1 ze 100 léčených pacientů)

- Zvýšení hladin cukru (druh krevního tuku) v krvi. Před zahájením léčby a v průběhu léčby přípravkem Agenerase Vám Váš lékař bude pravidelně kontrolovat hladiny cukru v krvi
- Zvýšení hladin látky v krvi, která se nazývá bilirubin

Vzácné nežádoucí účinky (které se mohou vyskytnout u 1 z 1000 léčených pacientů)

- Těžké nebo život ohrožující kožní vyrážka (Stevensonův-Johnsonův syndrom)
- Otok tváře, rtů a jazyka (angioedém)

Jiné nežádoucí účinky

U pacientů s vrozenou zvýšenou krvácivostí (hemofilií typu A nebo B) bylo při užívání inhibitorů proteázy hlášeno zvýšené krvácení. Pozorujete-li tyto nežádoucí účinky, neprodleně se poradte se svým lékařem.

Při antiretrovirové léčbě zejména zahrnující inhibitory proteázy a nukleosidové analogy byly hlášeny svalové bolesti, ztuhlost a únava svalů. Vzácně se vyskytly těžké svalové poruchy (rhabdomyolýza).

Kombinace antiretrovirové terapie může vést ke změnám tělesných tvarů způsobených změnami v rozmístění tělesného tuku. Takové změny se mohou projevit jako úbytek tuku na dolních a horních končetinách a obličeji, zvýšené ukládání tuku v oblasti břicha a vnitřních orgánů, zvětšení prsů a

vytvoření tukového hrbu na zádní straně šije („buvolí hrb“). Příčina a dlouhodobé zdravotní důsledky těchto příhod jsou neznámé. Kombinovaná léčba antiretrovirotiky může rovněž vést ke zvýšení hladin kyseliny mléčné a cukru v krvi, hyperlipidémii (zvýšení hladin tuku v krevní plazmě) a rezistenci na inzulin.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK AGENERASE UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v dobře uzavřeném vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkem.

Přípravek Agenerase nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Agenerase obsahuje

Léčivou látkou je amprenavir.

Jedna měkká tobolka obsahuje 50 mg amprenaviru.

Náplň tobolky obsahuje tyto pomocné látky, jako tokoferol 1000 (TPGS), makrogol 400 (polyethylenglykol 400) a propylenglykol. V plášti tobolky jsou obsaženy pomocné látky, jako želatina, glycerol, roztok sorbitolu a sorbitanů, oxid titaničitý a červený potiskový inkoust.

Jak přípravek Agenerase vypadá a co obsahuje toto balení

Agenerase 50 mg měkké tobolky se dodávají v balení s jednou lahvičkou z umělé hmoty, obsahující 480 měkkých tobolek. Tyto měkké tobolky jsou oválné, neprůhledné, téměř bílé nebo krémové barvy, potištěné označením GX CC1.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Výrobce

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Velká Británie

Držitel rozhodnutí o registraci

Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
ninfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

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

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

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

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208
www.gsk.ro

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 49 10 33 11
recepacia.sk@gsk.com

Italia

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

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

Sverige

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

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Datum poslední revize textu

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE

Agenerase 150 mg měkké tobolky

Amprenavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohlo by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Agenerase a k čemu se užívá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Agenerase užívat
3. Jak se přípravek Agenerase užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Agenerase uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK AGENERASE A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Agenerase patří do skupiny léčiv, která se nazývají inhibitory proteázy. Jsou to léčiva, která se používají k léčbě nákazy virem lidské imunodeficiency (HIV).

Agenerase se užívá u dětí ve věku od 4 roků a dospělých infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV-1), kteří již byli léčeni inhibitorem proteázy. Agenerase je předepisována k podávání v kombinaci s jinými antiretrovirovými. Váš lékař doporučí, aby Agenerase tobolky byly užívány s nízkou dávkou ritonaviru ke zvýšení jejich účinnosti. Volba Agenerase bude založena na testech virové rezistence a na posouzení Vaší předchozí léčby.

Přínos amprenaviru podporovaného ritonavirem nebyl prokázán u pacientů doposud neléčených PI. (inhibitory proteázy).

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK AGENERASE UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Agenerase

- jste-li alergický/á (přecitlivělý/á) na amprenavir nebo na kteroukoli další složku přípravku Agenerase.

- jestliže máte těžké poškození funkce jater (viz „Zvláštní opatření při použití přípravku Agenerase“)
- užíváte-li souběžně některý z těchto léků:
 - astemizol nebo terfenadin (běžně užívány k léčbě alergických příznaků – tato léčiva mohou být dostupná i bez lékařského předpisu)
 - pimozid (užívaný k léčbě schizofrenie)
 - cisaprid (užívaný k úlevě od určitých žaludečních obtíží)
 - námelové deriváty (užívané k léčbě bolesti hlavy)
 - rifampicin (užívaný k léčbě tuberkulózy)
 - amiodaron, chinidin (užívané k léčbě nepravidelné srdeční činnosti)
 - flekainid a propafenon (srdeční léky)

- triazolam a perorální (užívaný ústy) midazolam (užívaný k pomoci navození spánku a/nebo ke zmírnění úzkosti)
- bepridil (užívaný k léčbě vysokého krevního tlaku)
- jestliže užíváte souběžně jakýkoliv z přípravků obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), musíte jeho užívání ukončit, protože mohou ovlivnit normální účinek přípravku Agenerase (viz Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky).

Máte-li kterékoliv z uvedených onemocnění, nebo užíváte-li některé z výše uvedených léčiv, informujte o tom svého lékaře.

Zvláštní opatrnost při použití přípravku Agenerase je zapotřebí

Bude nutné, abyste přípravek Agenerase užívali každý den. Tento přípravek pomáhá zvládat Váš stav, ale infekci HIV nevyлéčí. I nadále se u Vás mohou vyvinout jiné infekce a další onemocnění přidružené se k onemocnění HIV. Měli byste proto být v pravidelném styku se svým lékařem. Nepřerušujte užívání přípravku dříve, než si o tom promluvíte se svým lékařem.

Doporučí-li Váš lékař užívání Agenerase tobolek společně s nízkými dávkami ritonaviru k podpoře její aktivity, pak se prosím ujistěte, že jste před započatím léčby pečlivě přečetli příbalovou informaci pro ritonavir.

V současné době jsou nedostatečné informace týkající se podávání přípravku Agenerase dětem mladším čtyř let. Rovněž jsou nedostatečné informace týkající se podávání Agenerase tobolek podporované ritonavirem dětem ve věku od 4 do 12 let nebo pacientům, jejichž hmotnost je nižší 50 kg.

Agenerase může ovlivňovat účinky jiných léčiv, která souběžně užíváte, proto je důležité, abyste si předtím, než začnete přípravek užívat, přečetl(a) níže uvedený oddíl Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky.

O každém svém jiném onemocnění, ať už nynějším nebo minulém, byste měli informovat svého lékaře.

- Prosím, trpíte-li onemocněním jater, řekněte to svému lékaři. Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C a léčení kombinovanými antiretroviroty mají zvýšené riziko výskytu těžkých a potenciálně smrtících jaterních nežádoucích příhod, a proto mohou potřebovat vyšetření krve z důvodu sledování jaterních funkcí.
- Užití Agenerase společně s ritonavirem nebylo zkoumáno u pacientů s poruchou funkce jater. Trpíte-li těžkým poškozením funkce jater, nesmíte tuto kombinaci užívat.
- Agenerase tobolky (bez podporujícího účinku ritonaviru) byly zkoumány u pacientů s jaterním poškozením. Trpíte-li onemocněním jater a Váš lékař se rozhodne podat Vám Agenerase tobolky samotné (tj. bez ritonaviru), dávka Agenerase by měla být upravena.
- U pacientů s hemofilií bylo při užívání inhibitorů proteázy hlášeno zvýšené krvácení. Příčina tohoto jevu není známa. Trpíte-li hemofilií, budete možná ke zvládnutí krvácení potřebovat doplňkové množství faktoru VIII.
- U pacientů, kterým se podává kombinovaná léčba antiretroviroty, může dojít ke změně ukládání, hromadění nebo poklesu tělesného tuku. Pozorujete-li změnu ukládání tělesného tuku, informujte o tom Vašeho lékaře.
- U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stadiu, kteří dříve prodělali oportunní infekci, se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu umožňující zdolávat infekce, které mohou být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Všimnete-li si jakýchkoli příznaků infekce, informujte, prosím, ihned svého lékaře.
- Máte-li jakékoli jiné zdravotní obtíže, promluvte si o nich se svým lékařem.

Kostní poruchy

U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti

krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolen a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

Neprokázano se, že by léčba přípravkem Agenerase snižovala nebezpečí přenosu nákazy HIV na jiné osoby pohlavním stykem nebo krevní cestou. Musíte pokračovat v příslušných bezpečnostních opatřeních, která tomu mají zabránit.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Než začnete užívat přípravek Agenerase, prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to **velmi důležité**, protože užívání určitých typů léků ve stejnou dobu s přípravkem Agenerase může zesílit nebo zeslabit účinek léciv. To někdy může vést k závažným zdravotním stavům.

Existují některá léciva, která **nesmíte užívat** spolu s přípravkem Agenerase (prosím, viz bod „Neužívejte přípravek Agenerase“, pro další informace).

Přípravek Agenerase může interagovat s některými jinými lécivy. Užívání následujících léciv souběžně s přípravkem Agenerase je možné pouze na výslovné doporučení lékaře: anestetika (např. lidokain), antibiotika (např. rifabutin, klarithromycin, dapson a erythromycin), protiplísňová léciva (např. ketokonazol, itraconazol), antimalarika (např. halofantin), protikřečová léciva (např. karbamazepin, fenytoin a fenobarbital), blokátory vápníkových kanálů (např. amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin a verapamil), léciva snižující hladiny cholesterolu (např. atorvastatin, lovastatin a simvastatin), léciva pro léčbu erektilní dysfunkce (např. sildenafil a vardenafil), nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (např. delavirdin, efavirenz a nevirapin), opioidy (např. methadon), hormony jako estrogeny a gestageny (např. hormonální antikonceptiva, perorální), některé glukokortikoidy (např. flutikason-propionát a budesonid), tricyklické antidepresiva (např. desipramin a nortriptylin), sedativa (např. midazolam podávaný injekčně), paroxetin a další léciva (např. klopazín a loratadin).

Užíváte-li ve stejnou dobu s přípravkem Agenerase určitá léciva, která mohou způsobovat závažné nežádoucí účinky, např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, lidokain, cyklosporin, takrolimus, rapamycin, tricyklická antidepresiva a warfarin, můžete na doporučení lékaře podstoupit další laboratorní vyšetření krve, aby se na co nejmenší míru snížilo potenciální nebezpečí.

Jste-li žena užívající perorální kontraceptiva, doporučuje se, abyste při užívání přípravku Agenerase používala k zabránění početí náhradní metodu (např. kondom). Současné užívání Agenerase a antikoncepčních pilulek může mít za následek sníženou terapeutickou účinnost přípravku Agenerase.

Užívání přípravku Agenerase s jídlem a pitím

Agenerase tobolky s mají polykat celé a zapít vodou nebo jiným nápojem. Přípravek se může užívat s jídlem nebo nalačno.

Těhotenství a kojení

Jste-li těhotná, nebo plánujete zanedlouho otěhotnět, informujte o tom svého lékaře. Bezpečnost použití přípravku Agenerase v období těhotenství není doložena. Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Doporučuje se, abyste při užívání přípravku Agenerase nekojila. Doporučuje se, aby ženy HIV-pozitivní své dítě nekojily, aby se zabránilo přenosu HIV na dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Studie, jež by zkoumaly vliv Agenerase na způsobilost k řízení vozidel nebo k obsluze strojů, nebyly provedeny. Vyvolává-li u Vás přípravek Agenerase závratě, neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje,

Důležité informace o některých složkách přípravku Agenerase

Tyto tablety obsahují glycerol, který ve vysokých dávkách může mít nežádoucí účinky. Glycerol může způsobit bolest hlavy, žaludeční nevolnost a průjem.

Tablety rovněž obsahují sorbitol. Byl jste-li informován svým lékařem, že nesnášíte některý z cukrů, než začnete užívat tento přípravek, informujte o tom lékaře.

Protože Agenerase tablety obsahuje vitamin E, neměli byste současně užívat ještě další přípravky obsahující vitamín E.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK AGENERASE UŽÍVÁ

Přípravek Agenerase užívejte vždy přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Musíte-li kvůli trávicím obtížím užívat antacidum nebo užíváte-li nějaký léčivý přípravek, jehož součástí je antacidum (např. didanosin), měl(a) byste ho užít nejméně hodinu před nebo nejméně hodinu po užití přípravku Agenerase, protože jinak by se mohla snížit účinnost přípravku Agenerase.

- Agenerase tablety se polykají vcelku a zapíjejí se vodou nebo jiným nápojem. Lze je užívat s jídlem i nalačno.
- *Dospělí a dospívající (12 let a starší) (s tělesnou hmotností větší než 50 kg):* obvyklá dávka Agenerase tabletek je 600 mg dvakrát denně s ritonavirem 100 mg dvakrát denně v kombinaci s dalšími antiretroviroty. Rozhodne-li Vás lékař, že podávání ritonaviru je pro Vás nevhodné, budete potřebovat zvýšit dávkování Agenerase (1200 mg dvakrát denně).
- *Děti (4 do 12 let) a pacienti s tělesnou hmotností menší než 50 kg:* dávku určí Vás lékař podle Vaší tělesné hmotnosti. Obvyklá dávka tabletek Agenerase je 20 mg na kilogram tělesné hmotnosti dvakrát denně. Neměl(a) byste užívat více než 2400 mg denně.

V některých případech, když se současně s přípravkem Agenerase užívají určitá jiná léčiva, může Vám Vás lékař dávku přípravku Agenerase upravit jinak.

Pro získání plného přínosu léčby přípravkem Agenerase je velmi důležité, abyste užíval(a) úplnou denní dávku předepsanou Vám Vaším lékařem.

Pro děti nebo pro dospělé, kteří nejsou schopni polykat tablety, je k dispozici přípravek Agenerase perorální roztok.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Agenerase, než jste měl(a)

Užil(a)-li jste větší než předepsané množství přípravku Agenerase, měl(a) byste se neprodleně obrátit pro radu na svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Agenerase

Pokud zapomenete užít jednotlivou dávku přípravku Agenerase, užijte ji, jakmile si vzpomenete, a potom pokračujte v původním sledu užívání. Neužívejte dvojnásobnou dávku abyste doplnili zapomenutou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Agenerase

Užívání přípravku Agenerase nesmíte přerušit bez konzultace se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Agenerase nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při léčbě infekce virem HIV nelze vždy říci, zda některé vyskytnuvší se nežádoucí účinky jsou způsobeny přípravkem Agenerase, nebo jinými současně užívanými léčivy, nebo vlastním onemocněním HIV. Proto je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře o jakýchkoli změnách svého zdravotního stavu.

Velmi časté nežádoucí účinky (které se mohou vyskytnout u více než 10 ze 100 léčených pacientů)

- Bolest hlavy, únava
- Průjem, nevolnost, zvracení, plynatost
- Kožní vyrážka (červená, vystouplá nebo svědivá) – občas se může vyskytnout těžká kožní vyrážka, v takovém případě byste musel(a) přestat užívat tento přípravek
- Zvýšení hladin *cholesterolu* (druh krevních tuků) v krvi. Před zahájením léčby a v průběhu léčby přípravkem Agenerase Vám Váš lékař bude pravidelně kontrolovat hladiny tuku v krvi.
-

Časté nežádoucí účinky (které se mohou vyskytnout u 1 až 10 ze 100 léčených pacientů)

- Zvýšení triglyceridů (druh krevního tuku), změna tvaru těla způsobeném změnami v rozmístění tělesného tuku
- Poruchy nálad, depresivní poruchy, poruchy spánku, nechutenství
- Mravenčení nebo snížená citlivost v oblasti rtů a úst, nekontrolované pohyby
- Bolest břicha, diskomfort nebo dyspeptické příznaky, řídké stolice
- Zvýšené hladiny enzymů produkovaných játry, které se nazývají transaminázy, zvýšené hladiny enzymů produkovaných slinivkou břišní, které se nazývají amylázy

Méně časté nežádoucí účinky (které se mohou vyskytnout u méně než 1 ze 100 léčených pacientů)

- Zvýšení hladin cukru (druh krevního tuku) v krvi. Před zahájením léčby a v průběhu léčby přípravkem Agenerase Vám Váš lékař bude pravidelně kontrolovat hladiny cukru v krvi.
- Zvýšení hladin látky v krvi, která se nazývá bilirubin

Vzácné nežádoucí účinky (které se mohou vyskytnout u 1 z 1000 léčených pacientů)

- Těžké nebo život ohrožující kožní vyrážka (Stevensonův-Johnsonův syndrom)
- Otok tváře, rtů a jazyka (angioedém)

Jiné nežádoucí účinky

U pacientů s vrozenou zvýšenou krvácivostí (hemofilií typu A nebo B) bylo při užívání inhibitorů proteázy hlášeno zvýšené krvácení. Pozorujete-li tyto nežádoucí účinky, neprodleně se poraďte se svým lékařem.

Při antiretrovirové léčbě zejména zahrnující inhibitory proteázy a nukleosidové analogy byly hlášeny svalové bolesti, ztuhlost a únava svalů. Vzácně se vyskytly těžké svalové poruchy (rhabdomyolýza).

Kombinace antiretrovirové terapie může vést ke změnám tělesných tvarů způsobených změnami v rozmístění tělesného tuku. Takové změny se mohou projevit jako úbytek tuku na dolních a horních

končetinách a obličeji, zvýšené ukládání tuku v oblasti břicha a vnitřních orgánů, zvětšení prsů a vytvoření tukového hrbu na zadní straně šije („buvolí hrb“). Příčina a dlouhodobé zdravotní důsledky těchto příhod jsou neznámí. Kombinovaná léčba antiretrovirotiky může rovněž vést ke zvýšení hladin kyseliny mléčné a cukru v krvi, hyperlipidémii (zvýšení hladin tuku v krevní plazmě) a rezistenci na inzulin.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK AGENERASE UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v dobře uzavřeném vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkem.

Přípravek Agenerase nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Agenerase obsahuje

Léčivou látkou je amprenavir.

Jedna měkká tobolka obsahuje 150 mg amprenaviru.

Náplň tobolky obsahuje tyto pomocné látky, jako tokoferolan 1000 (TPGS), makrogol 400 (polyethylenglykol 400) a propylenglykol. V plášti tobolky jsou obsaženy pomocné látky, jako želatina, glycerol, roztok sorbitolu a sorbitanů, oxid titaničitý a červený potiskový inkoust.

Jak přípravek Agenerase vypadá a co obsahuje toto balení

Agenerase 150 mg měkké tobolky se dodávají v balení s jednou lahvičkou z umělé hmoty, obsahující 240 měkkých tobolek. Tyto měkké tobolky jsou oválné, neprůhledné, téměř bílé nebo krémové barvy, potištěné označením GX CC2.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Výrobce

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Velká Británie

Držitel rozhodnutí o registraci

Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
ninfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

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

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208
www.gsk.ro

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.

Sími: + 354 530 3700

Tel: + 421 (0)2 49 10 33 11
recepia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Datum poslední revize textu

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE

Agenerase 150 mg měkké tobolky

Amprenavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohlo by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Agenerase a k čemu se užívá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Agenerase užívat
3. Jak se přípravek Agenerase užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Agenerase uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK AGENERASE A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Agenerase patří do skupiny léčiv, která se nazývají inhibitory proteázy. Jsou to léčiva, která se používají k léčení nákazy virem lidské imunodeficiency (HIV).

Agenerase se užívá u dětí ve věku od 4 roků a dospělých infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV-1), kteří již byli léčeni inhibitorem proteázy. Agenerase je předepisována k podávání v kombinaci s jinými antiretrovirovými. Váš lékař doporučí, aby Agenerase tobolky byly užívány s nízkou dávkou ritonaviru ke zvýšení jejich účinnosti. Volba Agenerase bude založena na testech virové rezistence a na posouzení Vaší předchozí léčby.

Přínos amprenaviru podporovaného ritonavirem nebyl prokázán u pacientů doposud neléčených PI. (inhibitory proteázy).

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK AGENERASE UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Agenerase

- jste-li alergický/á (přecitlivělý/á) na amprenavir nebo na kteroukoli další složku přípravku Agenerase.

- jestliže máte těžké poškození funkce jater (viz „Zvláštní opatření při použití přípravku Agenerase“)
- užíváte-li souběžně některý z těchto léků:
 - astemizol nebo terfenadin (běžně užívány k léčbě alergických příznaků – tato léčiva mohou být dostupná i bez lékařského předpisu)
 - pimozid (užívaný k léčení schizofrenie)
 - cisaprid (užívaný k úlevě od určitých žaludečních obtíží)
 - námelové deriváty (užívané k léčbě bolestí hlavy)
 - rifampicin (užívaný k léčbě tuberkulózy)
 - amiodaron, chinidin (užívané k léčbě nepravidelné srdeční činnosti)
 - flekainid a propafenon (srdeční léky)

- triazolam a perorální (užívaný ústy) midazolam (užívaný k pomoci navození spánku a/nebo ke zmírnění úzkosti)
 - bepridil (užívaný k léčbě vysokého krevního tlaku)
- jestliže užíváte souběžně jakýkoliv z přípravků obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), musíte jeho užívání ukončit, protože mohou ovlivnit normální účinek přípravku Agenerase (viz Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky).

Máte-li kterékoliv z uvedených onemocnění, nebo užíváte-li některé z výše uvedených léčiv, informujte o tom svého lékaře.

Zvláštní opatrnost při použití přípravku Agenerase je zapotřebí

Bude nutné, abyste přípravek Agenerase užívali každý den. Tento přípravek pomáhá zvládat váš stav, ale infekci HIV nevyлéčí. I nadále se u vás mohou vyvinout jiné infekce a další onemocnění přidružující se k onemocnění HIV. Měli byste proto být v pravidelném styku se svým lékařem. Nepřerušujte užívání přípravku dříve, než si o tom promluvíte se svým lékařem.

Doporučí-li Váš lékař užívání Agenerase tobolek společně s nízkými dávkami ritonaviru k podpoře její aktivity, pak se prosím ujistěte, že jste před započatím léčby pečlivě přečetli příbalovou informaci pro ritonavir.

V současné době jsou nedostatečné informace týkající se podávání přípravku Agenerase dětem mladším čtyř let. Rovněž jsou nedostatečné informace týkající se podávání Agenerase tobolek podporované ritonavirem dětem ve věku od 4 do 12 let nebo pacientům, jejichž hmotnost je nižší 50 kg.

Agenerase může ovlivňovat účinky jiných léčiv, která souběžně užíváte, proto je důležité, abyste si předtím, než začnete přípravek užívat, přečetl(a) níže uvedený oddíl Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky.

O každém svém jiném onemocnění, ať už nynějším nebo minulém, byste měli informovat svého lékaře.

- Prosím, trpíte-li onemocněním jater, řekněte to svému lékaři. Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C a léčení kombinovanými antiretroviroty mají zvýšené riziko výskytu těžkých a potenciálně smrtících jaterních nežádoucích příhod, a proto mohou potřebovat vyšetření krve z důvodu sledování jaterních funkcí.
- Užití Agenerase společně s ritonavirem nebylo zkoumáno u pacientů s poruchou funkce jater. Trpíte-li těžkým poškozením funkce jater, nesmíte tuto kombinaci užívat.
- Agenerase tobolek (bez podporujícího účinku ritonaviru) byly zkoumány u pacientů s jaterním poškozením. Trpíte-li onemocněním jater a Váš lékař se rozhodne podat Vám Agenerase tobolek samostatně (tj. bez ritonaviru), dávka Agenerase by měla být upravena.
- U pacientů s hemofilií bylo při užívání inhibitorů proteázy hlášeno zvýšené krvácení. Příčina tohoto jevu není známa. Trpíte-li hemofilií, budete možná ke zvládnutí krvácení potřebovat doplňkové množství faktoru VIII.
- U pacientů, kterým se podává kombinovaná léčba antiretroviroty, může dojít ke změně ukládání, hromadění nebo poklesu tělesného tuku. Pozorujete-li změnu ukládání tělesného tuku, informujte o tom Vašeho lékaře.
- U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stadiu, kteří dříve prodělali oportunní infekci, se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu umožňující zdolávat infekce, které mohou být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Všimnete-li si jakýchkoli příznaků infekce, informujte, prosím, ihned svého lékaře.
- Máte-li jakékoli jiné zdravotní obtíže, promluvte si o nich se svým lékařem.

Kostní poruchy

U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáň způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu,

závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolen a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

Neprokázano se, že by léčba přípravkem Agenerase snižovala nebezpečí přenosu nákazy HIV na jiné osoby pohlavním stykem nebo krevní cestou. Musíte pokračovat v příslušných bezpečnostních opatřeních, která tomu mají zabránit.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Než začnete užívat přípravek Agenerase, prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to **velmi důležité**, protože užívání určitých typů léků ve stejnou dobu s přípravkem Agenerase může zesílit nebo zeslabit účinek léciv. To někdy může vést k závažným zdravotním stavům.

Existují některá léciva, která **nesmíte užívat** spolu s přípravkem Agenerase (prosím, viz bod „Neužívejte přípravek Agenerase“, pro další informace).

Přípravek Agenerase může interagovat s některými jinými lécivy. Užívání následujících léciv souběžně s přípravkem Agenerase je možné pouze na výslovné doporučení lékaře: anestetika (např. lidokain), antibiotika (např. rifabutin, klarithromycin, dapson a erythromycin), protiplísňová léciva (např. ketokonazol, itraconazol), antimalarika (např. halofantin), protikřečová léciva (např. karbamazepin, fenytoin a fenobarbital), blokátory vápníkových kanálů (např. amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin a verapamil), léciva snižující hladiny cholesterolu (např. atorvastatin, lovastatin a simvastatin), léciva pro léčbu erektilní dysfunkce (např. sildenafil a vardenafil), nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (např. delavirdin, efavirenz a nevirapin), opioidy (např. methadon), hormony jako estrogeny a gestageny (např. hormonální antikonceptiva, perorální), některé glukokortikoidy (např. flutikason-propionát a budesonid), tricyklické antidepresiva (např. desipramin a nortriptylin), sedativa (např. midazolam podávaný injekčně), paroxetin a další léciva (např. klopazín a loratadin).

Užíváte-li ve stejnou dobu s přípravkem Agenerase určitá léciva, která mohou způsobovat závažné nežádoucí účinky, např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, lidokain, cyklosporin, takrolimus, rapamycin, tricyklická antidepresiva a warfarin, můžete na doporučení lékaře podstoupit další laboratorní vyšetření krve, aby se na co nejmenší míru snížilo potenciální nebezpečí.

Jste-li žena užívající perorální kontraceptiva, doporučuje se, abyste při užívání přípravku Agenerase používala k zabránění početí náhradní metodu (např. kondom). Současné užívání Agenerase a antikoncepčních pilulek může mít za následek sníženou terapeutickou účinnost přípravku Agenerase.

Užívání přípravku Agenerase s jídlem a pitím

Agenerase tobolky s mají polykat celé a zapít vodou nebo jiným nápojem. Přípravek se může užívat s jídlem nebo nalačno.

Těhotenství a kojení

Jste-li těhotná, nebo plánujete zanedlouho otěhotnět, informujte o tom svého lékaře. Bezpečnost použití přípravku Agenerase v období těhotenství není doložena. Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Doporučuje se, abyste při užívání přípravku Agenerase nekojila. Doporučuje se, aby ženy HIV- pozitivní své dítě nekojily, aby se zabránilo přenosu HIV na dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Studie, jež by zkoumaly vliv Agenerase na způsobilost k řízení vozidel nebo k obsluze strojů, nebyly provedeny. Vyvolává-li u Vás přípravek Agenerase závratě, neřid'te dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje,

Důležité informace o některých složkách přípravku Agenerase

Tyto tablety obsahují glycerol, který ve vysokých dávkách může mít nežádoucí účinky. Glycerol může způsobit bolest hlavy, žaludeční nevolnost a průjem.

Tablety rovněž obsahují sorbitol. Byl jste-li informován svým lékařem, že nesnášíte některý z cukrů, než začnete užívat tento přípravek, informujte o tom lékaře.

Protože Agenerase tablety obsahuje vitamin E, neměli byste současně užívat ještě další přípravky obsahující vitamín E.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK AGENERASE UŽÍVÁ

Přípravek Agenerase užívejte vždy přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Musíte-li kvůli trávicím obtížím užívat antacidum nebo užíváte-li nějaký léčivý přípravek, jehož součástí je antacidum (např. didanosin), měl(a) byste ho užít nejméně hodinu před nebo nejméně hodinu po užití přípravku Agenerase, protože jinak by se mohla snížit účinnost přípravku Agenerase.

- Agenerase tablety se polykají vcelku a zapíjejí se vodou nebo jiným nápojem. Lze je užívat s jídlem i nalačno.
- *Dospělí a dospívající (12 let a starší) (s tělesnou hmotností větší než 50 kg):* obvyklá dávka Agenerase tabletek je 600 mg dvakrát denně, s ritonavirem 100 mg dvakrát denně v kombinaci s dalšími antiretrovirovými. Rozhodne-li Váš lékař, že podávání ritonaviru je pro Vás nevhodné, budete potřebovat zvýšit dávkování Agenerase (1200 mg dvakrát denně).
- *Děti (4 do 12 let) a pacienti s tělesnou hmotností menší než 50 kg:* dávku určí váš lékař podle vaší tělesné hmotnosti. Obvyklá dávka tabletek Agenerase je 20 mg na kilogram tělesné hmotnosti dvakrát denně. Neměl(a) byste užívat více než 2400 mg denně.

V některých případech, když se současně s přípravkem Agenerase užívají určitá jiná léčiva, může vám váš lékař dávku přípravku Agenerase upravit jinak.

Pro získání plného přínosu léčby přípravkem Agenerase je velmi důležité, abyste užíval(a) úplnou denní dávku předepsanou vám vaším lékařem.

Pro děti nebo pro dospělé, kteří nejsou schopni polykat tablety, je k dispozici přípravek Agenerase perorální roztok.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Agenerase, než jste měl(a)

Užil(a)-li jste větší než předepsané množství přípravku Agenerase, měl(a) byste se neprodleně obrátit pro radu na svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Agenerase

Pokud zapomenete užít jednotlivou dávku přípravku Agenerase, užijte ji, jakmile si vzpomenete, a potom pokračujte v původním sledu užívání. Neužívejte dvojnásobnou dávku abyste doplnili zapomenutou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Agenerase

Užívání přípravku Agenerase nesmíte přerušit bez konzultace se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Agenerase nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při léčbě infekce virem HIV nelze vždy říci, zda některé vyskytnuvší se nežádoucí účinky jsou způsobeny přípravkem Agenerase, nebo jinými současně užívanými léčivy, nebo vlastním onemocněním HIV. Proto je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře o jakýchkoli změnách svého zdravotního stavu.

Velmi časté nežádoucí účinky (které se mohou vyskytnout u více než 10 ze 100 léčených pacientů)

- Bolest hlavy, únava
- Průjem, nevolnost, zvracení, plynatost
- Kožní vyrážka (červená, vystouplá nebo svědivá) – občas se může vyskytnout těžká kožní vyrážka, v takovém případě byste musel(a) přestat užívat tento přípravek
- Zvýšení hladin *cholesterolu* (druh krevních tuků) v krvi. Před zahájením léčby a v průběhu léčby přípravkem Agenerase Vám Váš lékař bude pravidelně kontrolovat hladiny tuku v krvi.

Časté nežádoucí účinky (které se mohou vyskytnout u 1 až 10 ze 100 léčených pacientů)

- Zvýšení triglyceridů (druh krevního tuku), změna tvaru těla způsobeném změnami v rozmístění tělesného tuku
- Poruchy nálad, depresivní poruchy, poruchy spánku, nechutenství
- Mravenčení nebo snížená citlivost v oblasti rtů a úst, nekontrolované pohyby
- Bolest břicha, diskomfort nebo dyspeptické příznaky, řídké stolice
- Zvýšené hladiny enzymů produkovaných játry, které se nazývají transaminázy, zvýšené hladiny enzymů produkovaných slinivkou břišní, které se nazývají amylázy

Méně časté nežádoucí účinky (které se mohou vyskytnout u méně než 1 ze 100 léčených pacientů)

- Zvýšení hladin cukru (druh krevního tuku) v krvi. Před zahájením léčby a v průběhu léčby přípravkem Agenerase Vám Váš lékař bude pravidelně kontrolovat hladiny cukru v krvi.
-
- Zvýšení hladin látky v krvi, která se nazývá bilirubin

Vzácné nežádoucí účinky (které se mohou vyskytnout u 1 z 1000 léčených pacientů)

- Těžké nebo život ohrožující kožní vyrážka (Stevensonův-Johnsonův syndrom)
- Otok tváře, rtů a jazyka (angioedém)

Jiné nežádoucí účinky

U pacientů s vrozenou zvýšenou krvácivostí (hemofilií typu A nebo B) bylo při užívání inhibitorů proteázy hlášeno zvýšené krvácení. Pozorujete-li tyto nežádoucí účinky, neprodleně se poraďte se svým lékařem.

Při antiretrovirové léčbě zejména zahrnující inhibitory proteázy a nukleosidové analogy byly hlášeny svalové bolesti, ztuhlost a únava svalů. Vzácně se vyskytly těžké svalové poruchy (rhabdomyolýza).

Kombinace antiretrovirové terapie může vést ke změnám tělesných tvarů způsobených změnami v rozmístění tělesného tuku. Takové změny se mohou projevit jako úbytek tuku na dolních a horních končetinách a obličejí, zvýšené ukládání tuku v oblasti břicha a vnitřních orgánů, zvětšení prsů a vytvoření tukového hrbu na zadní straně šíje („buvolí hrb“). Příčina a dlouhodobé zdravotní důsledky těchto příhod jsou neznámí. Kombinovaná léčba antiretrovirotiky může rovněž vést ke zvýšení hladin

kyseliny mléčné a cukru v krvi, hyperlipidémii (zvýšení hladin tuku v krevní plazmě) a rezistenci na inzulin.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK AGENERASE UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v dobře uzavřeném vnitřním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkem.

Přípravek Agenerase nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce. Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Agenerase obsahuje

Léčivou látkou je amprenavir.

Jedna měkká tobolka obsahuje 150 mg amprenaviru.

Náplň tobolky obsahuje tyto pomocné látky, jako tokofersolan 1000 (TPGS), makrogol 400 (polyethylenglykol 400) a propylenglykol. V plášti tobolky jsou obsaženy pomocné látky, jako želatina, glycerol, roztok sorbitolu a sorbitanů, oxid titaničitý a červený potiskový inkoust.

Jak přípravek Agenerase vypadá a co obsahuje toto balení

Agenerase 150 mg měkké tobolky se dodávají v balení po dvou lahvičkách z umělé hmoty, každá obsahující 240 měkkých tobolek. Tyto měkké tobolky jsou oválné, neprůhledné, téměř bílé nebo krémové barvy, potištěné označením GX CC2.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Výrobce
Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Velká Británie

Držitel rozhodnutí o registraci

Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien

Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
ninfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

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

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208
www.gsk.ro

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 49 10 33 11
recepacia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 7312687

lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel: + 370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

Datum poslední revize textu

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE

Agenerase 15 mg/ml perorální roztok

Amprenavirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohlo by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek Agenerase a k čemu se užívá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Agenerase užívat
3. Jak se přípravek Agenerase užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Agenerase uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK AGENERASE A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Agenerase patří do skupiny léčiv, která se nazývají inhibitory proteázy. Jsou to léčiva, která se používají k léčení nákazy virem lidské imunodeficiency (HIV).

Agenerase se užívá u dětí ve věku od 4 roků a dospělých infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV-1), kteří již byli léčeni inhibitorem proteázy. Agenerase je předepisována k podávání v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky. Volba Agenerase bude založena na testech virové rezistence a na posouzení předchozí léčby Vaším lékařem.

Přínos potencionálního perorálního roztoku Agenerase s ritonavirem není prokázán ani u pacientů dosud neléčených PI, ani u pacientů již léčených PI.

Jakmile jste schopen(á) polykat tobolky, měl(a) byste přejít na užívání přípravku Agenerase měkké tobolky.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK AGENERASE UŽÍVAT

Neužívejte přípravek Agenerase

- jste-li alergický/á (přecitlivělý/á) na amprenavir nebo na kteroukoli další složku přípravku Agenerase.

- jestliže máte těžké poškození funkce jater (viz „Zvláštní opatření při použití přípravku Agenerase“)
- užíváte-li souběžně některý z těchto léků:
 - astemizol nebo terfenadin (běžně užívány k léčbě alergických příznaků – tato léčiva mohou být dostupná i bez lékařského předpisu)
 - pimozid (užívaný k léčení schizofrenie)
 - cisaprid (užívaný k úlevě od určitých žaludečních obtíží)
 - námelové deriváty (užívané k léčbě bolestí hlavy)
 - rifampicin (užívaný k léčbě tuberkulózy)
 - amiodaron, chinidin (užívané k léčbě nepravidelné srdeční činnosti)

- flekainid a propafenon (srdeční léky)
 - triazolam a perorální (užívaný ústy) midazolam (užívaný k pomoci navození spánku a/nebo ke zmírnění úzkosti)
 - bepridil (užívaný k léčbě vysokého krevního tlaku)
- jestliže užíváte souběžně jakýkoliv z přípravků obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), musíte jeho užívání ukončit, protože mohou ovlivnit normální účinek přípravku Agenerase (viz Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky).

Vzhledem k nebezpečí projevů otravy, které je dáno vysokým obsahem pomocné látky propylenglykolu, nesmějí Agenerase perorální roztok užívat děti mladší než 4 roky, těhotné ženy, pacienti s jaterním poškozením nebo selháním, pacienti s ledvinným selháním a pacienti léčení disulfiramem nebo metronidazolem nebo přípravky obsahujícími alkohol (např. perorální roztok s ritonavirem) nebo další propylenglykol. (viz též bod Zvláštní opatrnost při použití přípravku Agenerase je zapotřebí).

Máte-li kterékoliv z uvedených onemocnění, nebo užíváte-li některé z výše uvedených léčiv, informujte o tom svého lékaře.

Zvláštní opatrnost při použití přípravku Agenerase je zapotřebí

Bude nutné, abyste přípravek Agenerase užívali každý den. Tento přípravek pomáhá zvládat váš stav, ale infekci HIV nevyléčí. I nadále se u vás mohou vyvinout jiné infekce a další onemocnění přidružující se k onemocnění HIV. Měli byste proto být v pravidelném styku se svým lékařem. Nepřerušujte užívání přípravku dříve, než si o tom promluvíte se svým lékařem. Neexistuje doporučené dávkování přípravku Agenerase perorální roztok s nízkou dávkou ritonaviru (normálně je užíván jako podpora s Agenerase tobolky). Těto kombinaci je nutno se vyhnout..

Agenerase může ovlivňovat účinky jiných léčiv, která souběžně užíváte, je proto důležité, abyste si předtím, než začnete užívat tento přípravek, přečetli níže uvedený oddíl „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“.

Vzhledem k možným nežádoucím účinkům souvisejícím s výskytem propylenglykolu v perorálním roztoku, Agenerase perorální roztok se má používat se zvláštní opatrností, máte-li omezenou aktivitu jaterních enzymů, poruchu činnosti ledvin nebo vrozeně nižší schopnosti odbourávat alkohol (např. u osob asijského původu).

Ze stejného důvodu nesmíte při užívání Agenerase perorální roztok současně užívat disulfiram ani jiná léčiva, která snižují odbourávání alkoholu (např. metronidazol), ani přípravky obsahující alkohol (např. perorální roztok ritonaviru) nebo další množství propylenglykolu (viz též bod Neužívejte Agenerase).

Váš lékař Vás může sledovat se zaměřením na nežádoucí reakce, které by mohly souviset s obsahem propylenglykolu v přípravku Agenerase perorální roztok, obzvláště máte-li onemocnění ledvin nebo jater. Za určitých okolností by mohlo být nutné znovu zvážit, zda má léčba přípravkem Agenerase perorální roztok pokračovat.

Jakmile budete schopni polykat přípravek Agenerase tobolky, měli byste přestat užívat Agenerase perorální roztok.

O každém svém jiném onemocnění, ať už nynějším nebo minulém, byste měli informovat svého lékaře.

- Jestliže trpíte onemocněním jater, poraďte se svým lékařem.
- Agenerase perorální roztok byste neměli užívat, trpíte-li nějakým onemocněním jater.
- Prosím, trpíte-li onemocněním jater, řekněte to svému lékaři. Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C a léčení kombinovanými antiretroviroty mají zvýšené riziko výskytu těžkých a

- potenciálně smrtících jaterních nežádoucích příhod, a proto mohou potřebovat vyšetření krve pro kontrolu jaterních funkcí.
- U pacientů s hemofilií bylo při užívání inhibitorů proteázy hlášeno zvýšené krvácení. Příčina tohoto jevu není známa. Trpíte-li hemofilií, budete možná ke zvládnutí krvácení potřebovat doplňkové množství faktoru VIII.
 - U pacientů, kterým se podává kombinovaná léčba antiretrovirotiky, může dojít ke změně ukládání, hromadění nebo poklesu tělesného tuku. Pozorujete-li změnu ukládání tělesného tuku, informujte o tom Vašeho lékaře. U některých pacientů s HIV infekcí (AIDS) v pokročilém stadiu, kteří dříve prodělali oportunní infekci, se mohou brzy po zahájení anti-HIV léčby vyskytnout známky a příznaky zánětu z předchozích infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu umožňující zvládat infekce, které mohou být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Všimnete-li si jakýchkoli příznaků infekce, informujte, prosím, ihned svého lékaře.
 - Máte-li jakékoli jiné zdravotní obtíže, promluvte si o nich se svým lékařem.

Kostní poruchy

U některých pacientů se může při užívání kombinované antiretrovirové terapie vyvinout kostní onemocnění zvané osteonekróza (odumírání kostní tkáně způsobené nedostatečným zásobením kosti krví). Délka kombinované antiretrovirové terapie, používání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažné snížení imunity a vyšší index tělesné hmotnosti mohou být některými z mnoha rizikových faktorů vzniku tohoto onemocnění. Známky osteonekrózy jsou ztuhlost kloubů, bolesti kloubů (zvláště kyčlí, kolen a ramen) a pohybové potíže. Pokud zpozorujete některé z těchto příznaků, informujte o tom prosím svého lékaře.

Neprokázalo se, že by léčba přípravkem Agenerase snižovala nebezpečí přenosu nákazy HIV na jiné osoby pohlavním stykem nebo krevní cestou. Musíte pokračovat v příslušných bezpečnostních opatřeních, která tomu mají zabránit.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Než začnete užívat přípravek Agenerase, prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to **velmi důležité**, protože užívání určitých typů léků ve stejnou dobu s přípravkem Agenerase může zesílit nebo zeslabit účinek léciv. To někdy může vést k závažným zdravotním stavům.

Existují některá léčiva, která **nesmíte užívat** spolu s přípravkem Agenerase (prosím, viz bod „Neužívejte přípravek Agenerase“, pro další informace).

Přípravek Agenerase může interagovat s některými jinými lécivy. Užívání následujících léciv souběžně s přípravkem Agenerase je možné pouze na výslovné doporučení lékaře: anestetika (např. lidokain), antibiotika (např. rifabutin, klarithromycin, dapson a erythromycin), protiplísňová léčiva (např. ketokonazol, itraconazol), antimalarika (např. halofantin), protikřečová léčiva (např. karbamazepin, fenytoin a fenobarbital), blokátory vápníkových kanálů (např. amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin a verapamil), léčiva snižující hladiny cholesterolu (např. atorvastatin, lovastatin a simvastatin), léčiva pro léčbu erektilní dysfunkce (např. sildenafil a vardenafil), nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (např. delavirdin, efavirenz a nevirapin), opioidy (např. methadon), hormony jako estrogeny a gestageny (např. hormonální antikonceptiva, perorální), některé glukokortikoidy (např. flutikason-propionát a budesonid), tricyklické antidepresiva (např. desipramin a nortriptylin), sedativa (např. midazolam podávaný injekčně) a další léčiva (např. klopazin a loratadin).

Užíváte-li ve stejnou dobu s přípravkem Agenerase určitá léčiva, která mohou způsobovat závažné nežádoucí účinky, např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, lidokain, cyklosporin, takrolimus, rapamycin, tricyklická antidepresiva a warfarin, můžete na doporučení lékaře podstoupit další laboratorní vyšetření krve, aby se na co nejmenší míru snížilo potenciální nebezpečí.

Vzhledem k tomu, že propylenglykol je obsažen v perorálním roztoku, neměli byste užívat disulfiran nebo jiné přípravky, které snižují metabolismus alkoholu (např. metronidazol) nebo přípravky obsahující alkohol (např. perorální roztok ritonaviru) nebo další propylenglykol při užívání přípravku Agenerase (viz bod Neužívejte přípravek Agenerase).

Jste-li žena užívající perorální kontraceptiva, doporučuje se, abyste při užívání přípravku Agenerase používala k zabránění početí náhradní metodu (např. kondom). Současné užívání Agenerase a antikoncepčních pilulek může mít za následek sníženou terapeutickou účinnost přípravku Agenerase.

Užívání přípravku Agenerase s jídlem a pitím

Agenerase perorální roztok se může užívat s jídlem nebo nalačno.

Těhotenství a kojení

Jste-li těhotná, nebo plánujete zanedlouho otěhotnět, informujte o tom svého lékaře. Bezpečnost použití přípravku Agenerase v období těhotenství není doložena. Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Doporučuje se, abyste při užívání přípravku Agenerase nekojila. Doporučuje se, aby ženy HIV-pozitivní své dítě nekojily, aby se zabránilo přenosu HIV na dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Studie, jež by zkoumaly vliv Agenerase na způsobilost k řízení vozidel nebo k obsluze strojů, nebyly provedeny. Vyvolává-li u Vás přípravek Agenerase závratě, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje,

Důležité informace o některých složkách přípravku Agenerase

Tento perorální roztok obsahuje propylenglykol, který ve vysokých dávkách může mít nežádoucí účinky. Propylenglykol může vyvolat řadu nežádoucích účinků, včetně křečí, strnulosti, zrychlení tepu a rozpadu červených krvinek (viz též Neužívejte přípravek Agenerase, Zvláštní opatrnost při použití přípravku Agenerase).

Tento přípravek obsahuje 4 mg sodíku na ml. Podávání přípravku se musí zvážit u pacientů s regulovanou sodíkovou dietou.

Tento přípravek rovněž obsahuje 1 mg draslíku na ml. Podávání přípravku se musí zvážit u pacientů se sníženou funkcí ledvin nebo pacientů s redukovanou draslíkovou dietou.

Protože Agenerase perorální roztok obsahuje vitamin E, neměli byste současně užívat ještě další přípravky obsahující vitamín E.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK AGENERASE UŽÍVÁ

Přípravek Agenerase užívejte vždy přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Přípravek Agenerase lze užívat s jídlem i nalačno.

Musíte-li kvůli trávicím obtížím užívat antacidum nebo užíváte-li nějaký léčivý přípravek, jehož součástí je antacidum (např. didanosin), měli byste ho užít nejméně hodinu před nebo nejméně hodinu po užití přípravku Agenerase, protože jinak by se mohla snížit účinnost přípravku Agenerase.

- *Pacienti ve věku 4let a starší, kteří nejsou schopni polykat tobolky:* dávku určí váš lékař podle vaší tělesné hmotnosti. Obvyklá dávka přípravku Agenerase perorální roztok je 17 mg (1,1 ml) na kilogram tělesné hmotnosti třikrát denně. Neměl(a) byste užívat více než 2800 mg denně.

V některých případech, když se současně s přípravkem Agenerase užívají určitá jiná léčiva, může vám lékař dávku přípravku Agenerase upravit jinak.

Pro získání plného přínosu léčby přípravkem Agenerase je velmi důležité, abyste užívali úplnou denní dávku předepsanou vám vaším lékařem.

Abyste pro užití každé dávky mohli odměřit správné množství roztoku k vnitřnímu užití, je součástí balení 20 ml odměrka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Agenerase, než jste měl(a)

Užil(a)-li jste větší než předepsané množství přípravku Agenerase, měl(a) byste se neprodleně obrátit pro radu na svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Agenerase

Pokud zapomenete užít jednotlivou dávku přípravku Agenerase, užijte ji, jakmile si vzpomenete, a potom pokračujte v původním sledu užívání. Neužívejte dvojnásobnou dávku, abyste „vynahradil(a)“ zapomenutou jednotlivou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Agenerase

Užívání přípravku Agenerase **nesmíte** přerušit bez konzultace se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Agenerase nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při léčbě infekce virem HIV nelze vždy říci, zda některé vyskytnuvší se nežádoucí účinky jsou způsobeny přípravkem Agenerase, nebo jinými současně užívanými léčivy, nebo vlastním onemocněním HIV. Proto je velmi důležité, abyste informoval(a) svého lékaře o jakýchkoli změnách svého zdravotního stavu.

Velmi časté nežádoucí účinky (které se mohou vyskytnout u více než 10 ze 100 léčených pacientů)

- Bolest hlavy, únava
- Průjem, nevolnost, zvracení, plynatost
- Kožní vyrážka (červená, vystouplá nebo svědivá) – občas se může vyskytnout těžká kožní vyrážka, v takovém případě byste musel(a) přestat užívat tento přípravek

Časté nežádoucí účinky (které se mohou vyskytnout u 1 až 10 ze 100 léčených pacientů)

- Zvýšení triglyceridů (druh krevního tuku), změna tvaru těla způsobeném změnami v rozložení tělesného tuku
- Poruchy nálad, depresivní poruchy, poruchy spánku, nechutenství
- Mravenčení nebo snížená citlivost v oblasti rtů a úst, nekontrolované pohyby
- Bolest břicha, diskomfort nebo dyspeptické příznaky, řídké stolice
- Zvýšené hladiny enzymů produkovaných játry, které se nazývají transaminázy, zvýšené hladiny enzymů produkovaných slinivkou břišní, které se nazývají amylázy

Méně časté nežádoucí účinky (které se mohou vyskytnout u méně než 1 ze 100 léčených pacientů)

- Zvýšení hladin cukru nebo cholesterolu (druh krevního tuku) v krvi
- Zvýšení hladin látky v krvi, která se nazývá bilirubin

Vzácné nežádoucí účinky (které se mohou vyskytnout u 1 z 1000 léčených pacientů)

- Těžké nebo život ohrožující kožní vyrážka (Stevensonův-Johnsonův syndrom)
- Otok tváře, rtů a jazyka (angioedém)

Jiné nežádoucí účinky

U pacientů s vrozenou zvýšenou krvácivostí (hemofilií typu A nebo B) bylo při užívání inhibitorů proteázy hlášeno zvýšené krvácení. Pozorujete-li tyto nežádoucí účinky, neprodleně se poradte se svým lékařem.

Při antiretrovirové léčbě zejména zahrnující inhibitory proteázy a nukleosidové analogy byly hlášeny svalové bolesti, ztuhlost a únava svalů. Vzácně se vyskytly těžké svalové poruchy (rhabdomyolýza).

Kombinace antiretrovirové terapie může vést ke změnám tělesných tvarů způsobených změnami v rozmístění tělesného tuku. Takové změny se mohou projevit jako úbytek tuku na dolních a horních končetinách a obličeji, zvýšene ukládání tuku v oblasti břicha a vnitřních orgánů, zvětšení prsů a vytvoření tukového hrbu na zadní straně šíje („buvolí hrb“). Příčina a dlouhodobé zdravotní důsledky těchto příhod jsou neznámé. Kombinovaná léčba antiretrovirotiky může rovněž vést ke zvýšení hladin kyseliny mléčné a cukru v krvi, hyperlipidémii (zvýšení hladin tuku v krevní plazmě) a rezistenci na inzulin.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK AGENERASE UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Přípravek Agenerase nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na lahvičce. Agenerase perorální roztok znehodnoťte po 15 dnech od prvního otevření.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Agenerase obsahuje

Léčivou látkou je amprenavir.

Perorální roztok obsahuje 15 mg/ml amprenaviru.

Roztok dále obsahuje pomocné látky propylenglykol, makrogol 400 (polyethylenglykol 400), tokoferolan 1000, draselná sůl acesulfanu, dihydrát sodné soli sacharinu, chlorid sodný, umělé aroma vinných hroznů, přírodní aroma máty peprné, menthol, kyselina citronová, dihydrát citronanu sodného, čištěná voda.

Jak přípravek Agenerase vypadá a co obsahuje toto balení

Agenerase perorální roztok se dodává v lahvičkách z umělé hmoty obsahujících 240 ml perorálního roztoku. Je to čirý, světle žlutý až žlutý roztok s hroznovým a mátovým arómatem.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci

Glaxo Wellcome GmbH & Co.KG
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Německo

Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
ninfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

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

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

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

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208
www.gsk.ro

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00

medical.x.si@gsk.com

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 49 10 33 11
repcia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Datum poslední revize textu