

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Agenerase 50 mg bløde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 50 mg amprenavir.

Hjælpestoffer:
d-sorbitol (E420)

Alle hjælpestoffer er anført under afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, bløde.

Aflange, uigennemsigtige, off-white til flødefarvede og mærket "GX CC1".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Agenerase, i kombination med andre antiretrovirale midler, er indiceret til behandling af HIV-1-inficerede voksne og børn over 4 år, som tidligere er behandlet med proteasehæmmere (PI'er). Agenerase kapsler bør normalt administreres sammen med en lav dosis af ritonavir for at booste effekten af amprenavir (se afsnit 4.2 og 4.5). Valget af amprenavir bør baseres på individuel testning af virusresistens og patientens tidligere behandling (se afsnit 5.1). Fordelen ved Agenerase sammen med en booster dosis af ritonavir er ikke påvist hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med proteasehæmmere (se afsnit 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandlingen bør indledes af en læge med erfaring i behandling af HIV-infektion.

Vigtigheden af at overholde hele det anbefalede doseringsregime bør understreges over for samtlige patienter.

Agenerase administreres oralt og kan tages med eller uden mad.

Agenerase findes også som en oral opløsning til børn eller voksne, som ikke kan synke kapsler. Biotilgængeligheden af amprenavir fra oral opløsning er 14 % mindre end fra kapslerne. Agenerase kapsler og oral opløsning kan derfor ikke erstatte hinanden på basis af milligram til milligram (se afsnit 5.2).

Voksne og unge på 12 år og derover (over 50 kg legemsvægt): Den anbefalede dosis af Agenerase kapsler er 600 mg 2 gange daglig sammen med 100 mg ritonavir 2 gange daglig og i kombination med andre antiretrovirale midler.

Hvis Agenerase kapsler anvendes uden samtidig administration af ritonavir, bør højere doser af Agenerase indgives (1200 mg 2 gange daglig).

Børn (4 til 12 år) og patienter under 50 kg legemsvægt: Den anbefalede dosis Agenerase kapsler er 20 mg/kg legemsvægt 2 gange daglig i kombination med andre antiretrovirale midler, uden at den totale daglige dosis overstiger 2400 mg (se afsnit 5.1).

Farmakokinetikken, effekten og sikkerheden af Agenerase i kombination med lave doser af ritonavir eller andre proteasehæmmere er endnu ikke vurderet hos børn. Derfor bør sådanne kombinationer undgås til børn.

Børn under 4 år: Agenerase bør ikke anvendes til børn under 4 år p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning (se afsnit 5.2).

Ældre: Farmakokinetikken, effekten og sikkerheden af amprenavir er ikke undersøgt hos patienter over 65 år (se afsnit 5.2).

Nedsat nyrefunktion: Dosisjustering vurderes ikke at være nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se afsnit 5.2).

Nedsat leverfunktion: Den primære metaboliseringsvej for amprenavir er via leveren. Agenerase kapsler bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion. Klinisk effekt og sikkerhed er ikke fastlagt hos denne patientgruppe. For patienter med nedsat leverfunktion findes farmakokinetiske data for brugen af Agenerase kapsler uden samtidig administration af ritonavir. Ud fra farmakokinetiske data bør dosis reduceres til 450 mg 2 gange daglig til voksne patienter med moderat nedsat leverfunktion og til 300 mg 2 gange daglig til voksne patienter med svært nedsat leverfunktion. Der kan ikke gives doseringsanbefalinger til børn med nedsat leverfunktion (se afsnit 5.2).

Brugen af amprenavir i kombination med ritonavir er ikke undersøgt for patienter med nedsat leverfunktion. Der kan derfor ikke gives doseringsanbefalinger til denne kombination. Samtidig administration af ovennævnte bør anvendes med forsigtighed til patienter med mild og moderat nedsat leverfunktion og er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se afsnit 4.3).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Agenerase må ikke administreres samtidig med præparater med smalt terapeutisk vindue, og som er substrater for cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administration kan resultere i kompetitiv hæmning af metabolismen af disse lægemidler og skabe grundlag for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger såsom hjertearytmier (f.eks. amiodaron, bepridil, quinidin, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid), respiratorisk depression og/eller forlænget sedation (f.eks. oral triazolam og oral midazolam (se afsnit 4.5 mht parenteral midazolam)), perifere vasospasmer eller iskæmi og iskæmi i andre væv, herunder iskæmi i hjernen henholdsvis hjertet (f.eks. ergotaminderivater).

Agenerase i kombination med ritonavir er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Samtidig behandling med Agenerase og lavdosis ritonavir i kombination med rifampicin er kontraindiceret (se afsnit 4.5).

Samtidig administration af Agenerase og ritonavir må ikke kombineres med lægemidler med smalt terapeutisk vindue, som er afhængige af CYP2D6 metabolisme, f.eks. flecainid og propafenon (se afsnit 4.5).

Naturprodukter indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*) må ikke anvendes samtidig med amprenavir på grund af risikoen for fald i plasmakoncentrationerne og reduceret klinisk effekt af amprenavir (se afsnit 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter bør orienteres om, at Agenerase eller enhver anden nuværende antiretroviral behandling ikke kurerer HIV. De kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner eller andre komplikationer af HIV-infektionen. Det er ikke påvist, at nuværende antiretroviral behandling, herunder Agenerase, forebygger risikoen for at overføre HIV til andre gennem seksuel kontakt eller gennem smittet blod. Der bør fortsat tages passende forholdsregler.

Ud fra foreliggende farmakodynamiske data, bør amprenavir bruges i kombination med mindst 2 andre antiretrovirale midler. Resistente virus fremkommer hurtigt, når amprenavir gives som monoterapi (se afsnit 5.1). Agenerase kapsler bør normalt administreres sammen med en lav dosis af ritonavir og i kombination med andre antiretrovirale midler (se afsnit 4.2).

Leversygdom

Sikkerheden og effekten af amprenavir er ikke klarlagt hos patienter med underliggende leversygdomme. Brugen af Agenerase kapsler i kombination med ritonavir er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se afsnit 4.3). Patienter med kronisk hepatitis B eller C behandlet med antiretroviral kombinationsterapi har øget risiko for alvorlige og potentielt fatale leverpåvirkninger. Ved samtidig behandling af hepatitis B eller C med antivirale midler, henvises til oplysninger om disse produkter.

Hos patienter med leverinsufficiens, herunder kronisk aktiv hepatitis, ses oftere abnorm leverfunktion i forbindelse med den antiretrovirale behandling, og disse patienter bør kontrolleres i henhold til standardpraksis. Hvis der er tegn på forværring af leversygdommen hos disse patienter, bør afbrydelse eller ophør af behandlingen overvejes.

Lægemidler – interaktioner

Samtidig brug af Agenerase med ritonavir og fluticason eller andre glukokortikoider, som metaboliseres af CYP3A4, anbefales ikke, med mindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (se afsnit 4.5).

HMG-CoA reduktase hæmmerne lovastatin og simvastatin metaboliseres i udstrakt grad af CYP3A4. Derfor kan samtidigt brug af Agenerase og simvastatin eller lovastatin ikke anbefales på grund af øget risiko for udvikling af myopati herunder rhabdomyolyse. Selvom atorvastatin metaboliseres i mindre grad af CYP3A4, bør der også her udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af Agenerase, og dosisnedsættelse af atorvastatin bør overvejes. Hvis behandling med en HMG-CoA reduktasehæmmer er indiceret, anbefales pravastatin eller fluvastatin (se afsnit 4.5).

For nogle stoffer, der kan forårsage alvorlige eller livstruende bivirkninger, såsom carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, tricykliske antidepressiva, chinidin og warfarin (mål International Normaliseret Ratio) er koncentrationsmålinger tilgængelige. Dette burde minimere risikoen for potentielle sikkerhedsproblemer ved samtidig anvendelse.

Samtidig brug af Agenerase og halofantrin eller lidocain (systemisk) er ikke anbefalet (se afsnit 4.5).

Krampestillende lægemidler (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin) skal bruges med forsigtighed. Effekten af Agenerase kan være nedsat på grund af fald i plasmakoncentrationer af amprenavir hos patienter, der samtidig bruger disse lægemidler (se afsnit 4.5).

Terapeutiske koncentrationsmålinger anbefales for immunsuppressive lægemidler (cyclosporin, tacrolimus, rapamycin), når disse administreres samtidig med Agenerase (se afsnit 4.5).

Forsigtighed er tilrådet ved samtidig brug af Agenerase og PDE5 hæmmere (f.eks. sildenafil og vardenafil) (se afsnit 4.5).

Forsigtighed er tilrådet ved samtidig brug af Agenerase og delavirdin (se afsnit 4.5).

En nedsættelse af rifabutin dosis med mindst 50 % er anbefalet ved samtidig brug af Agenerase. Gives ritonavir samtidig er yderligere dosisnedsættelse muligvis nødvendigt (se afsnit 4.5).

På grund af muligheden for metaboliske interaktioner med amprenavir, kan effekten af hormonal antikonception ændres, men der foreligger ikke tilstrækkelig information til at forudsige hvorledes de to stoffer vil interagere. Derfor anbefales alternativ sikker svangerskabsforebyggelse til kvinder i den fertile alder (se afsnit 4.5).

Samtidig administration af amprenavir og methadon medfører en nedsættelse af koncentrationen af methadon. Hvis methadon indgives samtidig med amprenavir, bør patienterne derfor overvåges for opioid abstinenssyndrom, særligt hvis der også gives lav dosis ritonavir. Der kan ikke gives anbefalinger for dosisjusteringer af amprenavir, når amprenavir gives samtidig med methadon.

Agenerase kapsler indeholder vitamin E (36 IU/50 mg kapsel), derfor anbefales ekstra vitamin E-tilskud ikke.

Agenerase kapsler indeholder også sorbitol (E420). Patienter med sjældne arvelige problemer med fructose intolerance bør ikke tage denne medicin.

På grund af muligheden for toksicitet af det høje indhold af propylenglycol i Agenerase oral opløsning er denne formulering kontraindiceret til børn under 4 år og bør bruges med forsigtighed til visse andre patientkategorier. Produktresuméet for Agenerase oral opløsning bør ses igennem for fyldige oplysninger.

Udslæt/hudreaktioner

De fleste patienter med mildt eller moderat udslæt kan fortsætte med Agenerase. Egnede antihistaminer (f.eks. cetirizindihydrochlorid) kan reducere kløe og fremskynde heling af udslættet. Agenerase skal seponeres permanent, hvis udslættet er ledsaget af systemiske eller allergiske symptomer, eller hvis slimhinderne er involveret (se afsnit 4.8).

Hyperglykæmi

Der er rapporteret om nyudviklet diabetes mellitus, hyperglykæmi eller forværring af eksisterende diabetes mellitus hos patienter, der fik antiretroviral behandling inklusive proteasehæmmere. Hos nogle af disse var hyperglykæmien alvorlig og i visse tilfælde også ledsaget af ketoacidose. Hos mange af patienterne var der flere medicinske tilstande tilstede, heraf nogle som krævede behandling med midler, der er forbundet med udvikling af diabetes mellitus eller hyperglykæmi. Blodets glukoseindhold bør testes inden påbegyndelse af behandling med Agenerase og med periodiske intervaller under behandlingen.

Lipodystrofi

Antiretroviral kombinationsbehandling er hos HIV patienter blevet forbundet med en omfordeling af legemsfedt (lipodystrofi). Langtidskonsekvenserne er i øjeblikket ukendte. Kendskabet til virkningsmekanismen er ufuldstændig. Det er blevet antaget, at der er en forbindelse mellem visceral lipomatose og proteasehæmmere samt lipoatrofi og nucleosid revers transkriptase inhibitorer. En højere risiko for at få lipodystrofi er blevet sat i forbindelse med individuelle faktorer som højere alder og lægemiddelrelaterede faktorer som længere antiretroviral behandlingstid og ledsagende metaboliske forstyrrelser. Klinisk undersøgelse bør inkludere evaluering af fysiske tegn på omfordeling af fedt.

Øgede koncentrationer af lipider

Behandling med amprenavir har medført en stigning i koncentrationen af triglycerider og kolesterol. Der bør foretages målinger af triglycerider og kolesterol inden påbegyndelse af behandling med Agenerase og med periodiske intervaller under behandlingen, se afsnit 4.8.

Lipide dysfunktioner bør behandles i henhold til klinisk praksis.

Hæmofilipatienter

Der er rapporteret om øget blødningstendens, herunder spontane hudhæmatomer og hæmarthroner hos hæmofilipatienter type A og B, som blev behandlet med proteasehæmmere. Hos nogle patienter blev der givet ekstra faktor VIII. I over halvdelen af de rapporterede tilfælde blev behandling med proteasehæmmere fortsat eller genoptaget, hvis den havde været afbrudt. En kausal sammenhæng mistænkes, skønt virkningsmekanismen ikke er blevet belyst. Hæmofilipatienter bør derfor gøres opmærksom på muligheden for øget blødningstendens.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis carinii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden HIV-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er udført med amprenavir som eneste proteasehæmmer. Når amprenavir og ritonavir administreres samtidig vil ritonavirs metaboliske interaktion tilsyneladende dominere, idet ritonavir er en mere potent CYP3A4 hæmmer. Ritonavir hæmmer også CYP2D6 og inducerer CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 og glucuronolsyl transferase. Den fulde information for ritonavir skal derfor konsulteres, før påbegyndelse af kombinationsterapi med Agenerase og ritonavir.

Amprenavir og ritonavir metaboliseres primært i leveren af CYP3A4. Derfor kan lægemidler, som enten deler denne metaboliseringsvej eller modificerer aktiviteten af CYP3A4, eventuelt ændre farmakokinetikken af amprenavir. Tilsvarende kan amprenavir og ritonavir eventuelt modificere farmakokinetikken af andre lægemidler, som deler denne metaboliseringsvej.

Associerede kontraindikationer (se afsnit 4.3)

CYP3A4 substrater med smalt terapeutisk indeks

Agenerase må ikke administreres samtidig med lægemidler med smalt terapeutisk vindue indeholdende aktive stoffer, der er substrater for cytochrome P4503A4 (CYP3A4). Samtidig administration kan resultere i kompetitiv hæmning af metaboliseringen af disse aktive stoffer. Herved øges deres plasmaniveau, hvilket kan medføre alvorlige og /eller livstruende bivirkninger såsom

hjerterytmie (f.eks. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimozid, quinidin, terfanadin) eller periferale vasospasmer eller iskæmi (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin).

CYP2D6 substrater med smalt terapeutisk index

Kombinationsbehandling med Agenerase og ritonavir må ikke administreres samtidig med lægemidler indeholdende aktive substanser, der i høj grad er afhængige af CYP2D6 metabolismen, og for hvilke en forøget plasmakonzentration er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger. Disse aktive stoffer inkluderer flecainid og propafenon.

Rifampicin

Rifampicin er en potent CYP3A4 inducer og har vist sig at forårsage en reduktion i amprenavir AUC med 82 %, hvilket kan føre til manglende virologisk effekt og resistensudvikling. Forsøg på at modvirke denne reduktion i amprenavir AUC, ved at øge dosis af andre proteasehæmmere sammen med ritonavir, resulterede i en højere forekomst af leverpåvirkninger. Rifampicin i kombination med Agenerase og lavdosis ritonavir er kontraindiceret (se afsnit 4.3).

Perikon (*Hypericum perforatum*)

Serumkoncentrationer af amprenavir kan reduceres ved samtidig anvendelse af naturlægemidler indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*). Virkningen skyldes, at perikon inducerer de medikamentelle metaboliseringsenzymmer. Naturlægemidler indeholdende perikon bør derfor ikke gives samtidig med Agenerase. Hvis en patient allerede indtager perikon bør amprenavirniveau og om muligt virusniveau kontrolleres og behandlingen med perikon afbrydes. Niveauet af amprenavir kan stige ved afbrydelse af behandlingen med perikon. Den induktive effekt kan vedblive i op til 2 uger efter ophør af behandlingen med perikon.

Andre kombinationer

Bemærk, følgende interaktionsdata er opnået hos voksne

Antiretrovirale midler

• Proteasehæmmere (PI)

Indinavir: AUC, C_{min} og C_{max} for indinavir var nedsat med henholdsvis 38 %, 27 % og 22 %, når det blev givet med amprenavir. Den kliniske relevans af disse ændringer er ukendt. AUC, C_{min} og C_{max} for amprenavir var øget med henholdsvis 33 %, 25 % og 18 %. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når indinavir administreres sammen med amprenavir.

Saquinavir: AUC, C_{min} og C_{max} for saquinavir var henholdsvis nedsat med 19 % og 48 % og øget med 21 %, når det blev givet med amprenavir. Den kliniske relevans af disse ændringer er ukendt. AUC, C_{min} og C_{max} for amprenavir var nedsat med henholdsvis 32 %, 14 % og 37 %. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når saquinavir administreres sammen med amprenavir.

Nelfinavir: AUC, C_{min} og C_{max} for nelfinavir var øget med henholdsvis 15 %, 14 % og 12 %, når det blev givet med amprenavir. C_{max} for amprenavir var nedsat med 14 %, mens AUC og C_{min} var øget med henholdsvis 9 % og 189 %. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når nelfinavir administreres sammen med amprenavir (se også efavirenz nedenfor).

Ritonavir: AUC og C_{min} for amprenavir blev forøget med henholdsvis 64 % og 508 % og C_{max} blev nedsat med 30 %, når ritonavir (100 mg 2 gange daglig) blev administreret sammen med amprenavir kapsler (600 mg 2 gange daglig), sammenlignet med værdier opnået efter administration af amprenavir kapsler i doseringen 1200 mg 2 gange daglig. I kliniske undersøgelser er der blevet anvendt doser på 600 mg amprenavir 2 gange daglig og 100 mg ritonavir 2 gange daglig, hvilket bekræfter sikkerheden og effekten af dette regime.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra): I en åben ikke-fastende farmakokinetisk undersøgelse mindskedes AUC, C_{max} og C_{min} for lopinavir med henholdsvis 38 %, 28 % og 52 %, når amprenavir (750 mg 2 gange

daglig) blev givet i kombination med Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir 2 gange daglig). I den samme undersøgelse øgedes AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$ for amprenavir med henholdsvis 72 %, 12 % og 483 % sammenlignet med værdier efter standard doser af amprenavir (1200 mg 2 gange daglig).

Amprenavir plasma $C_{\min}$ værdier opnået med kombinationen af amprenavir (600 mg 2 gange daglig) og Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir 2 gange daglig) var ca. 40-50 % lavere end da amprenavir (600 mg 2 gange daglig) blev givet i kombination med ritonavir (100 mg 2 gange daglig). Ved at give yderligere ritonavir til amprenavir plus Kaletra regimet øges lopinavir $C_{\min}$ værdierne, men ikke amprenavir $C_{\min}$ værdierne. Der kan ikke gives anbefalinger vedrørende dosering ved samtidig administration af amprenavir og Kaletra, men hyppig monitorering anbefales, da sikkerhed og effekt af denne kombination er uafklaret.

- **Nukleosidanalogue revers transkriptasehæmmere (NRTI)**

Zidovudin: AUC og $C_{\max}$ for zidovudin var øget med henholdsvis 31 % og 40 %, når det blev givet med amprenavir. AUC og $C_{\max}$ for amprenavir var uændrede. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når zidovudin administreres sammen med amprenavir.

Lamivudin: AUC og $C_{\max}$ for henholdsvis lamivudin og amprenavir var begge uændrede, når disse lægemidler blev givet samtidigt. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når lamivudin administreres sammen med amprenavir.

Abacavir: AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for abacavir var uændrede, når det blev givet med amprenavir. AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for amprenavir var øget med henholdsvis 29 %, 27 % og 47 %. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når abacavir administreres sammen med amprenavir.

Didanosin: Der er ikke udført farmakokinetiske undersøgelser med Agenerase i kombination med didanosin. På grund af dets indhold af antacida anbefales det dog, at didanosin og Agenerase administreres med mindst én times mellemrum (se antacida nedenfor).

- **Non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTI)**

Efavirenz: Det er set, at efavirenz har nedsat $C_{\max}$, AUC og $C_{\min,ss}$ for amprenavir med ca. 40 % hos voksne. Når amprenavir gives i kombination med ritonavir, kompenseres effekten af efavirenz af ritonavirs farmakokinetiske boostereffekt. Hvis efavirenz derfor gives i kombination med amprenavir (600 mg 2 gange daglig) og ritonavir (100 mg 2 gange daglig) er dosisjustering ikke nødvendig. Hvis efavirenz gives sammen med amprenavir og nelfinavir, er dosisjustering ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne.

Behandling med efavirenz i kombination med amprenavir og saquinavir kan ikke anbefales, da ekspositionen af begge proteasehæmmere ville være nedsat.

Der kan ikke gives doseringsanbefalinger for samtidig administration af amprenavir og andre proteasehæmmere og efavirenz til børn. Sådanne kombinationer bør undgås til patienter med nedsat leverfunktion.

Nevirapin: Påvirkningen af nevirapin på andre proteasehæmmere og de få data, som er tilgængelige, tyder på at nevirapin kan nedsætte serumkoncentrationerne af amprenavir.

Delavirdin: Ved samtidig indgift af delavirdin og amprenavir blev AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$ for delavirdin mindsket med henholdsvis 61 %, 47 % og 88 %, mens AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$ for amprenavir blev øget med henholdsvis 130 %, 40 % og 125 %. Der findes ikke doseringsvejledninger for samtidig administration af amprenavir og delavirdin. Det anbefales at udvise forsigtighed ved samtidig administration af disse lægemidler, da effekten af delavirdin kan være nedsat på grund af subtrapeutiske plasmakoncentrationer.

Der kan ikke gives doseringsanbefalinger for samtidig administration af amprenavir og ritonavir i kombination med delavirdine. Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af disse medicinal-

produkter samtidig. Klinisk og virologisk monitorering bør foretages og følges nøje, idet det er svært at forudsige effekten af den samtidige administration af amprenavir og ritonavir på delavirdine.

Antibiotika/svampemidler

Rifabutin: Samtidig administration af amprenavir og rifabutin resulterede i en øgning på 193 % for rifabutin AUC og en øgning i rifabutin-relaterede bivirkninger. Øgningen i plasmakoncentrationen af rifabutin stammer sandsynligvis fra amprenavirs hæmning af CYP3A4-medieret metabolisme af rifabutin. Når det er klinisk nødvendigt at administrere rifabutin samtidig med Agenerase, er en dosisreduktion for rifabutin på mindst halvdelen af den anbefalede dosis tilrådelig, men der er ingen tilgængelige kliniske data. Samtidig administration af ritonavir kan resultere i en endnu større stigning i koncentrationen af rifabutin.

Clarithromycin: AUC og C_{min} for clarithromycin var uændrede og C_{max} nedsat med 10 %, når det blev givet med amprenavir. AUC, C_{min} og C_{max} for amprenavir var øget med henholdsvis 18 %, 39 % og 15 %. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når clarithromycin administreres sammen med amprenavir. Samtidig administration af ritonavir kan resultere i en endnu større stigning i koncentrationen af clarithromycin.

Erythromycin: Der er ikke udført farmakokinetiske undersøgelser med Agenerase i kombination med erythromycin. Ved samtidig administration kan plasmakoncentrationerne for begge lægemidler dog eventuelt øges.

Ketoconazol/Itraconazol: AUC og C_{max} for ketoconazol var øget med henholdsvis 44 % og 19 %, når stoffet blev givet sammen med amprenavir alene. AUC og C_{max} for amprenavir var henholdsvis øget med 31 % og nedsat med 16 %. Koncentrationen af itraconazol forventes at stige på samme vis som koncentration af ketoconazol. I de tilfælde hvor ketoconazol eller itraconazol administreres sammen med amprenavir er en dosisjustering ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne. Samtidig administration af fosamprenavir 700 mg i kombination med ritonavir 100 mg 2 gange daglig og ketoconazol 200 mg én gang daglig forøgede plasma C_{max} for ketoconazol med 25 %. AUC(0- τ) blev forøget til værdier 2,69 gange større end dem observeret ved administration af ketoconazol 200 mg én gang daglig uden samtidig administration af fosamprenavir med ritonavir. C_{max} , AUC og C_{min} for amprenavir var uforandret. Høje doser af ketoconazol og af itraconazol (>200 mg/dag) frarådes i de tilfælde, hvor de to stoffer anvendes samtidig med Agenerase i kombination med ritonavir.

Andre mulige interaktioner

Andre lægemidler som anført nedenfor, herunder eksempler på substrater, hæmmere eller induktorer for CYP3A4, kan føre til interaktioner, når de gives med Agenerase. Den kliniske betydning af disse mulige interaktioner er ukendt og er ikke undersøgt. Patienter bør derfor monitoreres for toksiske reaktioner knyttet til disse lægemidler, når de gives i kombination med Agenerase.

Antacida: På baggrund af data fra andre proteasehæmmere, tilrådes det, at antacida ikke tages på samme tid som Agenerase, da absorptionen kan forringes. Det anbefales, at antacida og Agenerase administreres med mindst én times mellemrum.

Krampestillende aktive substanser: Samtidig administration af krampestillende aktive substanser, kendt som enzymatiske induktorer (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital), og amprenavir kan føre til nedsat plasmakoncentration af amprenavir. Disse kombinationer skal bruges med forsigtighed og terapeutisk monitorering af koncentrationer er anbefalet (se afsnit 4.4).

Kalciumkanalblokkere: Amprenavir kan medføre øgede serumkoncentrationer af calciumkanalblokkere som amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin og verapamil, hvilket muligvis vil medføre øget aktivitet og toksicitet af disse lægemidler.

Midler mod erektil dysfunktion: På baggrund af data fra andre proteasehæmmere, bør der udvises forsigtighed, hvis PDE5 hæmmere (f.eks. sildenafil og vardenafil) ordineres til patienter, der får

Agenerase. Samtidig administration med Agenerase kan føre til en betydelig stigning i plasmakoncentrationen af PDE5 hæmmere og antallet af associerede bivirkninger, herunder hypotension, synsforstyrrelser og priapismus (se afsnit 4.4).

Fluticasonpropionat (interaktion med ritonavir): I et klinisk studie, hvor ritonavir 100 mg kapsler blev givet 2 gange daglig samtidig med 50 µg intranasal fluticasonpropionat (4 gange daglig) i 7 dage til raske personer, steg fluticasonpropionatplasmaniveauet signifikant, mens det interne kortisolniveau faldt med cirka 86 % (90 % konfidensinterval 82-89 %). Større påvirkning kan forventes når fluticasonpropionat inhaleres. Hos patienter, der fik ritonavir og inhaleret eller intranasalt fluticasonpropionat, er der rapporteret om systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression, hvilke også kan forekomme med andre kortikosteroider, som metaboliseres via P450 3A, for eksempel budesonid. Samtidig administration af Agenerase med ritonavir og disse glukokortikoider anbefales derfor ikke, med mindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider (se afsnit 4.4). Det bør overvejes at reducere dosis af glukokortikoidet samtidig med tæt monitorering af lokale og systemiske bivirkninger eller at skifte til et glukokortikoid, som ikke er substrat for CYP3A4 (for eksempel beclometason). I tilfælde af behandlingsophør med glukokortikoider skal nedtrapningen ske gradvist over en længere periode. Påvirkningen af ritonavirplasmaniveauet ved systemisk høje fluticasonkoncentrationer er endnu ukendt.

HMG-CoA reductase hæmmere: HMG-CoA reductase hæmmere, der primært metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. lovastation og simvastation), forventes at få en markant stigning af plasmakoncentrationen ved samtidig administration med Agenerase. Da en øget koncentration af HMG-CoA reductase hæmmere kan forårsage myopati, herunder rhabdomyolyse, kan samtidig administration med Agenerase ikke anbefales. Atorvastatin metaboliseres ikke i samme grad af CYP3A4. Såfremt atorvastatin anvendes sammen med Agenerase, bør atorvastatin anvendes i så lav dosering som muligt. Pravastatin og fluvastatin metaboliseres ikke af CYP3A4, og der forventes ikke interaktioner med proteasehæmmere. Hvis behandling med HMG-CoA reductase hæmmere er indiceret, anbefales behandling med pravastatin eller fluvastatin.

Immunosuppressive stoffer: Hyppig terapeutisk koncentrationsmåling af immunosuppressantniveauerne anbefales indtil niveauerne er stabiliserede, idet plasmakoncentrationen af cyklosporin, rapamycin og tacrolimus kan være forhøjet, når stofferne administreres sammen med amprenavir (se afsnit 4.4).

Midazolam: Midazolam metaboliseres i stor udstrækning af CYP3A4. Samtidig administration af Agenerase, med eller uden ritonavir, kan medføre en stor stigning i koncentrationen af dette benzodiazepin. Der er ikke udført interaktionsanalyser af Agenerase i kombination med benzodiazepiner. Data for andre CYP3A4-hæmmere indikerer, at midazolamkoncentrationen bliver signifikant højere, når midazolam gives oralt. Derfor må Agenerase ikke anvendes i kombination med oral midazolam (se afsnit 4.3), og der bør udvises forsigtighed, når Agenerase anvendes i kombination med parenteral midazolam. Data for samtidig brug af parenteral midazolam og andre proteasehæmmere indikerer en mulig 3-4 fold stigning i plasmaniveauet af midazolam. Hvis Agenerase, med eller uden ritonavir, gives i kombination med parenteral midazolam, skal det gøres på en intensivafdeling eller under tilsvarende forhold, som sikrer tæt klinisk monitorering og tilgængelig medicinsk behandling i tilfælde af, at der skulle opstå respiratorisk depression og/eller forlænget sedation. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, specielt hvis der skal gives mere end en enkelt dosis af midazolam.

Methadon og opioidderivater: Samtidig administration af methadon og amprenavir resulterede i en nedsættelse af C_{max} og AUC af den aktive methadon enantiomer (R-enantiomer) på henholdsvis 25 % og 13 %, mens C_{max} , AUC og C_{min} for den inaktive enantiomer (S-enantiomer) faldt med henholdsvis 48 %, 40 % og 23 %. Når methadon gives samtidig med amprenavir, bør patienter overvåges for opioid abstinenssyndrom, særligt hvis der også gives lav dosis ritonavir. Til sammenligning viste samtidig administration af methadon og amprenavir i en historisk ikke-matched kontrolgruppe en nedsættelse af serum amprenavir AUC, C_{max} og C_{min} med henholdsvis 30 %, 27 % og 25 %. Der kan på nuværende tidspunkt ikke gives anbefalinger vedrørende justering af

amprenavirdoseringen, når amprenavir gives samtidig med methadon på grund af den naturlige lave reliabilitet af den ikke-matched historiske kontrol.

Orale antikoagulanter: Når warfarin eller andre orale antikoagulanter administreres samtidig med Agenerase, anbefales en øget monitorering af INR (International Normaliseret Ratio) på grund af et muligt fald eller en mulig stigning i deres anti-thrombotiske virkning (se afsnit 4.4).

Steroider: Østrogener og progestoner kan interagere med amprenavir. Den nuværende information er dog ikke tilstrækkelig til at fastslå interaktionens art. Samtidig administration af 0,035 mg ethinylestradiol og 1,0 mg norethidrom) resulterede i et fald i AUC og $C_{\min}$ for Agenerase på henholdsvis 22 % og 20 %, $C_{\max}$ var uændret. $C_{\min}$ for ethinylestradiol steg med 32 %, mens AUC og $C_{\min}$ for norethidrom forøgedes med henholdsvis 18 % og 45 %. Alternative svangerskabsforebyggende metoder anbefales til kvinder i den frugtbare alder. Når ritonavir administreres samtidig kan effekten på koncentrationen af de kontrceptive hormoner ikke forudsiges, og derfor anbefales andre svangerskabsforebyggende metoder.

Tricykliske antidepressiva: Effekten og bivirkninger af tricykliske antidepressiva bør overvåges omhyggeligt, når disse (f.eks. desipramin og nortriptylin) anvendes samtidig med Agenerase (se afsnit 4.4).

Paroxetin: Plasmakonzentrationen af paroxetin kan blive signifikant reduceret, når paroxetin administreres samtidig med amprenavir og ritonavir. Mekanismen bag denne interaktion er ukendt. Tidligere samtidige administrationer viste ingen ændring i de farmakokinetiske parametre for amprenavir. Ved samtidig administration af paroxetin og Agenerase i kombination med ritonavir anbefales det derfor at dosistitrere paroxetin. Dette gøres ud fra en klinisk vurdering af det antidepressive respons. Patienter, der allerede er i behandling med en stabil dosis paroxetin, og som påbegynder behandling med Agenerase og ritonavir, bør overvåges for antidepressivt respons.

Andre stoffer: Amprenavir kan øge plasmakonzentrationerne af andre stoffer. Dette inkluderer stoffer som clozapin, cimetidin, dapson og loratadin. Visse stoffer (f.eks. lidocain (systemisk) og halofantrin) administreret samtidig med Agenerase kan give alvorlige bivirkninger. Samtidig administration er ikke anbefalet (se afsnit 4.4).

4.6 Graviditet og amning

Graviditet: Der foreligger ikke fyldestgørende data om brugen af amprenavir under graviditet. I dyreforsøg er der observeret reproduktiv toksicitet (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Dette lægemiddel bør kun anvendes under graviditet efter nøje afvejning af de potentielle fordele mod den potentielle risiko for fosteret.

Amning: Der er fundet amprenavirbeslægtet materiale i rottemælk, men det vides ikke, om amprenavir udskilles i modermælk. En reproduktionsundersøgelse hos drægtige rotter, som blev doseret fra tidspunktet for uterin implantation og til og med diegivningen, viste nedsatte øgninger i legemsvægten hos afkommet i diegivningsperioden. Den systemiske eksposition hos moderdyrene i forbindelse med dette fund svarede til ekspositionen hos mennesker efter administration af den anbefalede dosis. Den videre udvikling af afkommet, inklusive fertilitet og reproduktiv formåen, var ikke påvirket af indgift af amprenavir til moderen.

Det anbefales derfor, at mødre undlader at amme deres spædbørn, mens de er i behandling med Agenerase. Desuden anbefales det, at HIV-inficerede kvinder ikke ammer deres spædbørn for at undgå at overføre HIV.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se afsnit 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden ved Agenerase er undersøgt hos voksne og børn på mindst 4 år i kontrollerede kliniske afprøvninger i kombination med forskellige andre antiretrovirale midler. Bivirkninger, som betragtes forbundet med anvendelsen af Agenerase, er gastrointestinale symptomer, udslæt og oral/perioral paræstesi. De fleste bivirkninger under behandling med Agenerase var af mild til moderat sværhedsgrad, startede tidligt i forløbet og var sjældent begrænsende for behandlingen. For mange af disse bivirkninger er det uklart, om de er relateret til Agenerase, til den øvrige behandling i kontrollen af HIV sygdommen eller til selve sygdomsprocessen.

Sikkerhedsprofilen, som den tegner sig hos børn, er af samme karakter som hos voksne.

Bivirkninger er nævnt nedenfor fordelt efter MedDRA organklasser og frekvens. Frekvenserne er defineret som:

Meget almindelig	$\geq 1/10$
Almindelig	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Ikke almindelig	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjælden	$\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$

Placeringen af nedenfor nævnte bivirkninger med hensyn til frekvens er baseret på data fra kliniske undersøgelser og postmarketing data.

Hovedvægten af nedenfor nævnte bivirkninger er set i 2 kliniske undersøgelser (PROAB3001, PROAB3006) med PI-naive patienter, som modtog Agenerase 1200 mg 2 gange daglig. Virkninger (grad 2-4), som er rapporteret af investigator som henførende til undersøgelsesmedicinen er inkluderet, såvel som grad 3-4 behandlingsrelaterede abnormiteter set ved undersøgelser i laboratoriet. Vær opmærksom på, at der ikke er taget højde for baggrundsraten i comparator gruppen.

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig:	Hyperkolesterolæmi
Almindelig:	Forhøjede triglycerider, forhøjet amylase, abnorm fedtomfordeling, anorexi
Ikke almindelig:	Hyperglykæmi

Forhøjede triglycerider, forhøjet amylase og hyperglykæmi (grad 3-4) blev primært rapporteret hos patienter med unormale udgangsværdier.

Forhøjet kolesterolniveau var grad 3-4 i intensitet.

Antiretroviral kombinationsbehandling er forbundet med en omfordeling af legemsfedt (lipodystrofi) hos HIV patienter, herunder tab af subkutan fedt perifert og i ansigtet, øget intraabdominalt og visceralt fedt, bryst hypertrofi og dorso-cervikal fedtphobning (buffalo hump).

Symptomer på unormal omfordeling af fedt var sjældne med amprenavir i PROAB3001. Kun ét tilfælde (Buffalo hump) blev rapporteret blandt 113 (<1 %) patienter, som ikke før havde fået antiretroviral behandling, og som fik amprenavir i kombination med lamivudin/zidovudin af en middelvarighed på 36 uger. I undersøgelsen PROAB3006 blev der rapporteret 7 (3 %) tilfælde blandt 245 patienter, der tidligere havde fået NRTI, og som fik amprenavir, samt 27 tilfælde (11 %) ud af 241 patienter, som fik indinavir, i kombination med forskellige NRTI af en middelvarighed på 56 uger ($p < 0,001$).

Antiretroviral kombinationsbehandling er forbundet med metaboliske abnormiteter såsom hypertriglyceridæmi, hyperkolesterolæmi, insulinresistens og hyperglykæmi og hyperlaktæmi (se afsnit 4.4).

Psykiske forstyrrelser

Almindelig: Humørsvingninger, depressive sygdomme

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Almindelig: Oral/perioral paræstesi, rystelser, søvnforstyrrelser

Mave-tarmkanalen

Meget almindelig: Diarré, kvalme, flatulens, opkastning

Almindelig: Mavesmerter, abdominalt ubehag, dyspeptiske symptomer, løs afføring

Lever og galdeveje

Almindelig: Forhøjet transaminase

Ikke almindelig: Hyperbilirubinæmi

Forhøjet transaminase og hyperbilirubinæmi blev primært rapporteret hos patienter med unormale udgangsværdier. Næsten alle patienter med unormale leverfunktionsprøver var samtidig inficeret med hepatitis B eller C virus.

Hud og subkutane væv

Meget almindelig: Udslæt

Ikke almindelig: Angioødem

Sjælden: Stevens-Johnsons syndrom

Udslættene var sædvanligvis milde til moderate, erytematøse eller makulopapulære kutane eruptioner, med eller uden pruritus. De forekom i den anden uge af behandlingen og svandt spontant inden for to uger uden seponering af amprenavir. En højere incidens af udslæt blev rapporteret hos patienter behandlet med amprenavir i kombination med efavirenz. Alvorlige eller livstruende hudreaktioner er forekommet hos patienter i behandling med amprenavir (se afsnit 4.4).

Knogler, led, muskler og bindevæv

Øget CPK, myalgi, myositis og sjældent rhabdomyolyse er rapporteret med proteasehæmmere, særligt i kombination med nukleosidanaloger.

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden HIV-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se afsnit 4.4).

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Træthed

Hos HIV-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner (se afsnit 4.4).

Hos patienter, som tidligere er behandlet med proteasehæmmere og i dag behandles med Agenerase kapsler 600 mg 2 gange daglig og ritonavir 100 mg 2 gange daglig, var arten og hyppigheden af bivirkningerne (grad 2-4) og grad 3/4 laboratorie abnormaliteterne i lighed med dem observeret for patienter behandlet kun med Agenerase. Eneste undtagelse var forhøjet niveau af triglycerider og CPK, som var meget almindelig forekommende hos patienter behandlet med både Agenerase og ritonavir.

4.9 Overdosering

Der er begrænsede rapporter om overdosering med Agenerase. Hvis der forekommer overdosering, bør patienten overvåges for tegn på toksicitet (se afsnit 4.8), og standard symptomatisk behandling iværksættes om nødvendigt. Da amprenavir i udstrakt grad er proteinbundet, vil dialyse sandsynligvis ikke hjælpe til nedsættelse af koncentrationen af amprenavir i blodet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: proteasehæmmer, ATC-kode: J05A E05

Virkningsmekanisme

Amprenavir er en kompetitiv hæmmer af HIV-1-proteasen. Amprenavir binder til det aktive site på HIV-1-proteasen og forebygger dermed spaltningen af viral gag og gag-pol polyprotein forstadier, og der dannes umodne, ikke-infektiose viruspartikler. Den antivirale *in vitro*-aktivitet, der er observeret for fosamprenavir, skyldes tilstedeværelsen af spormængder af amprenavir.

Antiviral *in vitro*-aktivitet

Amprenavirs antivirale *in vitro*-aktivitet blev evalueret over for HIV-1-IIIB i både akut og kronisk inficerede lymfoblastiske cellerlinier (MT-4, CEM-CCRF, H9) og perifere blodlymfocytter. Den 50 % hæmmende koncentration (IC_{50}) for amprenavir varierede fra 0,012 til 0,08 μ M i akut inficerede celler og var 0,41 μ M i kronisk inficerede celler (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Sammenhængen mellem amprenavirs *in vitro*-anti-HIV-1-aktivitet og hæmningen af HIV-1-replikationen i mennesker kendes ikke.

Resistens

In vitro

HIV-1-isolater med en nedsat følsomhed over for amprenavir er fremkommet efter en række *in vitro*-passager. Reduceret følsomhed over for amprenavir var associeret med virus, som havde udviklet I50V, I84V, V32I+I47V eller I54M mutationer.

In vivo

a) ART-naive eller PI-naive patienter

(Bemærk: Agenerase er ikke godkendt til ART-naive eller PI-naive patienter).

Adskillige behandlingsregimer både med og uden samtidig administration af ritonavir er undersøgt i forbindelse med udviklingsprogrammet for amprenavir/fosamprenavir. Fra disse regimer er prøver fra patienter med virologisk svigt blevet undersøgt og følgende fire resistensmønstre er fremkommet: V32I+I47V, I50V, I54L/M og I84V. Følgende mutationer, som også kan bidrage til resistens, blev ligeledes observeret: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V og I93L.

De nævnte mutationer sås kun sjældent, når ART-naive patienter blev behandlet med de på nuværende tidspunkt godkendte doser af fosamprenavir/ritonavir. Det samme er gældende for andre regimer boostet med ritonavir. I studiet ESS100732 fik 16 ud af 434 ART-naive patienter, der blev behandlet med 700 mg fosamprenavir/100 mg ritonavir to gange daglig, virologisk svigt efter 48 ugers behandling. 14 af disse isolater blev genotypeanalyseret, hvoraf tre isolater havde mutationer med proteaseresistens. En resistensmutation forekom i alle 3 isolater: henholdsvis K20K/R, I54I/L og I93I/L.

Blandt de 59 involverede PI-naive patienter viste genotypeanalyser af isolater fra 13 ud af 14 pædiatriske patienter med virologisk svigt resistensmønstre, som var magen til dem observeret hos voksne.

b) Patienter, der tidligere har været behandlet med PI'er

Amprenavir

I forbindelse med studier af patienter, som fik behandling med PI'er, observeredes følgende mutationer hos de patienter, der fik virologisk svigt: 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 og I93L/M. Det drejede sig om PRO30017-studiet (600 mg amprenavir/100 mg ritonavir 2 gange daglig i sub-studie A og B med henholdsvis 80 og 37 patienter).

Fosamprenavir

I APV30003 og dets forlængelse APV30005 (700 mg fosamprenavir/100 mg ritonavir to gange daglig, n = 107) blev patienter, der tidligere havde været behandlet med PI'er, fulgt. Følgende mutationer blev påvist hos de patienter, der fik virologisk svigt i løbet af 96 uger: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V og L90M.

I de pædiatriske studier APV20003 og APV29005 blev 67 patienter, der tidligere var behandlet med PI'er, behandlet med fosamprenavir/ritonavir. Der blev fundet 22 isolater med virologisk svigt og heraf havde ni patienter proteasemutationer, der var opstået som følge af behandling. Mutationprofilen var magen til den set hos voksne patienter, der tidligere har været behandlet med PI'er, behandlet med fosamprenavir/ritonavir.

Analyser baseret på genotype-resistens-test

Genotypiske fortolkningssystemer kan bruges til at bestemme aktiviteten af amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos personer med PI-resistente isolater. Den nuværende (Juli 2006) ANRS AC-11-algoritme for fosamprenavir/ritonavir definerer resistens som tilstedeværelsen af mutationerne V32I+I47A/V, eller I50V eller mindst fire af følgende mutationer: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V og L90M. Den er forbundet med øget fænotyperesistens over for fosamprenavir i kombination med ritonavir samt som reduceret sandsynlighed for virologisk respons (resistens). Når nyere data foreligger, kan konklusioner vedrørende relevansen af givne mutationer eller mutationsmønstre ændre sig. Det anbefales derfor altid at konsultere de nyeste fortolkningssystemer ved analyse af resultater fra resistenstest.

Analyser baseret på fænotype-resistens-test

Klinisk validerede fænotypiske fortolkningssystemer kan bruges i tilknytning til genotypiske data til at bestemme aktiviteten af amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos patienter med PI-resistente isolater. Firmaer, der resistenstester og diagnostiserer, har udviklet klinisk fænotypiske "cut-offs" for FPV/RTV, som kan bruges til at fortolke resultater fra resistenstest.

Krydsresistens

HIV-1-isolater med en nedsat følsomhed over for amprenavir er selekteret efter en række *in vitro*-passager. Nedsat følsomhed over for amprenavir var associeret med virus, som havde udviklet I50V, I84V, V32I+I47V eller I54M-mutationer. Hvert af disse fire genetiske mønstre, som er forbundet med

nedsat følsomhed over for amprenavir, medfører krydsresistens over for ritonavir, mens følsomheden over for indinavir, nelfinavir og saquinavir generelt er bevaret. På nuværende tidspunkt er der data om krydsresistens mellem amprenavir og andre proteasehæmmere for alle fire resistensmønstre med fosamprenavir. Mønstrene ses enten alene eller i kombination med andre mutationer. Baseret på data fra 25 antiviral-naive patienter, der er blevet behandlet med et svigtende fosamprenavirregime (hvoraf én udviste resistens over for lopinavir og saquinavir ved baseline og en anden over for tipranavir), frembringer resistensmønstret, som er forbundet med amprenavir, begrænset krydsresistens over for atazanavir/ritonavir (tre ud af 25 isolater), darunavir/ritonavir (fire ud af 25 isolater), indinavir/ritonavir (en ud af 25 isolater), lopinavir/ritonavir (tre ud af 24 isolater), saquinavir (tre ud af 24 isolater) og tipranavir/ritonavir (fire ud af 24 isolater). Omvendt bevarer amprenavir aktivitet mod nogle isolater med resistens over for andre PI'er. Den bevarede aktivitet afhænger af antallet og typen af protease-resistente mutationer i isolaterne.

Antallet af mutationer, der har betydning for PI-resistens, øges væsentligt, jo længere et regime med svigtende proteasehæmmere fortsættes. Tidlig seponering af svigtende behandling anbefales for at begrænse akkumulering af multiple mutationer, som kan være ugunstig for en efterfølgende supplerende behandling.

Krydsresistens mellem amprenavir og revers transkriptasehæmmere er usandsynlig, da angrebepunktet på enzymet er forskellig.

Agenerase anbefales ikke som monoterapi på grund af hurtig forekomst af resistente virus.

Klinisk erfaring

PI-tilvænnede voksne behandlet med boostede Agenerase kapsler

Beviset for effekten af Agenerase i kombination med ritonavir 100 mg to gange daglig er baseret på studie PRO30017. PRO30017 er et randomiseret, åbent studie, hvor PI-tilvænnede voksne, der havde haft virologisk svigt (viral load ≥ 1000 kopier/ml), fik enten Agenerase (600 mg to gange daglig) i kombination med ritonavir (100 mg to gange daglig) og nukleosidanaloger (NRTI) eller standardbehandling (SOC) med en PI som regel boostet med en lav dosis RTV.

Ethundredeogtreogtres (163) patienter blev inkluderet i PRO30017 delstudie A. Patienterne havde alle virus, der var følsomme over for Agenerase, mindst en anden PI og mindst en NRTI. Den primære analyse undersøgte non-inferioriteten af APV/r over for SOC-PI-gruppen med hensyn til den tidsvægtede gennemsnitlige ændring fra baseline (AAUCMB) i plasma viral load (HIV-1-RNA) ved uge 16. Der blev anvendt en non-inferioritetsmargin på 0,4 log₁₀ kopier/ml.

Resultater ved uge 16

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29 %) Lopinavir / RTV (36 %) Saquinavir / RTV (20 %)	Forskel mellem behandlingerne
<i>Baselinekarakteristika</i>			
Median HIV-1-RNA (log ₁₀ kopier/ml) (interval)	4,11 (2,51 – 5,97)	4,10 (2,34 – 6,07)	
Median CD4 (celler/ml) (interval)	265 (8 – 837)	322 (36 – 955)	
Antal af tidligere anvendte PI'er [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Median antal af primære PI-mutationer ¹	1,0 (interval 0 - 2)	1,0 (interval 0 - 2)	
Antal af tidligere anvendte NRTI'er [n (%)] ≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Resultat^a</i>			
Middel plasma HIV-1- RNA AAUCMB (log ₁₀ kopier/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (–0,250; 0,335) ^c
Plasma HIV-1 RNA under 400 kopier/ml (%)	66	70	6 (–21; 9) ^c

^a ”Intent To Treat” (Exponeret)-population: Observeret analyse

^b Middelstratificeret forskel

^c 95 % konfidensinterval

¹ Primære mutationer var, som defineret af IAS USA på det oprindelige analysetidspunkt i 2002; D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Børn tidligere stærkt medicinerede, behandlet med ikke-boostet Agenerase

Beviset for effekten af ikke-boostet Agenerase blev baseret på to ukontrollerede kliniske studier med 288 HIV-inficerede børn mellem 2 og 18 år. 152 af de 288 børn var tidligere behandlet med PI'er. Studiet undersøgte Agenerase oral opløsning og kapsler ved doser på 15 mg/kg tre gange daglig, 20 mg/kg tre gange daglig, 20 mg/kg to gange daglig og 22,5 mg/kg to gange daglig, selv om flertallet fik 20 mg/kg to gange daglig. De børn, som var mindst 13 år og som vejede mindst 50 kg, fik 1200 mg Agenerase to gange daglig. Der blev ikke givet en samtidig lav dosis af ritonavir. Flertallet af de PI-tilvænnede patienter havde tidligere været behandlet med mindst en (78 %) eller to (42 %) af de NRTI'er, der blev administreret samtidig med Agenerase. Ved uge 48 havde cirka 25 % af patienterne plasma HIV-1-RNA < 10.000 kopier/ml og 9 % < 400 kopier/ml med en medianændring fra baseline i CD4+-celletal på 26 celler/mm³ (n = 74).

På baggrund af disse data bør fordelene ved behandling med ikke-boostet Agenerase nøje overvejes, når behandlingen af PI-tilvænnede børn skal optimeres.

Der er ingen data om effekten af boostet Agenerase hos børn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption: Amprenavir absorberes hurtigt og godt efter peroral administration. Den absolutte biotilgængelighed er ukendt, da der ikke findes en acceptabel intravenøs formulering til anvendelse hos mennesker. Cirka 90 % af en oral administreret strålemærket amprenavir dosis blev udskilt i urinen og fæces, primært som amprenavir metabolitter. Efter peroral administration er den gennemsnitlige tid ($t_{\max}$) til maksimale serumkoncentrationer af amprenavir mellem 1-2 timer for kapslerne og ca. 0,5 til 1 time for den orale opløsning. Et andet toppunkt ses efter 10 til 12 timer og kan skyldes enten forsinket absorption eller enterohepatisk recirkulation.

Ved terapeutiske doser (1200 mg 2 gange daglig) er den maksimale gennemsnitlige steady state koncentration ($C_{\max,ss}$) for amprenavir kapsler 5,36 µg/ml (0,92-9,81), og den minimale steady state koncentration ($C_{\min,ss}$) er 0,28 µg/ml (0,12-0,51). AUC over et doseringsinterval på 12 timer er i gennemsnit 18,46 µg·h/ml (3,02-32,95).

De bløde kapsler på 50 mg og 150 mg er vist at være bioækvivalente. Biotilgængeligheden af den orale opløsning ved ækvivalente doser er mindre end for kapslerne med AUC og $C_{\max}$ henholdsvis ca. 14 % og 19 % lavere (se afsnit 4.2).

AUC og $C_{\min}$ for amprenavir blev forøget med henholdsvis 64 % og 508 % og $C_{\max}$ blev nedsat med 30 %, når ritonavir (100 mg 2 gange daglig) blev administreret sammen med amprenavir (600 mg 2 gange daglig) sammenlignet med værdier opnået efter indgift af amprenavir i doseringen 1200 mg 2 gange daglig.

Selv om administration af amprenavir sammen med mad giver en reduktion af AUC på 25 %, har det ingen virkning på koncentrationen af amprenavir 12 timer efter indtagelse (C_{12}). Så selv om mad påvirker både absorptionsgraden og -hastigheden, påvirkes den minimale steady state koncentration ($C_{\min,ss}$) ikke af fødeindtagelse.

Distribution: Det tilsyneladende fordelingsvolumen er ca. 430 liter (6 l/kg ved estimeret legemsvægt på 70 kg), hvilket indikerer et stort fordelingsvolumen ved at amprenavir nemt trænger ud i væv uden for den systemiske cirkulation. Koncentrationen af amprenavir i cerebrospinalvæsken er mindre end 1 % af plasmakoncentrationen.

I *in vitro*-undersøgelser er proteinbindingen af amprenavir ca. 90 %. Amprenavir er primært bundet til alfa-1-syreglycoprotein (AAG), men også til albumin. Det er vist, at koncentrationerne af AAG falder under det antiretrovirale behandlingsforløb. Denne ændring vil nedsætte den totale koncentration af aktivt stof i plasma. Mængden af ubundet amprenavir, som er den aktive del, er dog formentlig uændret. Mens den absolutte koncentration af frit aktivt stof forbliver konstant, svinger procenten af frit aktivt stof direkte med den totale koncentration af aktivt stof ved steady state og går fra $C_{\max,ss}$ til $C_{\min,ss}$ i løbet af doseringsintervallet. Dette vil resultere i svingning af det tilsyneladende fordelingsvolumen for totalt aktivt stof, men fordelingsvolumen for frit aktivt stof ændres ikke.

Der ses generelt ingen klinisk signifikante interaktioner med fortrængning på bindingsstedet for lægemidler, som primært er bundet til AAG. Derfor er interaktioner med amprenavir som følge af fortrængning på proteinbindingsstedet yderst usandsynlige.

Metabolisme: Amprenavir metaboliseres hovedsageligt i leveren, og mindre end 3 % udskilles uomdannet i urinen. Den primære metaboliseringsvej er via cytokrom P450 CYP3A4 enzymet. Amprenavir er et substrat for og hæmmer af CYP3A4. Lægemidler, som inducerer, hæmmer eller er substrater for CYP3A4, skal derfor bruges med forsigtighed, hvis de gives sammen med Agenerase (se afsnit 4.3, 4.4 og 4.5).

Elimination: Halveringstiden for plasmaeliminationen af amprenavir ligger fra 7,1 til 10,6 timer. Denne halveringstid øges når Agenerase kapsler administreres sammen med ritonavir. Der er ingen betydende akkumulering af aktivt stof efter multiple perorale doser af amprenavir (1200 mg 2 gange daglig). Den primære eliminationsvej af amprenavir er hepatisk metabolisme med under 3 % udskilt

uomdannet i urinen. Ca. 14 % af den indgivne dosis amprenavir findes som metabolitter og uomdannet amprenavir i urinen og ca. 75 % i fæces.

Særlige populationer:

Pædiatriske: Farmakokinetikken af amprenavir hos børn (fra 4 år) svarer til den hos voksne. Doseringer med Agenerase kapsler 20 mg/kg 2 gange daglig og 15 mg/kg 3 gange daglig medførte lignende daglige plasmakoncentrationer af amprenavir som dem, der blev opnået ved dosering af 1200 mg 2 gange daglig til voksne. Biotilgængeligheden af amprenavir fra oral opløsning er 14 % mindre end fra kapslerne. Agenerase kapsler og oral opløsning kan derfor ikke erstatte hinanden på basis af milligram til milligram.

Ældre: Farmakokinetikken af amprenavir er ikke undersøgt hos patienter over 65 år.

Nedsat nyrefunktion: Patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt specifikt. Mindre end 3 % af den terapeutiske dosis af amprenavir udskilles uomdannet i urinen. Indvirkningen af nedsat nyrefunktion på eliminationen af amprenavir burde være minimal. Det vurderes derfor, at initial dosisjustering ikke er nødvendig. Nyrernes udskillelse af ritonavir er ligeledes forsvindende lille, og derfor vurderes betydningen af nedsat nyrefunktion på eliminationen af amprenavir og ritonavir til at være minimal.

Nedsat leverfunktion: Farmakokinetikken af amprenavir er signifikant ændret hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion. AUC var næsten tredoblet hos patienter med moderat insufficiens og firedoblet hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Clearance faldt også svarende til ændringen i AUC. Dosis bør derfor nedsættes til disse patienter (se afsnit 4.2). Sådanne dosisjusteringer vil medføre amprenavirkoncentrationer tilsvarende koncentrationer opnået hos raske personer, som har fået 1200 mg amprenavir 2 gange daglig uden samtidig administration af ritonavir.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I langtidskarcinogenicitets studier med amprenavir sås benigne hepatocellulære adenoma hos hanner ved 500 mg/kg/dag hos mus og ved 750 mg/kg/dag hos rotter. Disse doser svarede til 2,0 gange (for mus) og 3,8 gange (for rotter) de doser, der gives til mennesker ved en dosering på 1200 mg amprenavir 2 gange daglig. Forandringer i det hepatocellulære focus sås i hanmus ved doser på 275 mg/kg/dag og 500 mg/kg/dag (mindst 2,0 gange større end den humane terapeutiske dosis).

En højere incidens af hepatocellulær carcinom sås hos alle hanmus i amprenavir behandlingsgrupperne. Denne forøgelse var dog ikke statistisk signifikant ved passende tests og blev ikke betragtet som relateret til administrationen af amprenavir. Mekanismen for de hepatocellulære adenoma og carcinomer, som blev fundet i disse undersøgelser er ikke klarlagt og betydningen for mennesker af de observeres effekter er usikker, men data fra kliniske forsøg og fra brug efter markedsføringen om anvendelse hos mennesker tyder på, at disse data har klinisk betydning.

Amprenavir var ikke mutagent eller genotoksisk i en række genetiske toxicitets assays foretaget *in vivo* og *in vitro* herunder bakterielle tilbagemutations (Ames) test, muselymfomcelletest, mikronukleusundersøgelse hos rotter og kromosomafvigelsesprøve med perifere, humane lymfocytter.

I toksikologiske undersøgelser hos voksne dyr begrænsede klinisk relevante fund sig til leveren og til gastrointestinale forstyrrelser. Levertoksiciteten bestod af stigning i leverenzymen, levervægt og mikroskopiske fund inklusive nekrose af hepatocytter. Denne levertoksicitet kan monitoreres og detekteres under klinisk brug ved måling af ASAT, ALAT og alkalisk fosfataseaktivitet. Der er dog ikke set betydende levertoksicitet hos patienter behandlet i kliniske undersøgelser, hverken under administration af Agenerase eller efter seponering.

Amprenavir påvirkede ikke fertiliteten.

Der fandtes ingen lokal toksicitet eller noget sensibiliseringspotentiale i dyreundersøgelser, men der er set let øjenirritation hos kaniner.

Toksicitetsundersøgelser hos unge dyr, som blev behandlet fra de var 4 dage gamle, resulterede i høj mortalitet hos både kontroldyr og dem, der fik amprenavir. Disse resultater antyder, at unge dyr mangler fuldt udviklede metaboliseringsveje, der gør dem i stand til at udskille amprenavir eller nogle kritiske bestanddele af formuleringen (f.eks. propylenglycol, PEG 400). Muligheden for anafylaktisk reaktion over for PEG 400 kan dog ikke udelukkes. Sikkerheden og effekten af Agenerase til børn under 4 år er endnu ikke slået fast i kliniske undersøgelser.

Hos drægtige mus, kaniner og rotter sås ingen større påvirkning af den embryo-føtale udvikling. Ved systemiske plasmaeksponeringer, der lå væsentlig under (kaniner) eller ikke meget over (rotter) den forventede humane eksponering ved terapeutisk dosering, sås imidlertid en række mindre ændringer, herunder forlænget thymus og mindre skeletafvigelse, hvilket antyder forsinket udvikling. En dosisafhængig stigning i vægten af placenta sås hos både kaniner og rotter, hvilket antyder en påvirkning af placentas funktion. Det anbefales derfor, at kvinder i den fertile alder, som får Agenerase, anvender effektiv svangerskabsforebyggelse (f.eks. barrieremetoder).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselskal:

gelatine,
glycerol,
opløsning af d-sorbitol (E420) og sorbitaner,
titandioxid,
rødt prægeblæk.

Kapselindhold:

d-alfatocopherylpolyethylenglycol 1000 succinat (TPGS),
macrogol 400 (PEG 400),
propylenglycol.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Hold beholderen tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvide High Density Polyethylene (HDPE)-beholdere med 480 kapsler.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/148/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. oktober 2000
Fornyelse af tilladelsen: 17. november 2005

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Agenerase 150 mg bløde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 150 mg amprenavir.

Hjælpestoffer:
d-sorbitol (E420)

Alle hjælpestoffer er anført under afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, bløde.

Aflange, uigennemsigtige, off-white til flødefarvede og mærket "GX CC2".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Agenerase, i kombination med andre antiretrovirale midler, er indiceret til behandling af HIV-1-inficerede voksne og børn over 4 år, som tidligere er behandlet med proteasehæmmere (PI'er). Agenerase kapsler bør normalt administreres sammen med en lav dosis af ritonavir for at booste effekten af amprenavir (se afsnit 4.2 og 4.5). Valget af amprenavir bør baseres på individuel testning af virusresistens og patientens tidligere behandling (se afsnit 5.1). Fordelen ved Agenerase sammen med en booster dosis af ritonavir er ikke påvist hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med proteasehæmmere (se afsnit 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandlingen bør indledes af en læge med erfaring i behandling af HIV-infektion.

Vigtigheden af at overholde hele det anbefalede doseringsregime bør understreges over for samtlige patienter.

Agenerase administreres oralt og kan tages med eller uden mad.

Agenerase findes også som en oral opløsning til børn eller voksne, som ikke kan synke kapsler. Biotilgængeligheden af amprenavir fra oral opløsning er 14 % mindre end fra kapslerne. Agenerase kapsler og oral opløsning kan derfor ikke erstatte hinanden på basis af milligram til milligram (se afsnit 5.2).

Voksne og unge på 12 år og derover (over 50 kg legemsvægt): Den anbefalede dosis af Agenerase kapsler er 600 mg 2 gange daglig sammen med 100 mg ritonavir 2 gange daglig og i kombination med andre antiretrovirale midler.

Hvis Agenerase kapsler anvendes uden samtidig indgift af ritonavir, bør højere doser af Agenerase indgives (1200 mg 2 gange daglig).

Børn (4 til 12 år) og patienter under 50 kg legemsvægt: Den anbefalede dosis Agenerase kapsler er 20 mg/kg legemsvægt 2 gange daglig i kombination med andre antiretrovirale midler, uden at den totale daglige dosis overstiger 2400 mg.

Farmakokinetikken, effekten og sikkerheden af Agenerase i kombination med lave doser af ritonavir eller andre proteasehæmmere er endnu ikke vurderet hos børn. Derfor bør sådanne kombinationer undgås til børn.

Børn under 4 år: Agenerase bør ikke anvendes til børn under 4 år p.g.a. manglende dokumentation for sikkerhed og virkning (se afsnit 5.2).

Ældre: Farmakokinetikken, effekten og sikkerheden af amprenavir er ikke undersøgt hos patienter over 65 år (se afsnit 5.2).

Nedsat nyrefunktion: Dosisjustering vurderes ikke at være nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se afsnit 5.2).

Nedsat leverfunktion: Den primære metaboliseringsvej for amprenavir er via leveren. Agenerase kapsler bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion. Klinisk effekt og sikkerhed er ikke fastlagt hos denne patientgruppe. For patienter med nedsat leverfunktion findes farmakokinetiske data for brugen af Agenerase kapsler uden samtidig administration af ritonavir. Ud fra farmakokinetiske data bør dosis reduceres til 450 mg 2 gange daglig til voksne patienter med moderat nedsat leverfunktion og til 300 mg 2 gange daglig til voksne patienter med svært nedsat leverfunktion. Der kan ikke gives doseringsanbefalinger til børn med nedsat leverfunktion (se afsnit 5.2).

Brugen af amprenavir i kombination med ritonavir er ikke undersøgt for patienter med nedsat leverfunktion. Der kan derfor ikke gives doseringsanbefalinger til denne kombination. Samtidig administration af ovennævnte bør anvendes med forsigtighed til patienter med mild og moderat nedsat leverfunktion og er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se afsnit 4.3).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof amprenavir eller over for et eller flere af hjælpestofferne i Agenerase kapsler.

Agenerase må ikke administreres samtidig med præparater med smalt terapeutisk vindue, og som er substrater for cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administration kan resultere i kompetitiv hæmning af metabolismen af disse lægemidler og skabe grundlag for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger såsom hjerterytmier (f.eks. amiodaron, bepridil, quinidin, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid), respiratorisk depression og/eller forlænget sedation (f.eks. oral triazolam og oral midazolam (se afsnit 4.5 mht parenteral midazolam)), perifere vasospasmer eller iskæmi og iskæmi i andre væv, herunder iskæmi i hjernen henholdsvis hjertet (f.eks. ergotaminderivater).

Agenerase i kombination med ritonavir er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Samtidig behandling med Agenerase og lavdosis ritonavir i kombination med rifampicin er kontraindiceret (se afsnit 4.5).

Samtidig administration af Agenerase og ritonavir må ikke kombineres med lægemidler med smalt terapeutisk vindue, som er afhængige af CYP2D6 metabolisme, f.eks. flecainid og propafenon (se afsnit 4.5).

Naturprodukter indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*) må ikke anvendes samtidig med amprenavir på grund af risikoen for fald i plasmakoncentrationerne og reduceret klinisk effekt af amprenavir (se afsnit 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter bør orienteres om, at Agenerase eller enhver anden nuværende antiretroviral behandling ikke kurerer HIV. De kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner eller andre komplikationer af HIV-infektionen. Det er ikke påvist, at nuværende antiretroviral behandling, herunder Agenerase, forebygger risikoen for at overføre HIV til andre gennem seksuel kontakt eller gennem smittet blod. Der bør fortsat tages passende forholdsregler.

Ud fra foreliggende farmakodynamiske data, bør amprenavir bruges i kombination med mindst 2 andre antiretrovirale midler. Resistente virus fremkommer hurtigt, når amprenavir gives som monoterapi (se afsnit 5.1). Agenerase kapsler bør normalt administreres sammen med en lav dosis af ritonavir og i kombination med andre antiretrovirale midler (se afsnit 4.2).

Leversygdom

Sikkerheden og effekten af amprenavir er ikke klarlagt hos patienter med underliggende leversygdomme. Brugen af Agenerase kapsler i kombination med ritonavir er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se afsnit 4.3). Patienter med kronisk hepatitis B eller C behandlet med antiretroviral kombinationsterapi har øget risiko for alvorlige og potentielt fatale leverpåvirkninger. Ved samtidig behandling af hepatitis B eller C med antivirale midler, henvises til oplysninger om disse produkter.

Hos patienter med leverinsufficiens, herunder kronisk aktiv hepatitis, ses oftere abnorm leverfunktion i forbindelse med den antiretrovirale behandling, og disse patienter bør kontrolleres i henhold til standardpraksis. Hvis der er tegn på forværring af leversygdommen hos disse patienter, bør afbrydelse eller ophør af behandlingen overvejes.

Lægemidler – interaktioner

Samtidig brug af Agenerase med ritonavir og fluticason eller andre glukokortikoider, som metaboliseres af CYP3A4, anbefales ikke, med mindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (se afsnit 4.5).

HMG-CoA reduktase hæmmerne lovastatin og simvastatin metaboliseres i udstrakt grad af CYP3A4. Derfor kan samtidigt brug af Agenerase og simvastatin eller lovastatin ikke anbefales på grund af øget risiko for udvikling af myopati herunder rhabdomyolyse. Selvom atorvastatin metaboliseres i mindre grad af CYP3A4, bør der også her udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af Agenerase, og dosisnedsættelse af atorvastatin bør overvejes. Hvis behandling med en HMG-CoA reduktasehæmmer er indiceret, anbefales pravastatin eller fluvastatin (se afsnit 4.5).

For nogle stoffer, der kan forårsage alvorlige eller livstruende bivirkninger, såsom carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, tricykliske antidepressiva og warfarin (mål International Normaliseret Ratio) er koncentrationsmålinger tilgængelige. Dette burde minimere risikoen for potentielle sikkerhedsproblemer ved samtidig anvendelse.

Samtidig brug af Agenerase og halofantrin eller lidocain (systemisk) er ikke anbefalet (se afsnit 4.5).

Krampestillende lægemidler (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin) skal bruges med forsigtighed. Effekten af Agenerase kan være nedsat på grund af fald i plasmakoncentrationer af amprenavir hos patienter, der samtidig bruger disse lægemidler (se afsnit 4.5).

Terapeutiske koncentrationsmålinger anbefales for immunsuppressive lægemidler (cyclosporin, tacrolimus, rapamycin), når disse administreres samtidig med Agenerase (se afsnit 4.5).

Forsigtighed er tilrådet ved samtidig brug af Agenerase og PDE5 hæmmere (f.eks. sildenafil og vardenafil) (se afsnit 4.5).

Forsigtighed er tilrådet ved samtidig brug af Agenerase og delavirdin (se afsnit 4.5).

En nedsættelse af rifabutin dosis med mindst 50 % er anbefalet ved samtidig brug af Agenerase. Gives ritonavir samtidig er yderligere dosisnedsættelse muligvis nødvendigt (se afsnit 4.5).

På grund af muligheden for metaboliske interaktioner med amprenavir, kan effekten af hormonal antikonception ændres, men der foreligger ikke tilstrækkelig information til at forudsige hvorledes de to stoffer vil interagere. Derfor anbefales alternativ sikker svangerskabsforebyggelse til kvinder i den fertile alder (se afsnit 4.5).

Samtidig administration af amprenavir og methadon medfører en nedsættelse af koncentrationen af methadon. Hvis methadon indgives samtidig med amprenavir, bør patienterne derfor overvåges for opioid abstinenssyndrom, særligt hvis der også gives lav dosis ritonavir. Der kan ikke gives anbefalinger for dosisjusteringer af amprenavir, når amprenavir gives samtidig med methadon.

Agenerase kapsler indeholder vitamin E (109 IU/150 mg kapsel), derfor anbefales ekstra vitamin E-tilskud ikke.

Agenerase kapsler indeholder også sorbitol (E420). Patienter med sjældne arvelige problemer med fructose intolerance bør ikke tage denne medicin.

På grund af muligheden for toksicitet af det høje indhold af propylenglycol i Agenerase oral opløsning er denne formulering kontraindiceret til børn under 4 år og bør bruges med forsigtighed til visse andre patientkategorier. Produktresuméet for Agenerase oral opløsning bør ses igennem for fyldige oplysninger.

Udslæt/hudreaktioner

De fleste patienter med mildt eller moderat udslæt kan fortsætte med Agenerase. Egnede antihistaminer (f.eks. cetirizindihydrochlorid) kan reducere kløe og fremskynde heling af udslættet. Agenerase skal seponeres permanent, hvis udslættet er ledsaget af systemiske eller allergiske symptomer, eller hvis slimhinderne er involveret (se afsnit 4.8).

Hyperglykæmi

Der er rapporteret om nyudviklet diabetes mellitus, hyperglykæmi eller forværring af eksisterende diabetes mellitus hos patienter, der fik antiretroviral behandling inklusive proteasehæmmere. Hos nogle af disse var hyperglykæmien alvorlig og i visse tilfælde også ledsaget af ketoacidose. Hos mange af patienterne var der flere medicinske tilstande tilstede, heraf nogle som krævede behandling med midler, der er forbundet med udvikling af diabetes mellitus eller hyperglykæmi. Blodets glukoseindhold bør testes inden påbegyndelse af behandling med Agenerase og med periodiske intervaller under behandlingen.

Lipodystrofi

Antiretroviral kombinationsbehandling er hos HIV patienter blevet forbundet med en omfordeling af legemsfedt (lipodystrofi). Langtidskonsekvenserne er i øjeblikket ukendte. Kendskabet til virkningsmekanismen er ufuldstændig. Det er blevet antaget, at der er en forbindelse mellem visceral lipomatose og proteasehæmmere samt lipoatrofi og nucleosid revers transkriptase inhibitorer. En højere risiko for at få lipodystrofi er blevet sat i forbindelse med individuelle faktorer som højere alder og lægemiddelrelaterede faktorer som længere antiretroviral behandlingstid og ledsagende metaboliske forstyrrelser. Klinisk undersøgelse bør inkludere evaluering af fysiske tegn på omfordeling af fedt.

Øgede koncentrationer af lipider

Behandling med amprenavir har medført en stigning i koncentrationen af triglycerider og kolesterol. Der bør foretages målinger af triglycerider og kolesterol inden påbegyndelse af behandling med Agenerase og med periodiske intervaller under behandlingen, se afsnit 4.8.

Lipide dysfunktioner bør behandles i henhold til klinisk praksis.

Hæmofilipatienter

Der er rapporteret om øget blødningstendens, herunder spontane hudhæmatomer og hæmarthroner hos hæmofilipatienter type A og B, som blev behandlet med proteasehæmmere. Hos nogle patienter blev der givet ekstra faktor VIII. I over halvdelen af de rapporterede tilfælde blev behandling med proteasehæmmere fortsat eller genoptaget, hvis den havde været afbrudt. En kausal sammenhæng mistænkes, skønt virkningsmekanismen ikke er blevet belyst. Hæmofilipatienter bør derfor gøres opmærksom på muligheden for øget blødningstendens.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis carinii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden HIV-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er udført med amprenavir som eneste proteasehæmmer. Når amprenavir og ritonavir co-administreres vil ritonavirs metaboliske interaktion tilsyneladende dominere, idet ritonavir er en mere potent CYP3A4 hæmmer. Ritonavir hæmmer også CYP2D6 og inducerer CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 og glucuronolsyl transferase. Den fulde information for ritonavir skal derfor konsulteres, før påbegyndelse af kombinationsterapi med Agenerase og ritonavir.

Amprenavir og ritonavir metaboliseres primært i leveren af CYP3A4. Derfor kan lægemidler, som enten deler denne metaboliseringsvej eller modificerer aktiviteten af CYP3A4, eventuelt ændre farmakokinetikken af amprenavir. Tilsvarende kan amprenavir og ritonavir eventuelt modificere farmakokinetikken af andre lægemidler, som deler denne metaboliseringsvej.

Associerede kontraindikationer (se afsnit 4.3)

CYP3A4 substrater med smalt terapeutisk indeks

Agenerase må ikke administreres samtidig med lægemidler med smalt terapeutisk vindue indeholdende aktive stoffer, der er substrater for cytochrome P4503A4 (CYP3A4). Samtidig administration kan resultere i kompetitiv hæmning af metaboliseringen af disse aktive stoffer. Herved øges deres plasmaniveau, hvilket kan medføre til alvorlige og /eller livstruende bivirkninger såsom

hjerterytmie (f.eks. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimozid, quinidin, terfanadin) eller periferale vasospasmer eller iskæmi (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin).

CYP2D6 substrater med smalt terapeutisk index

Kombinationsbehandling med Agenerase og ritonavir må ikke administreres samtidig med lægemidler indeholdende aktive substanser, der i høj grad er afhængige af CYP2D6 metabolismen, og for hvilke en forøget plasmakonzentration er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger. Disse aktive stoffer inkluderer flecainid og propafenon.

Rifampicin

Rifampicin er en potent CYP3A4 inducer og har vist sig at forårsage en reduktion i amprenavir AUC med 82 %, hvilket kan føre til manglende virologisk effekt og resistensudvikling. Forsøg på at modvirke denne reduktion i amprenavir AUC, ved at øge dosis af andre proteasehæmmere sammen med ritonavir, resulterede i en højere forekomst af leverpåvirkninger. Rifampicin i kombination med Agenerase og lavdosis ritonavir er kontraindiceret (se afsnit 4.3).

Perikon (*Hypericum perforatum*)

Serumkoncentrationer af amprenavir kan reduceres ved samtidig anvendelse af naturlægemidler indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*). Virkningen skyldes, at perikon inducerer de medikamentelle metaboliseringsenzymmer. Naturlægemidler indeholdende perikon bør derfor ikke gives samtidig med Agenerase. Hvis en patient allerede indtager perikon bør amprenavirniveau og om muligt virusniveau kontrolleres og behandlingen med perikon afbrydes. Niveauet af amprenavir kan stige ved afbrydelse af behandlingen med perikon. Den induktive effekt kan vedblive i op til 2 uger efter ophør af behandlingen med perikon.

Andre kombinationer

Bemærk, følgende interaktionsdata er opnået hos voksne

Antiretrovirale midler

• Proteasehæmmere (PI)

Indinavir: AUC, C_{min} og C_{max} for indinavir var nedsat med henholdsvis 38 %, 27 % og 22 %, når det blev givet med amprenavir. Den kliniske relevans af disse ændringer er ukendt. AUC, C_{min} og C_{max} for amprenavir var øget med henholdsvis 33 %, 25 % og 18 %. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når indinavir administreres sammen med amprenavir.

Saquinavir: AUC, C_{min} og C_{max} for saquinavir var henholdsvis nedsat med 19 % og 48 % og øget med 21 %, når det blev givet med amprenavir. Den kliniske relevans af disse ændringer er ukendt. AUC, C_{min} og C_{max} for amprenavir var nedsat med henholdsvis 32 %, 14 % og 37 %. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når saquinavir administreres sammen med amprenavir.

Nelfinavir: AUC, C_{min} og C_{max} for nelfinavir var øget med henholdsvis 15 %, 14 % og 12 %, når det blev givet med amprenavir. C_{max} for amprenavir var nedsat med 14 %, mens AUC og C_{min} var øget med henholdsvis 9 % og 189 %. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når nelfinavir administreres sammen med amprenavir (se også efavirenz nedenfor).

Ritonavir: AUC og C_{min} for amprenavir blev forøget med henholdsvis 64 % og 508 % og C_{max} blev nedsat med 30 %, når ritonavir (100 mg 2 gange daglig) blev administreret sammen med amprenavir kapsler (600 mg 2 gange daglig), sammenlignet med værdier opnået efter administration af amprenavir kapsler i doseringen 1200 mg 2 gange daglig. I kliniske undersøgelser er der blevet anvendt doser på 600 mg amprenavir 2 gange daglig og 100 mg ritonavir 2 gange daglig, hvilket bekræfter sikkerheden og effekten af dette regime.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra): I en åben ikke-fastende farmakokinetisk undersøgelse mindskedes AUC, C_{max} og C_{min} for lopinavir med henholdsvis 38 %, 28 % og 52 %, når amprenavir (750 mg 2 gange

daglig) blev givet i kombination med Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir 2 gange daglig). I den samme undersøgelse øgedes AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$ for amprenavir med henholdsvis 72 %, 12 % og 483 % sammenlignet med værdier efter standard doser af amprenavir (1200 mg 2 gange daglig).

Amprenavir plasma $C_{\min}$ værdier opnået med kombinationen af amprenavir (600 mg 2 gange daglig) og Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir 2 gange daglig) var ca. 40-50 % lavere end da amprenavir (600 mg 2 gange daglig) blev givet i kombination med ritonavir (100 mg 2 gange daglig). Ved at give yderligere ritonavir til amprenavir plus Kaletra regimet øges lopinavir $C_{\min}$ værdierne, men ikke amprenavir $C_{\min}$ værdierne. Der kan ikke gives anbefalinger vedrørende dosering ved samtidig administration af amprenavir og Kaletra, men hyppig monitorering anbefales, da sikkerhed og effekt af denne kombination er uafklaret.

- **Nukleosidanalogs revers transkriptasehæmmere (NRTI)**

Zidovudin: AUC og $C_{\max}$ for zidovudin var øget med henholdsvis 31 % og 40 %, når det blev givet med amprenavir. AUC og $C_{\max}$ for amprenavir var uændrede. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når zidovudin administreres sammen med amprenavir.

Lamivudin: AUC og $C_{\max}$ for henholdsvis lamivudin og amprenavir var begge uændrede, når disse lægemidler blev givet samtidigt. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når lamivudin administreres sammen med amprenavir.

Abacavir: AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for abacavir var uændrede, når det blev givet med amprenavir. AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for amprenavir var øget med henholdsvis 29 %, 27 % og 47 %. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når abacavir administreres sammen med amprenavir.

Didanosin: Der er ikke udført farmakokinetiske undersøgelser med Agenerase i kombination med didanosin. På grund af dets indhold af antacida anbefales det dog, at didanosin og Agenerase administreres med mindst én times mellemrum (se antacida nedenfor).

- **Non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTI)**

Efavirenz: Det er set, at efavirenz har nedsat $C_{\max}$, AUC og $C_{\min,ss}$ for amprenavir med ca. 40 % hos voksne. Når amprenavir gives i kombination med ritonavir, kompenseres effekten af efavirenz af ritonavirs farmakokinetiske boostereffekt. Hvis efavirenz derfor gives i kombination med amprenavir (600 mg 2 gange daglig) og ritonavir (100 mg 2 gange daglig) er dosisjustering ikke nødvendig. Hvis efavirenz gives sammen med amprenavir og nelfinavir, er dosisjustering ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne.

Behandling med efavirenz i kombination med amprenavir og saquinavir kan ikke anbefales, da ekspositionen af begge proteasehæmmere ville være nedsat.

Der kan ikke gives doseringsanbefalinger for samtidig administration af amprenavir og andre proteasehæmmere og efavirenz til børn. Sådanne kombinationer bør undgås til patienter med nedsat leverfunktion.

Nevirapin: Påvirkningen af nevirapin på andre proteasehæmmere og de få data, som er tilgængelige, tyder på at nevirapin kan nedsætte serumkoncentrationerne af amprenavir.

Delavirdin: Ved samtidig indgift af delavirdin og amprenavir blev AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$ for delavirdin mindsket med henholdsvis 61 %, 47 % og 88 %, mens AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$ for amprenavir blev øget med henholdsvis 130 %, 40 % og 125 %. Der findes ikke doseringsvejledninger for samtidig administration af amprenavir og delavirdin. Det anbefales at udvise forsigtighed ved samtidig administration af disse lægemidler, da effekten af delavirdin kan være nedsat på grund af subtrapeutiske plasmakoncentrationer.

Der kan ikke gives doseringsanbefalinger for samtidig administration af amprenavir og ritonavir i kombination med delavirdine. Der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af disse medicinal-

produkter samtidig. Klinisk og virologisk monitorering bør foretages og følges nøje, idet det er svært at forudsige effekten af den samtidige administration af amprenavir og ritonavir på delavirdine.

Antibiotika/svampemidler

Rifabutin: Samtidig administration af amprenavir og rifabutin resulterede i en øgning på 193 % for rifabutin AUC og en øgning i rifabutin-relaterede bivirkninger. Øgningen i plasmaconcentrationen af rifabutin stammer sandsynligvis fra amprenavirs hæmning af CYP3A4-medieret metabolisme af rifabutin. Når det er klinisk nødvendigt at administrere rifabutin samtidig med Agenerase, er en dosisreduktion for rifabutin på mindst halvdelen af den anbefalede dosis tilrådelig, men der er ingen tilgængelige kliniske data. Samtidig administration af ritonavir kan resultere i en endnu større stigning i koncentrationen af rifabutin.

Clarithromycin: AUC og C_{min} for clarithromycin var uændrede og C_{max} nedsat med 10 %, når det blev givet med amprenavir. AUC, C_{min} og C_{max} for amprenavir var øget med henholdsvis 18 %, 39 % og 15 %. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når clarithromycin administreres sammen med amprenavir. Samtidig administration af ritonavir kan resultere i en endnu større stigning i koncentrationen af clarithromycin.

Erythromycin: Der er ikke udført farmakokinetiske undersøgelser med Agenerase i kombination med erythromycin. Ved samtidig administration kan plasmakoncentrationerne for begge lægemidler dog eventuelt øges.

Ketoconazol/Itraconazol: AUC og C_{max} for ketoconazol var øget med henholdsvis 44 % og 19 %, når stoffet blev givet sammen med amprenavir alene. AUC og C_{max} for amprenavir var henholdsvis øget med 31 % og nedsat med 16 %. Koncentrationen af itraconazol forventes at stige på samme vis som koncentration af ketoconazol. I de tilfælde hvor ketoconazol eller itraconazol administreres sammen med amprenavir er en dosisjustering ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne. Samtidig administration af fosamprenavir 700 mg i kombination med ritonavir 100 mg 2 gange daglig og ketoconazol 200 mg én gang daglig forøgede plasma C_{max} for ketoconazol med 25 %. AUC(0- τ) blev forøget til værdier 2,69 gange større end dem observeret ved administration af ketoconazol 200 mg én gang daglig uden samtidig administration af fosamprenavir med ritonavir. C_{max} , AUC og C_{min} for amprenavir var uforandret. Høje doser af ketoconazol og af itraconazol (>200 mg/dag) frarådes i de tilfælde, hvor de to stoffer anvendes samtidig med Agenerase i kombination med ritonavir.

Andre mulige interaktioner

Andre lægemidler som anført nedenfor, herunder eksempler på substrater, hæmmere eller induktorer for CYP3A4, kan føre til interaktioner, når de gives med Agenerase. Den kliniske betydning af disse mulige interaktioner er ukendt og er ikke undersøgt. Patienter bør derfor monitoreres for toksiske reaktioner knyttet til disse lægemidler, når de gives i kombination med Agenerase.

Antacida: På baggrund af data fra andre proteasehæmmere, tilrådes det, at antacida ikke tages på samme tid som Agenerase, da absorptionen kan forringes. Det anbefales, at antacida og Agenerase administreres med mindst én times mellemrum.

Krampestillende aktive substanser: Samtidig administration af krampestillende aktive substanser, kendt som enzymatiske induktorer (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital), og amprenavir kan føre til nedsat plasmakoncentration af amprenavir. Disse kombinationer skal bruges med forsigtighed og terapeutisk monitorering af koncentrationer er anbefalet (se afsnit 4.4).

Kalciumkanalblokkere: Amprenavir kan medføre øgede serumkoncentrationer af calciumkanalblokkere som amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin og verapamil, hvilket muligvis vil medføre øget aktivitet og toksicitet af disse lægemidler.

Midler mod erektil dysfunktion: På baggrund af data fra andre proteasehæmmere, bør der udvises forsigtighed, hvis PDE5 hæmmere (f.eks. sildenafil og vardenafil) ordineres til patienter, der får

Agenerase. Samtidig administration med Agenerase kan føre til en betydelig stigning i plasmakoncentrationen af PDE5 hæmmere og antallet af associerede bivirkninger, herunder hypotension, synsforstyrrelser og priapismus (se afsnit 4.4).

Fluticasonpropionat (interaktion med ritonavir): I et klinisk studie, hvor ritonavir 100 mg kapsler blev givet 2 gange daglig samtidig med 50 µg intranasal fluticasonpropionat (4 gange daglig) i 7 dage til raske personer, steg fluticasonpropionatplasmaniveauet signifikant, mens det interne kortisolniveau faldt med cirka 86 % (90 % konfidensinterval 82-89 %). Større påvirkning kan forventes når fluticasonpropionat inhaleres. Hos patienter, der fik ritonavir og inhaleret eller intranasalt fluticasonpropionat, er der rapporteret om systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression, hvilke også kan forekomme med andre kortikosteroider, som metaboliseres via P450 3A, for eksempel budesonid. Samtidig administration af Agenerase med ritonavir og disse glukokortikoider anbefales derfor ikke, med mindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider (se afsnit 4.4). Det bør overvejes at reducere dosis af glukokortikoidet samtidig med tæt monitorering af lokale og systemiske bivirkninger eller at skifte til et glukokortikoid, som ikke er substrat for CYP3A4 (for eksempel beclometason). I tilfælde af behandlingsophør med glukokortikoider skal nedtrapningen ske gradvist over en længere periode. Påvirkningen af ritonavirplasmaniveauet ved systemisk høje fluticasonkoncentrationer er endnu ukendt.

HMG-CoA reductase hæmmere: HMG-CoA reductase hæmmere, der primært metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. lovastation og simvastation), forventes at få en markant stigning af plasmakoncentrationen ved samtidig administration med Agenerase. Da en øget koncentration af HMG-CoA reductase hæmmere kan forårsage myopati, herunder rhabdomyolyse, kan samtidig administration med Agenerase ikke anbefales. Atorvastatin metaboliseres ikke i samme grad af CYP3A4. Såfremt atorvastatin anvendes sammen med Agenerase, bør atorvastatin anvendes i så lav dosering som muligt. Pravastatin og fluvastatin metaboliseres ikke af CYP3A4, og der forventes ikke interaktioner med proteasehæmmere. Hvis behandling med HMG-CoA reductase hæmmere er indiceret, anbefales behandling med pravastatin eller fluvastatin.

Immunosuppressive stoffer: Hyppig terapeutisk koncentrationsmåling af immunsuppressantniveauerne anbefales indtil niveauerne er stabiliserede, idet plasmakoncentrationen af cyklosporin, rapamycin og tacrolimus kan være forhøjet, når stofferne administreres sammen med amprenavir (se afsnit 4.4).

Midazolam: Midazolam metaboliseres i stor udstrækning af CYP3A4. Samtidig administration af Agenerase, med eller uden ritonavir, kan medføre en stor stigning i koncentrationen af dette benzodiazepin. Der er ikke udført interaktionsanalyser af Agenerase i kombination med benzodiazepiner. Data for andre CYP3A4-hæmmere indikerer, at midazolamkoncentrationen bliver signifikant højere, når midazolam gives oralt. Derfor må Agenerase ikke anvendes i kombination med oral midazolam (se afsnit 4.3), og der bør udvises forsigtighed, når Agenerase anvendes i kombination med parenteral midazolam. Data for samtidig brug af parenteral midazolam og andre proteasehæmmere indikerer en mulig 3-4 fold stigning i plasmaniveauet af midazolam. Hvis Agenerase, med eller uden ritonavir, gives i kombination med parenteral midazolam, skal det gøres på en intensivafdeling eller under tilsvarende forhold, som sikrer tæt klinisk monitorering og tilgængelig medicinsk behandling i tilfælde af, at der skulle opstå respiratorisk depression og/eller forlænget sedation. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, specielt hvis der skal gives mere end en enkelt dosis af midazolam.

Methadon og opioidderivater: Samtidig administration af methadon og amprenavir resulterede i en nedsættelse af C_{max} og AUC af den aktive methadon enantiomer (R-enantiomer) på henholdsvis 25 % og 13 %, mens C_{max} , AUC og C_{min} for den inaktive enantiomer (S-enantiomer) blev nedsat med henholdsvis 48 %, 40 % og 23 %. Når methadon gives samtidig med amprenavir, bør patienter overvåges for opioid abstinenssyndrom, særligt hvis der også gives lav dosis ritonavir. Til sammenligning viste samtidig administration af methadon og amprenavir i en historisk ikke-matched kontrolgruppe en nedsættelse af serum amprenavir AUC, C_{max} og C_{min} med henholdsvis 30 %, 27 % og 25 %. Der kan på nuværende tidspunkt ikke gives anbefalinger vedrørende justering af

amprenavirdoseringen, når amprenavir gives samtidig med methadon på grund af den naturligt lave reliabilitet af den ikke-matched historiske kontrol.

Orale antikoagulanter: Når warfarin eller andre orale antikoagulanter administreres samtidig med Agenerase, anbefales en øget monitorering af IRN (International Normaliseret Ratio) på grund af et muligt fald eller en mulig stigning i deres anti-thrombotiske virkning (se afsnit 4.4).

Steroider: Østrogener og progesteroner kan interagere med amprenavir. Den nuværende information er dog ikke tilstrækkelig til at fastslå interaktionens art. Samtidig administration af 0,035 mg ethinylestradiol og 1,0 mg norethidrom resulterede i et fald i AUC og $C_{\min}$ for Agenerase på henholdsvis 22 % og 20 %, $C_{\max}$ var uændret. $C_{\min}$ for ethinylestradiol steg med 32 %, mens AUC og $C_{\min}$ for norethidrom forøgedes med henholdsvis 18 % og 45 %. Alternative svangerskabsforebyggende metoder anbefales til kvinder i den frugtbare alder. Når ritonavir administreres samtidig kan effekten på koncentrationen af de kontrceptive hormoner ikke forudsiges, og derfor anbefales andre svangerskabsforebyggende metoder.

Tricykliske antidepressiva: Effekten og bivirkninger af tricykliske antidepressiva bør overvåges omhyggeligt, når disse (f.eks. desipramin og nortriptylin) anvendes samtidig med Agenerase (se afsnit 4.4).

Paroxetin: Plasmakonzentrationen af paroxetin kan blive signifikant reduceret, når paroxetin administreres samtidig med amprenavir og ritonavir. Mekanismen bag denne interaktion er ukendt. Tidligere samtidige administrationer viste ingen ændring i de farmakokinetiske parametre for amprenavir. Ved samtidig administration af paroxetin og Agenerase i kombination med ritonavir anbefales det derfor at dosistitrere paroxetin. Dette gøres ud fra en klinisk vurdering af det antidepressive respons. Patienter, der allerede er i behandling med en stabil dosis paroxetin, og som påbegynder behandling med Agenerase og ritonavir, bør overvåges for antidepressivt respons.

Andre stoffer: Amprenavir kan øge plasmakonzentrationerne af andre stoffer. Dette inkluderer stoffer som: clozapin, cimetidin, dapson og loratadin. Visse stoffer (f.eks. lidocain (systemisk) og halofantrin) administreret samtidig med Agenerase kan give alvorlige bivirkninger. Samtidig administration er ikke anbefalet (se afsnit 4.4).

4.6 Graviditet og amning

Graviditet: Der foreligger ikke fyldestgørende data om brugen af amprenavir under graviditet. I dyreforsøg er der observeret reproduktiv toksicitet (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Dette lægemiddel bør kun anvendes under graviditet efter nøje afvejning af de potentielle fordele mod den potentielle risiko for fosteret.

Amning: Der er fundet amprenavirbeslægtet materiale i rottemælk, men det vides ikke, om amprenavir udskilles i modermælk. En reproduktionsundersøgelse hos drægtige rotter, som blev doseret fra tidspunktet for uterin implantation og til og med diegivningen, viste nedsatte øgninger i legemsvægten hos afkommet i diegivningsperioden. Den systemiske eksposition hos moderdyrene i forbindelse med dette fund svarede til ekspositionen hos mennesker efter administration af den anbefalede dosis. Den videre udvikling af afkommet, inklusive fertilitet og reproduktiv formåen, var ikke påvirket af indgift af amprenavir til moderen. Det anbefales derfor, at mødre undlader at amme deres spædbørn, mens de er i behandling med Agenerase. Desuden anbefales det, at HIV-inficerede kvinder ikke ammer deres spædbørn for at undgå at overføre HIV.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se afsnit 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden ved Agenerase er undersøgt hos voksne og børn på mindst 4 år i kontrollerede kliniske afprøvninger i kombination med forskellige andre antiretrovirale midler. Bivirkninger, som betragtes forbundet med anvendelsen af Agenerase, er gastrointestinale symptomer, udslæt og oral/perioral paræstesi. De fleste bivirkninger under behandling med Agenerase var af mild til moderat sværhedsgrad, startede tidligt i forløbet og var sjældent begrænsende for behandlingen. For mange af disse bivirkninger er det uklart, om de er relateret til Agenerase, til den øvrige behandling i kontrollen af HIV sygdommen eller til selve sygdomsprocessen.

Sikkerhedsprofilen, som den tegner sig hos børn, er af samme karakter som hos voksne.

Bivirkninger er nævnt nedenfor fordelt efter MedDRA organklasser og frekvens. Frekvenserne er defineret som:

Meget almindelig	$\geq 1/10$
Almindelig	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Ikke almindelig	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjælden	$\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$

Placeringen af nedenfor nævnte bivirkninger med hensyn til frekvens er baseret på data fra kliniske undersøgelser og postmarketing data.

Hovedvægten af nedenfor nævnte bivirkninger er set i 2 kliniske undersøgelser (PROAB3001, PROAB3006) med PI-naive patienter, som modtog Agenerase 1200 mg 2 gange daglig. Virkninger (grad 2-4), som er rapporteret af investigator som henførende til undersøgelsesmedicinen er inkluderet, såvel som grad 3-4 behandlingsrelaterede abnormiteter set ved undersøgelser i laboratoriet. Vær opmærksom på, at der ikke er taget højde for baggrundsraten i comparator gruppen.

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig:	Hyperkolesterolæmi
Almindelig:	Forhøjede triglycerider, forhøjet amylase, abnorm fedtomfordeling, anorexi
Ikke almindelig:	Hyperglykæmi

Forhøjede triglycerider, forhøjet amylase og hyperglykæmi (grad 3-4) blev primært rapporteret hos patienter med unormale udgangsværdier.

Forhøjet kolesterolniveau var grad 3-4 i intensitet.

Antiretroviral kombinationsbehandling er forbundet med en omfordeling af legemsfedt (lipodystrofi) hos HIV patienter, herunder tab af subkutan fedt perifert og i ansigtet, øget intraabdominalt og visceralt fedt, bryst hypertrofi og dorso-cervikal fedtphobning (buffalo hump).

Symptomer på unormal omfordeling af fedt var sjældne med amprenavir i PROAB3001. Kun ét tilfælde (Buffalo hump) blev rapporteret blandt 113 ($< 1\%$) patienter, som ikke før havde fået antiretroviral behandling, og som fik amprenavir i kombination med lamivudin/zidovudin af en middelvarighed på 36 uger. I undersøgelsen PROAB3006 blev der rapporteret 7 (3 %) tilfælde blandt 245 patienter, der tidligere havde fået NRTI, og som fik amprenavir, samt 27 tilfælde (11 %) ud af 241 patienter, som fik indinavir, i kombination med forskellige NRTI af en middelvarighed på 56 uger ($p < 0,001$).

Antiretroviral kombinationsbehandling er forbundet med metaboliske abnormiteter såsom hypertriglyceridæmi, hyperkolesterolæmi, insulinresistens og hyperglykæmi og hyperlaktæmi (se afsnit 4.4).

Psykiske forstyrrelser

Almindelig: Humørsvingninger, depressive sygdomme

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Almindelig: Oral/perioral paræstesi, rystelser, søvnforstyrrelser

Mave-tarmkanalen

Meget almindelig: Diarré, kvalme, flatulens, opkastning

Almindelig: Mavesmerter, abdominalt ubehag, dyspeptiske symptomer, løs afføring

Lever og galdeveje

Almindelig: Forhøjet transaminase

Ikke almindelig: Hyperbilirubinæmi

Forhøjet transaminase og hyperbilirubinæmi blev primært rapporteret hos patienter med unormale udgangsværdier. Næsten alle patienter med unormale leverfunksionsprøver var samtidig inficeret med hepatitis B eller C virus.

Hud og subkutane væv

Meget almindelig: Udslet

Ikke almindelig: Angioødem

Sjælden: Stevens-Johnsons syndrom

Udslettene var sædvanligvis milde til moderate, erytematøse eller makulopapulære kutane eruptioner, med eller uden pruritus. De forekom i den anden uge af behandlingen og svandt spontant inden for to uger uden seponering af amprenavir. En højere incidens af udslet blev rapporteret hos patienter behandlet med amprenavir i kombination med efavirenz. Alvorlige eller livstruende hudreaktioner er forekommet hos patienter i behandling med amprenavir (se afsnit 4.4).

Knogler, led, muskler og bindevæv

Øget CPK, myalgi, myositis og sjældent rhabdomyolyse er rapporteret med proteasehæmmere, særligt i kombination med nukleosidanaloger.

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden HIV-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se afsnit 4.4).

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Træthed

Hos HIV-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner (se afsnit 4.4).

Hos patienter, som tidligere er behandlet med proteasehæmmere og i dag behandles med Agenerase kapsler 600 mg 2 gange daglig og ritonavir 100 mg 2 gange daglig, var arten og hyppigheden af bivirkningerne (grad 2-4) og grad 3/4 laboratorie abnormaliteterne i lighed med dem observeret for patienter behandlet kun med Agenerase. Eneste undtagelse var forhøjet niveau af triglycerider og CPK, som var meget almindelig forekommende hos patienter behandlet med både Agenerase og ritonavir.

4.9 Overdosering

Der er begrænsede rapporter om overdosering med Agenerase. Hvis der forekommer overdosering, bør patienten overvåges for tegn på toksicitet (se afsnit 4.8), og standard symptomatisk behandling iværksættes om nødvendigt. Da amprenavir i udstrakt grad er proteinbundet, vil dialyse sandsynligvis ikke hjælpe til nedsættelse af koncentrationen af amprenavir i blodet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: proteasehæmmer, ATC-kode: J05A E05

Virkningsmekanisme

Amprenavir er en kompetitiv hæmmer af HIV-1-proteasen. Amprenavir binder til det aktive site på HIV-1-proteasen og forebygger dermed spaltningen af viral gag og gag-pol polyprotein forstadier, og der dannes umodne, ikke-infektiose viruspartikler. Den antivirale *in vitro*-aktivitet, der er observeret for fosamprenavir, skyldes tilstedeværelsen af spormængder af amprenavir.

Antiviral *in vitro*-aktivitet

Amprenavirs antivirale *in vitro*-aktivitet blev evalueret over for HIV-1-IIIB i både akut og kronisk inficerede lymfoblastiske cellerlinier (MT-4, CEM-CCRF, H9) og perifere blodlymfocytter. Den 50 % hæmmende koncentration (IC_{50}) for amprenavir varierede fra 0,012 til 0,08 μ M i akut inficerede celler og var 0,41 μ M i kronisk inficerede celler (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Sammenhængen mellem amprenavirs *in vitro*-anti-HIV-1-aktivitet og hæmningen af HIV-1-replikationen i mennesker kendes ikke.

Resistens

In vitro

HIV-1-isolater med en nedsat følsomhed over for amprenavir er fremkommet efter en række *in vitro*-passager. Reduceret følsomhed over for amprenavir var associeret med virus, som havde udviklet I50V, I84V, V32I+I47V eller I54M mutationer.

In vivo

a) ART-naive eller PI-naive patienter

(Bemærk: Agenerase er ikke godkendt til ART-naive eller PI-naive patienter).

Adskillige behandlingsregimer både med og uden samtidig administration af ritonavir er undersøgt i forbindelse med udviklingsprogrammet for amprenavir/fosamprenavir. Fra disse regimer er prøver fra patienter med virologisk svigt blevet undersøgt og følgende fire resistensmønstre er fremkommet: V32I+I47V, I50V, I54L/M og I84V. Følgende mutationer, som også kan bidrage til resistens, blev ligeledes observeret: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V og I93L.

De nævnte mutationer sås kun sjældent, når ART-naive patienter blev behandlet med de på nuværende tidspunkt godkendte doser af fosamprenavir/ritonavir. Det samme er gældende for andre regimer boostet med ritonavir. I studiet ESS100732 fik 16 ud af 434 ART-naive patienter, der blev behandlet med 700 mg fosamprenavir/100 mg ritonavir to gange daglig, virologisk svigt efter 48 ugers behandling. 14 af disse isolater blev genotypeanalyseret, hvoraf tre isolater havde mutationer med

proteaseresistens. En resistensmutation forekom i alle 3 isolater: henholdsvis K20K/R, I54I/L og I93I/L.

Blandt de 59 involverede PI-naive patienter viste genotypeanalyser af isolater fra 13 ud af 14 pædiatriske patienter med virologisk svigt resistensmønstre, som var magen til dem observeret hos voksne.

b) Patienter, der tidligere har været behandlet med PI'er

Amprenavir

I forbindelse med studier af patienter, som fik behandling med PI'er, observeredes følgende mutationer hos de patienter, der fik virologisk svigt: 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 og I93L/M. Det drejede sig om PRO30017-studiet (600 mg amprenavir/100 mg ritonavir 2 gange daglig i sub-studie A og B med henholdsvis 80 og 37 patienter).

Fosamprenavir

I APV30003 og dets forlængelse APV30005 (700 mg fosamprenavir/100 mg ritonavir to gange daglig, n = 107) blev patienter, der tidligere havde været behandlet med PI'er, fulgt. Følgende mutationer blev påvist hos de patienter, der fik virologisk svigt i løbet af 96 uger: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V og L90M.

I de pædiatriske studier APV20003 og APV29005 blev 67 patienter, der tidligere var behandlet med PI'er, behandlet med fosamprenavir/ritonavir. Der blev fundet 22 isolater med virologisk svigt og heraf havde ni patienter proteasemutationer, der var opstået som følge af behandling. Mutationprofilen var magen til den set hos voksne patienter, der tidligere har været behandlet med PI'er, behandlet med fosamprenavir/ritonavir.

Analysér baseret på genotype-resistens-test

Genotypiske fortolkningssystemer kan bruges til at bestemme aktiviteten af amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos personer med PI-resistente isolater. Den nuværende (Juli 2006) ANRS AC-11-algoritme for fosamprenavir/ritonavir definerer resistens som tilstedeværelsen af mutationerne V32I+I47A/V, eller I50V eller mindst fire af følgende mutationer: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V og L90M. Den er forbundet med øget fænotyperesistens over for fosamprenavir i kombination med ritonavir samt som reduceret sandsynlighed for virologisk respons (resistens). Når nyere data foreligger, kan konklusioner vedrørende relevansen af givne mutationer eller mutationsmønstre ændre sig. Det anbefales derfor altid at konsultere de nyeste fortolkningssystemer ved analyse af resultater fra resistenstest.

Analysér baseret på fænotype-resistens-test

Klinisk validerede fænotypiske fortolkningssystemer kan bruges i tilknytning til genotypiske data til at bestemme aktiviteten af amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos patienter med PI-resistente isolater. Firmaer, der resistenstester og diagnostiserer, har udviklet klinisk fænotypiske "cut-offs" for FPV/RTV, som kan bruges til at fortolke resultater fra resistenstest.

Krydsresistens

HIV-1-isolater med en nedsat følsomhed over for amprenavir er selekteret efter en række *in vitro*-passager. Nedsat følsomhed over for amprenavir var associeret med virus, som havde udviklet I50V, I84V, V32I+I47V eller I54M-mutationer. Hvert af disse fire genetiske mønstre, som er forbundet med nedsat følsomhed over for amprenavir, medfører krydsresistens over for ritonavir, mens følsomheden over for indinavir, nelfinavir og saquinavir generelt er bevaret. På nuværende tidspunkt er der data om krydsresistens mellem amprenavir og andre proteasehæmmere for alle fire resistensmønstre med fosamprenavir. Mønstrene ses enten alene eller i kombination med andre mutationer. Baseret på data fra 25 antiviral-naive patienter, der er blevet behandlet med et svigtende fosamprenavirregime (hvoraf

én udviste resistens over for lopinavir og saquinavir ved baseline og en anden over for tipranavir), frembringer resistensmønsteret, som er forbundet med amprenavir, begrænset krydsresistens over for atazanavir/ritonavir (tre ud af 25 isolater), darunavir/ritonavir (fire ud af 25 isolater), indinavir/ritonavir (en ud af 25 isolater), lopinavir/ritonavir (tre ud af 24 isolater), saquinavir (tre ud af 24 isolater) og tipranavir/ritonavir (fire ud af 24 isolater). Omvendt bevarer amprenavir aktivitet mod nogle isolater med resistens over for andre PI'er. Den bevarede aktivitet afhænger af antallet og typen af protease-resistente mutationer i isolaterne.

Antallet af mutationer, der har betydning for PI-resistens øges væsentligt, jo længere et regime med svigtende proteasehæmmere fortsættes. Tidlig seponering af svigtende behandling anbefales for at begrænse akkumulering af multiple mutationer, som kan være ugunstig for en efterfølgende supplerende behandling.

Krydsresistens mellem amprenavir og revers transkriptasehæmmere er usandsynlig, da angrebepunktet på enzymet er forskellig.

Agenerase anbefales ikke som monoterapi på grund af hurtig forekomst af resistente virus.

Klinisk erfaring

PI-tilvænnede voksne behandlet med boostede Agenerase kapsler

Beviset for effekten af Agenerase i kombination med ritonavir 100 mg to gange daglig er baseret på studie PRO30017. PRO30017 er et randomiseret, åbent studie, hvor PI-tilvænnede voksne, der havde haft virologisk svigt (viral load ≥ 1000 kopier/ml), fik enten Agenerase (600 mg to gange daglig) i kombination med ritonavir (100 mg to gange daglig) og nukleosidanaloger (NRTI) eller standardbehandling (SOC) med en PI som regel boostet med en lav dosis RTV.

Ethundredeogtreogtres (163) patienter blev inkluderet i PRO30017 delstudie A. Patienterne havde alle virus, der var følsomme over for Agenerase, mindst en anden PI og mindst en NRTI. Den primære analyse undersøgte non-inferioriteten af APV/r over for SOC-PI-gruppen med hensyn til den tidsvægtede gennemsnitlige ændring fra baseline (AAUCMB) i plasma viral load (HIV-1-RNA) ved uge 16. Der blev anvendt en non-inferioritetsmargin på 0,4 log₁₀ kopier/ml.

Resultater ved uge 16

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29 %) Lopinavir / RTV (36 %) Saquinavir / RTV (20 %)	Forskel mellem behandlingerne
<i>Baselinekarakteristika</i>			
Median HIV-1-RNA (log ₁₀ kopier/ml) (interval)	4,11 (2,51 – 5,97)	4,10 (2,34 – 6,07)	
Median CD4 (celler/ml) (interval)	265 (8 – 837)	322 (36 – 955)	
Antal af tidligere anvendte PI'er [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Median antal af primære PI-mutationer ¹	1,0 (interval 0 - 2)	1,0 (interval 0 - 2)	
Antal af tidligere anvendte NRTI'er [n (%)] ≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Resultat^a</i>			
Middel plasma HIV-1- RNA AAUCMB (log ₁₀ kopier/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (–0,250; 0,335) ^c
Plasma HIV-1 RNA under 400 kopier/ml (%)	66	70	6 (–21; 9) ^c

^a ”Intent To Treat” (Exponeret)-population: Observeret analyse

^b Middelstratificeret forskel

^c 95 % konfidensinterval

¹ Primære mutationer var, som defineret af IAS USA på det oprindelige analysetidspunkt i 2002; D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Børn tidligere stærkt medicinerede, behandlet med ikke-boostet Agenerase

Beviset for effekten af ikke-boostet Agenerase blev baseret på to ukontrollerede kliniske studier med 288 HIV-inficerede børn mellem 2 og 18 år. 152 af de 288 børn var tidligere behandlet med PI'er. Studiet undersøgte Agenerase oral opløsning og kapsler ved doser på 15 mg/kg tre gange daglig, 20 mg/kg tre gange daglig, 20 mg/kg to gange daglig og 22,5 mg/kg to gange daglig, selv om flertallet fik 20 mg/kg to gange daglig. De børn, som var mindst 13 år og som vejede mindst 50 kg, fik 1200 mg Agenerase to gange daglig. Der blev ikke givet en samtidig lav dosis af ritonavir. Flertallet af de PI-tilvænnede patienter havde tidligere været behandlet med mindst en (78 %) eller to (42 %) af de NRTI'er, der blev administreret samtidig med Agenerase. Ved uge 48 havde cirka 25 % af patienterne plasma HIV-1-RNA < 10,000 kopier/ml og 9 % < 400 kopier/ml med en medianændring fra baseline i CD4+-celletal på 26 celler/mm³ (n = 74).

På baggrund af disse data bør fordelene ved behandling med ikke-boostet Agenerase nøje overvejes, når behandlingen af PI-tilvænnede børn skal optimeres.

Der er ingen data om effekten af boostet Agenerase hos børn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption: Amprenavir absorberes hurtigt og godt efter peroral administration. Den absolutte biotilgængelighed er ukendt, da der ikke findes en acceptabel intravenøs formulering til anvendelse hos mennesker. Cirka 90 % af en oral administreret strålemærket amprenavir dosis blev udskilt i urinen og fæces, primært som amprenavir metabolitter. Efter peroral administration er den gennemsnitlige tid ($t_{\max}$) til maksimale serumkoncentrationer af amprenavir mellem 1-2 timer for kapslerne og ca. 0,5 til 1 time for den orale opløsning. Et andet toppunkt ses efter 10 til 12 timer og kan skyldes enten forsinket absorption eller enterohepatisk recirkulation.

Ved terapeutiske doser (1200 mg 2 gange daglig) er den maksimale gennemsnitlige steady state koncentration ($C_{\max,ss}$) for amprenavir kapsler 5,36 µg/ml (0,92-9,81), og den minimale steady state koncentration ($C_{\min,ss}$) er 0,28 µg/ml (0,12-0,51). AUC over et doseringsinterval på 12 timer er i gennemsnit 18,46 µg·h/ml (3,02-32,95). De bløde kapsler på 50 mg og 150 mg er vist at være bioækvivalente. Biotilgængeligheden af den orale opløsning ved ækvivalente doser er mindre end for kapslerne med AUC og $C_{\max}$ henholdsvis ca. 14 % og 19 % lavere (se afsnit 4.2).

AUC og $C_{\min}$ for amprenavir blev forøget med henholdsvis 64 % og 508 % og $C_{\max}$ blev nedsat med 30 %, når ritonavir (100 mg 2 gange daglig) blev administreret sammen med amprenavir (600 mg 2 gange daglig) sammenlignet med værdier opnået efter indgift af amprenavir i doseringen 1200 mg 2 gange daglig.

Selv om administration af amprenavir sammen med mad giver en reduktion af AUC på 25 %, har det ingen virkning på koncentrationen af amprenavir 12 timer efter indtagelse (C_{12}). Så selv om mad påvirker både absorptionsgraden og -hastigheden, påvirkes den minimale steady state koncentration ($C_{\min,ss}$) ikke af fødeindtagelse.

Distribution: Det tilsyneladende fordelingsvolumen er ca. 430 liter (6 l/kg ved estimeret legemsvægt på 70 kg), hvilket indikerer et stort fordelingsvolumen ved at amprenavir nemt trænger ud i væv uden for den systemiske cirkulation. Koncentrationen af amprenavir i cerebrospinalvæsken er mindre end 1 % af plasmakoncentrationen.

I *in vitro*-undersøgelser er proteinbindingen af amprenavir ca. 90 %. Amprenavir er primært bundet til alfa-1-syreglycoprotein (AAG), men også til albumin. Det er vist, at koncentrationerne af AAG falder under det antiretrovirale behandlingsforløb. Denne ændring vil nedsætte den totale koncentration af aktivt stof i plasma. Mængden af ubundet amprenavir, som er den aktive del, er dog formentlig uændret. Mens den absolutte koncentration af frit aktivt stof forbliver konstant, svinger procenten af frit aktivt stof direkte med den totale koncentration af aktivt stof ved steady state og går fra $C_{\max,ss}$ til $C_{\min,ss}$ i løbet af doseringsintervallet. Dette vil resultere i svingning af det tilsyneladende fordelingsvolumen for totalt aktivt stof, men fordelingsvolumen for frit aktivt stof ændres ikke. Der ses generelt ingen klinisk signifikante interaktioner med fortrængning på bindingsstedet for lægemidler, som primært er bundet til AAG. Derfor er interaktioner med amprenavir som følge af fortrængning på proteinbindingsstedet yderst usandsynlige.

Metabolisme: Amprenavir metaboliseres hovedsageligt i leveren, og mindre end 3 % udskilles uomdannet i urinen. Den primære metaboliseringsvej er via cytokrom P450 CYP3A4 enzymet. Amprenavir er et substrat for og hæmmer af CYP3A4. Lægemidler, som inducerer, hæmmer eller er substrater for CYP3A4, skal derfor bruges med forsigtighed, hvis de gives sammen med Agenerase (se afsnit 4.3, 4.4 og 4.5).

Elimination: Halveringstiden for plasmaeliminationen af amprenavir ligger fra 7,1 til 10,6 timer. Denne halveringstid øges når Agenerase kapsler administreres sammen med ritonavir. Der er ingen betydende akkumulering af aktivt stof efter multiple perorale doser af amprenavir (1200 mg 2 gange daglig). Den primære eliminationsvej af amprenavir er hepatisk metabolisme med under 3 % udskilt uomdannet i urinen. Ca. 14 % af den indgivne dosis amprenavir findes som metabolitter og uomdannet amprenavir i urinen og ca. 75 % i fæces.

Særlige populationer:

Pædiatriske: Farmakokinetikken af amprenavir hos børn (fra 4 år) svarer til den hos voksne. Doseringer med Agenerase kapsler 20 mg/kg 2 gange daglig og 15 mg/kg 3 gange daglig medførte lignende daglige plasmakoncentrationer af amprenavir som dem, der blev opnået ved dosering af 1200 mg 2 gange daglig til voksne. Biotilgængeligheden af amprenavir fra oral opløsning er 14 % mindre end fra kapslerne. Agenerase kapsler og oral opløsning kan derfor ikke erstatte hinanden på basis af milligram til milligram.

Ældre: Farmakokinetikken af amprenavir er ikke undersøgt hos patienter over 65 år.

Nedsat nyrefunktion: Patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt specifikt. Mindre end 3 % af den terapeutiske dosis af amprenavir udskilles uomdannet i urinen. Indvirkningen af nedsat nyrefunktion på eliminationen af amprenavir burde være minimal. Det vurderes derfor, at initial dosisjustering ikke er nødvendig. Nyrenes udskillelse af ritonavir er ligeledes forsvindende lille, og derfor vurderes betydningen af nedsat nyrefunktion på eliminationen af amprenavir og ritonavir til at være minimal.

Nedsat leverfunktion: Farmakokinetikken af amprenavir er signifikant ændret hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion. AUC var næsten tredoblet hos patienter med moderat insufficiens og firedoblet hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Clearance faldt også svarende til ændringen i AUC. Dosis bør derfor nedsættes til disse patienter (se afsnit 4.2). Sådanne dosisjusteringer vil medføre amprenavirkoncentrationer tilsvarende koncentrationer opnået hos raske personer, som har fået 1200 mg amprenavir 2 gange daglig uden samtidig administration af ritonavir.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I langtidskarcinogenicitets studier med amprenavir sås benigne hepatocellulære adenoma hos hanner ved 500 mg/kg/dag hos mus og ved 750 mg/kg/dag hos rotter. Disse doser svarede til 2,0 gange (for mus) og 3,8 gange (for rotter) de doser, der gives til mennesker ved en dosering på 1200 mg amprenavir 2 gange daglig. Forandringer i det hepatocellulære focus sås i hanmus ved doser på 275 mg/kg/dag og 500 mg/kg/dag (mindst 2,0 gange større end den humane terapeutiske dosis).

En højere incidens af hepatocellulær carcinom sås hos alle hanmus i amprenavir behandlingsgrupperne. Denne forøgelse var dog ikke statistisk signifikant ved passende tests og blev ikke betragtet som relateret til administrationen af amprenavir. Mekanismen for de hepatocellulære adenoma og carcinomer, som blev fundet i disse undersøgelser og betydningen for mennesker af de observeres effekter er usikker, men data fra kliniske forsøg og fra brug efter markedsføringen om anvendelse hos mennesker tyder på, at disse data har klinisk betydning. Amprenavir var ikke mutagent eller genotoksisk i en række genetiske toxicitets assays foretaget *in vivo* og *in vitro* herunder bakterielle tilbagemutations (Ames) test, muselymfomcelletest, mikronukleusundersøgelse hos rotter og kromosomafvigelsesprøve med perifere, humane lymfocytter.

I toksikologiske undersøgelser hos voksne dyr begrænsede klinisk relevante fund sig til leveren og til gastrointestinale forstyrrelser. Levertoksiciteten bestod af stigning i leverenzymen, levervægt og mikroskopiske fund inklusive nekrose af hepatocytter. Denne levertoksicitet kan monitoreres og detekteres under klinisk brug ved måling af ASAT, ALAT og alkalisk fosfataseaktivitet. Der er dog ikke set betydende levertoksicitet hos patienter behandlet i kliniske undersøgelser, hverken under administration af Agenerase eller efter seponering.

Amprenavir påvirkede ikke fertiliteten.

Der fandtes ingen lokal toksicitet eller noget sensibiliseringspotentiale i dyreundersøgelser, men der er set let øjenirritation hos kaniner.

Toksicitetsundersøgelser hos unge dyr, som blev behandlet fra de var 4 dage gamle, resulterede i høj mortalitet hos både kontroldyr og dem, der fik amprenavir. Disse resultater antyder, at unge dyr

mangler fuldt udviklede metaboliseringsveje, der gør dem i stand til at udskille amprenavir eller nogle kritiske bestanddele af formuleringen (f.eks. propylenglycol, PEG 400). Muligheden for anafylaktisk reaktion over for PEG 400 kan dog ikke udelukkes. Sikkerheden og effekten af Agenerase til børn under 4 år er endnu ikke slået fast i kliniske undersøgelser.

Hos drægtige mus, kaniner og rotter sås ingen større påvirkning af den embryo-føtale udvikling. Ved systemiske plasmaeksponeringer, der lå væsentlig under (kaniner) eller ikke meget over (rotter) den forventede humane eksponering ved terapeutisk dosering, sås imidlertid en række mindre ændringer, herunder forlænget thymus og mindre skeletafvigelse, hvilket antyder forsinket udvikling. En dosisafhængig stigning i vægten af placenta sås hos både kaniner og rotter, hvilket antyder en påvirkning af placentas funktion. Det anbefales derfor, at kvinder i den fertile alder, som får Agenerase, anvender effektiv svangerskabsforebyggelse (f.eks. barrieremetoder).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselskal:

gelatine,
glycerol,
opløsning af d-sorbitol (E420) og sorbitaner,
titandioxid,
rødt prægeblæk.

Kapselindhold:

d-alfatocopherylpolyethylenglycol 1000 succinat (TPGS),
macrogol 400 (PEG 400),
propylenglycol.

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Hold beholderen tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En eller to hvide High Density Polyethylene (HDPE)-beholdere med 240 kapsler.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendt lægemiddel bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. oktober 2000
Fornyelse af tilladelsen: 17. november 2005

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Agenerase 15 mg/ml oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Agenerase oral opløsning indeholder amprenavir 15 mg/ml.

Hjælpestoffer:

Alle hjælpestoffer er anført under afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Den orale opløsning er klar, svagt gullig til gul med drue-, tyggegummi- og pebermyntesmagstof.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Agenerase oral opløsning, i kombination med andre antiretrovirale midler, er indiceret til behandling af HIV-1-inficerede voksne og børn over 4 år, som tidligere er behandlet med proteasehæmmere (PI'er). Valget af amprenavir bør baseres på individuel testning af virusresistens og patientens tidligere behandling (se afsnit 5.1).

Fordelen ved Agenerase oral opløsning boostet med ritonavir er ikke påvist hos PI-naive patienter og hos patienter, der tidligere er behandlet med PI'er.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandlingen bør indledes af en læge med erfaring i behandling af HIV-infektion.

Vigtigheden af at overholde hele det anbefalede doseringsregime bør understreges over for samtlige patienter.

Agenerase oral opløsning administreres oralt og kan tages med eller uden mad.

Agenerase findes også som kapsler. Biotilgængeligheden af amprenavir fra oral opløsning er 14 % mindre end fra kapslerne. Agenerase kapsler og oral opløsning kan derfor ikke erstatte hinanden på basis af milligram til milligram (se afsnit 5.2).

Patienter bør ophøre med Agenerase oral opløsning ligeså snart de er i stand til at synke kapslerne (se afsnit 4.4).

Børn på 4 år og derover som ikke er i stand til at synke Agenerase kapsler: Den anbefalede dosis Agenerase oral opløsning er 17 mg (1,1 ml)/kg 3 gange daglig i kombination med andre antiretrovirale midler, uden at den totale daglige dosis overstiger 2.800 mg (se afsnit 5.1).

De farmakokinetiske interaktioner mellem amprenavir og lave doser af ritonavir eller andre proteasehæmmere er endnu ikke vurderet hos børn. Da der derfor ikke kan gives doseringsanbefalinger for kombinationen af Agenerase oral opløsning og lave doser af retronavir skal kombinationen undgås til denne patientgruppe.

Børn under 4 år: Agenerase oral opløsning er kontraindiceret til børn under 4 år (se afsnit 4.3 og 5.3).

Ældre: Farmakokinetikken, effekten og sikkerheden af amprenavir er ikke undersøgt hos patienter over 65 år (se afsnit 5.2).

Nedsat nyrefunktion: Selvom dosisjustering ikke vurderes at være nødvendig for amprenavir, er Agenerase oral opløsning kontraindiceret i patienter med nedsat nyrefunktion (se afsnit 4.3).

Nedsat leverfunktion: Agenerase oral opløsning er kontraindiceret til patienter med nedsat leverfunktion eller leversvigt (se afsnit 4.3) (se produktresuméet for Agenerase kapsler for yderligere oplysninger).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

På grund af den mulige risiko for toksicitet fra den store mængde af indholdsstoffet propylenglycol er Agenerase oral opløsning kontraindiceret til spædbørn og børn under 4 år, gravide kvinder, patienter med nedsat leverfunktion eller leversvigt og patienter med nyresvigt. Agenerase oral opløsning er også kontraindiceret til patienter i behandling med disulfiram eller andre lægemidler, der reducerer alkoholmetabolismen (f.eks. metronidazol) og præparater, som indeholder alkohol (f.eks. ritonavir oral opløsning) eller yderligere propylenglycol (se afsnit 4.4 og 5.1).

Agenerase må ikke administreres samtidig med præparater med smalt terapeutisk vindue, og som er substrater for cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administration kan resultere i kompetitiv hæmning af metabolismen af disse lægemidler og skabe grundlag for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger såsom hjertearytmier (f.eks. amiodaron, bepridil, quinidin, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid), respiratorisk depression og/eller forlænget sedation (f.eks. oral triazolam og oral midazolam (se afsnit 4.5 mht parenteral midazolam)), perifere vasospasmer eller iskæmi og iskæmi i andre væv, herunder iskæmi i hjernen henholdsvis hjertet (f.eks. ergotaminderivater).

Samtidig behandling med Agenerase og lavdosis ritonavir i kombination med rifampicin er kontraindiceret (se afsnit 4.5).

Naturprodukter indeholdende perikonperikon (*Hypericum perforatum*) må ikke anvendes samtidig med amprenavir på grund af risikoen for fald i plasmakoncentrationerne og reduceret klinisk effekt af amprenavir (se afsnit 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter bør orienteres om, at Agenerase eller enhver anden nuværende antiretroviral behandling ikke kurerer HIV. De kan fortsat udvikle opportunistiske infektioner eller andre komplikationer af HIV-infektionen. Det er ikke påvist, at nuværende antiretroviral behandling, herunder Agenerase, forebygger risikoen for at overføre HIV til andre gennem seksuel kontakt eller gennem smittet blod. Der bør fortsat tages passende forholdsregler.

Ud fra foreliggende farmakodynamiske data, bør Agenerase bruges i kombination med mindst 2 andre antiretrovirale midler. Resistent virus fremkommer hurtigt, når amprenavir gives som monoterapi (se afsnit 5.1).

Leversygdom

Den primære metaboliseringsvej for amprenavir og indholdsstoffet propylenglycol er via leveren, og derfor er Agenerase oral opløsning kontraindiceret til patienter med nedsat leverfunktion eller leversvigt (se afsnit 4.3).

Patienter, som tager Agenerase oral opløsning, særligt dem med nedsat nyrefunktion eller dem med nedsat evne til at metabolisere propylenglycol (f.eks. patienter af asiatisk oprindelse), bør monitoreres for bivirkninger der muligvis kan være knyttet til det høje indhold af propylenglycol (550 mg/ml), såsom kramper, stupor, takykardi, hyperosmolaritet, laktacidose, nyretoksicitet, hæmolyse. Vedrørende patienter med nyresvigt, nedsat leverfunktion eller leversvigt, børn og gravide kvinder (se afsnit 4.3). Samtidig administration af Agenerase oral opløsning og disulfiram eller andre lægemidler, som nedsætter metabolismen af alkohol (f.eks. metronidazol) eller præparater, som indeholder alkohol (f.eks. ritonavir oral opløsning) eller yderligere propylenglycol er kontraindiceret (se afsnit 4.3 og 4.5).

Lægemidler – interaktioner

Samtidig brug af Agenerase med ritonavir og fluticason eller andre glukokortikoider, som metaboliseres af CYP3A4, anbefales ikke, med mindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (se afsnit 4.5).

HMG-CoA reduktase hæmmere lovastatin og simvastatin metaboliseres i udstrakt grad af CYP3A4. Derfor kan samtidigt brug af Agenerase og simvastatin eller lovastatin ikke anbefales på grund af øget risiko for udvikling af myopati herunder rhabdomyolyse. Selvom atorvastatin metaboliseres i mindre grad af CYP3A4, bør der også her udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af Agenerase, og dosisnedsættelse af atorvastatin bør overvejes. Hvis behandling med en HMG-CoA reduktasehæmmer er indiceret, anbefales pravastatin eller fluvastatin (se afsnit 4.5).

For nogle stoffer, der kan forårsage alvorlige eller livstruende bivirkninger, såsom carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, tricykliske antidepressiva, chinidin og warfarin (mål International Normaliseret Ratio) er koncentrationsmålinger tilgængelige. Dette burde minimere risikoen for potentielle sikkerhedsproblemer ved samtidig anvendelse.

Samtidig brug af Agenerase og halofantrin eller lidocain (systemisk) er ikke anbefalet (se afsnit 4.5).

Krampestillende lægemidler (carbamazepin, phenobarbital, phenytoin) skal bruges med forsigtighed. Effekten af Agenerase kan være nedsat på grund af fald i plasmakoncentrationer af amprenavir hos patienter, der samtidig bruger disse lægemidler (se afsnit 4.5).

Terapeutiske koncentrationsmålinger anbefales for immunsuppressive lægemidler (cyclosporin, tacrolimus, rapamycin), når disse administreres samtidig med Agenerase (se afsnit 4.5).

Forsigtighed er tilrådet ved samtidig brug af Agenerase og PDE5 hæmmere (f.eks. sildenafil og vardenafil) (se afsnit 4.5).

Forsigtighed er tilrådet ved samtidig brug af Agenerase og delavirdin (se afsnit 4.5).

En nedsættelse af rifabutin dosis med mindst 50 % er anbefalet ved samtidig brug af Agenerase. Gives ritonavir samtidig er yderligere dosisnedsættelse muligvis nødvendigt (se afsnit 4.5).

På grund af muligheden for metaboliske interaktioner med amprenavir, kan effekten af hormonal antikonception ændres, men der foreligger ikke tilstrækkelig information til at forudsige hvorledes de to stoffer vil interagere. Derfor anbefales alternativ sikker svangerskabsforebyggelse til kvinder i den fertile alder (se afsnit 4.5).

Samtidig administration af amprenavir og methadon medfører en nedsættelse af koncentrationen af methadon. Hvis methadon gives samtidig med amprenavir, bør patienterne derfor overvåges for opioid abstinenssyndrom, særligt hvis der også gives lav dosis ritonavir. Der kan ikke gives anbefalinger for dosisjusteringer af amprenavir, når amprenavir indgives samtidig med methadon.

Agenerase oral opløsning indeholder vitamin E (46 IU/ml), derfor anbefales ekstra vitamin E-tilskud ikke.

Agenerase oral opløsning indeholder 1 mg kalium pr. ml. Dette bør tages med i overvejelserne ved ordinerings til patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter på kontrolleret kaliumdiæt.

Agenerase oral opløsning indeholder 4 mg natrium pr. ml. Dette bør tages med i overvejelserne ved ordinerings til patienter på kontrolleret kaliumdiæt.

Udslæt/hudreaktioner

De fleste patienter med mildt eller moderat udslæt kan fortsætte med Agenerase. Egnede antihistaminer (f.eks. cetirizindihydrochlorid) kan reducere kløe og fremskynde heling af udslættet. Agenerase skal seponeres permanent, hvis udslættet er ledsaget af systemiske eller allergiske symptomer, eller hvis slimhinderne er involveret (se afsnit 4.8).

Hyperglykæmi

Der er rapporteret om nyudviklet diabetes mellitus, hyperglykæmi eller forværring af eksisterende diabetes mellitus hos patienter, der fik antiretroviral behandling inklusive proteasehæmmere. Hos nogle af disse var hyperglykæmien alvorlig og i visse tilfælde også ledsaget af ketoacidose. Hos mange af patienterne var der flere medicinske tilstande tilstede, heraf nogle som krævede behandling med midler, der er forbundet med udvikling af diabetes mellitus eller hyperglykæmi. Blodets glukoseindhold bør testes inden påbegyndelse af behandling med Agenerase og med periodiske intervaller under behandlingen.

Lipodystrofi

Antiretroviral kombinationsbehandling er hos HIV patienter blevet forbundet med en omfordeling af legemsfedt (lipodystrofi). Langtidskonsekvenserne er i øjeblikket ukendte. Kendskabet til virkningsmekanismen er ufuldstændig. Det er blevet antaget, at der er en forbindelse mellem visceral lipomatose og proteasehæmmere samt lipoatrofi og nucleosid revers transkriptase inhibitorer. En højere risiko for at få lipodystrofi er blevet sat i forbindelse med individuelle faktorer som højere alder og lægemiddelrelaterede faktorer som længere antiretroviral behandlingstid og ledsagende metaboliske forstyrrelser. Klinisk undersøgelse bør inkludere evaluering af fysiske tegn på omfordeling af fedt.

Øgede koncentrationer af lipider

Behandling med amprenavir har medført en stigning i koncentrationen af triglycerider og kolesterol. Der bør foretages målinger af triglycerider og kolesterol inden påbegyndelse af behandling med Agenerase og med periodiske intervaller under behandlingen, se afsnit 4.8.

Lipide dysfunktioner bør behandles i henhold til klinisk praksis.

Hæmofilipatienter

Der er rapporteret om øget blødningstendens, herunder spontane hudhæmatomer og hæmarthroner hos hæmofilipatienter type A og B, som blev behandlet med proteasehæmmere. Hos nogle patienter blev der givet ekstra faktor VIII. I over halvdelen af de rapporterede tilfælde blev behandling med proteasehæmmere fortsat eller genoptaget, hvis den havde været afbrudt. En kausal sammenhæng mistænkes, skønt virkningsmekanismen ikke er blevet belyst. Hæmofilipatienter bør derfor gøres opmærksom på muligheden for øget blødningstendens.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter

påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis carinii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden HIV-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Amprenavir metaboliseres primært i leveren af CYP3A4. Derfor kan lægemidler, som enten deler denne metaboliseringsvej eller modificerer aktiviteten af CYP3A4, eventuelt ændre farmakokinetikken af amprenavir. Tilsvarende kan amprenavir eventuelt modificere farmakokinetikken af andre lægemidler, som deler denne metaboliseringsvej.

Associerede kontraindikationer (se afsnit 4.3)

CYP3A4 substrater med smalt terapeutisk indeks

Agenerase må ikke administreres samtidig med lægemidler med smalt terapeutisk vindue indeholdende aktive stoffer, der er substrater for cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Samtidig administration kan resultere i kompetitiv hæmning af metaboliseringen af disse aktive stoffer. Herved øges deres plasmaniveau, hvilket kan medføre til alvorlige og /eller livstruende bivirkninger såsom hjertearytmi (f.eks. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimozid, quinidin, terfanadin) eller perifere vasospasmer eller iskæmi (f.eks. ergotamin, dihydroergotamin).

CYP2D6 substrater med smalt terapeutisk indeks

Kombinationsbehandling med Agenerase og ritonavir må ikke administreres samtidig med lægemidler indeholdende aktive substanser, der i høj grad er afhængige af CYP2D6 metabolismen, og for hvilke en forøget plasmakoncentration er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger. Disse aktive stoffer inkluderer flecainid og propafenon.

Rifampicin

Rifampicin er en potent CYP3A4 inducer og har vist sig at forårsage en reduktion i amprenavir AUC med 82 %, hvilket kan føre til manglende virologisk effekt og resistensudvikling. Forsøg på at modvirke denne reduktion i amprenavir AUC, ved at øge dosis af andre proteasehæmmere sammen med ritonavir, resulterede i en højere forekomst af leverpåvirkninger. Rifampicin i kombination med Agenerase og lavdosis ritonavir er kontraindiceret (se afsnit 4.3).

Perikon (*Hypericum perforatum*)

Serumkoncentrationer af amprenavir kan reduceres ved samtidig anvendelse af naturlægemidler indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*). Virkningen skyldes, at perikon inducerer de medikamentelle metaboliseringsenzymmer. Naturlægemidler indeholdende perikon bør derfor ikke gives samtidig med Agenerase. Hvis en patient allerede indtager perikon bør amprenavirniveau og om muligt virusniveau kontrolleres og behandlingen med perikon afbrydes. Niveauet af amprenavir kan stige ved afbrydelse af behandlingen med perikon. Den induktive effekt kan vedblive i op til 2 uger efter ophør af behandlingen med perikon.

Andre kombinationer

Bemærk, følgende interaktionsdata er opnået hos voksne.

Antiretrovirale midler

• *Proteasehæmmere (PI)*

Indinavir: AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for indinavir var nedsat med henholdsvis 38 %, 27 % og 22 %, når det blev givet med amprenavir. Den kliniske relevans af disse ændringer er ukendt. AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for amprenavir var øget med henholdsvis 33 %, 25 % og 18 %. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når indinavir administreres sammen med amprenavir.

Saquinavir: AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for saquinavir var henholdsvis nedsat med 19 % og 48 % og øget med 21 %, når det blev givet med amprenavir. Den kliniske relevans af disse ændringer er ukendt. AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for amprenavir var nedsat med henholdsvis 32 %, 14 % og 37 %. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når saquinavir administreres sammen med amprenavir.

Nelfinavir: AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for nelfinavir var øget med henholdsvis 15 %, 14 % og 12 %, når det blev givet med amprenavir. $C_{\max}$ for amprenavir var nedsat med 14 %, mens AUC og $C_{\min}$ var øget med henholdsvis 9 % og 189 %. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når nelfinavir administreres sammen med amprenavir (se også efavirenz nedenfor).

Ritonavir: AUC og $C_{\min}$ for amprenavir blev forøget med henholdsvis 64 % og 508 % og $C_{\max}$ blev nedsat med 30 %, når ritonavir (100 mg 2 gange daglig) blev administreret sammen med amprenavir kapsler (600 mg 2 gange daglig), sammenlignet med værdier opnået efter administration af amprenavir kapsler i doseringen 1200 mg 2 gange daglig. I kliniske undersøgelser er der blevet anvendt doser på 600 mg amprenavir 2 gange daglig og 100 mg ritonavir 2 gange daglig, hvilket bekræfter sikkerheden og effekten af dette regime. Agenerase oral opløsning og ritonavir oral opløsning bør ikke gives samtidigt (se afsnit 4.3)

Lopinavir/ritonavir (Kaletra): I en åben ikke-fastende farmakokinetisk undersøgelse mindskedes AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$ for lopinavir med henholdsvis 38 %, 28 % og 52 %, da amprenavir (750 mg 2 gange daglig) blev givet i kombination med Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir 2 gange daglig). I den samme undersøgelse øgedes AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$ for amprenavir med henholdsvis 72 %, 12 % og 483 % sammenlignet med værdier efter standard doser af amprenavir (1200 mg 2 gange daglig).

Amprenavir plasma $C_{\min}$ værdier opnået med kombinationen af amprenavir (600 mg 2 gange daglig) og Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir 2 gange daglig) var ca. 40-50 % lavere end når amprenavir (600 mg 2 gange daglig) blev givet i kombination med ritonavir (100 mg 2 gange daglig). Ved at give yderligere ritonavir til amprenavir plus Kaletra regimet øges lopinavir $C_{\min}$ værdierne, men ikke amprenavir $C_{\min}$ værdierne. Der kan ikke gives anbefalinger vedrørende dosering ved samtidig administration af amprenavir og Kaletra, men hyppig monitorering anbefales, da sikkerhed og effekt af denne kombination er uafklaret.

• *Nukleosidanalog revers transkriptasehæmmere (NRTI)*

Zidovudin: AUC og $C_{\max}$ for zidovudin var øget med henholdsvis 31 % og 40 %, når det blev givet med amprenavir. AUC og $C_{\max}$ for amprenavir var uændrede. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når zidovudin administreres sammen med amprenavir.

Lamivudin: AUC og $C_{\max}$ for henholdsvis lamivudin og amprenavir var begge uændrede, når disse lægemidler blev givet samtidigt. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når lamivudin administreres sammen med amprenavir.

Abacavir: AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for abacavir var uændrede, når det blev givet med amprenavir. AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for amprenavir var øget med henholdsvis 29 %, 27 % og 47 %. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når abacavir administreres sammen med amprenavir.

Didanosin: Der er ikke udført farmakokinetiske undersøgelser med Agenerase i kombination med didanosin. På grund af dets indhold af antacida anbefales det dog, at didanosin og Agenerase administreres med mindst én times mellemrum (se antacida nedenfor).

- **Non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTI)**

Efavirenz: Det er set, at efavirenz har nedsat $C_{\max}$, AUC og $C_{\min,ss}$ for amprenavir med ca. 40 % hos voksne. Når amprenavir gives i kombination med ritonavir, kompenseres effekten af efavirenz af ritonavirs farmakokinetiske boostereffekt. Hvis efavirenz derfor gives i kombination med amprenavir (600 mg 2 gange daglig) og ritonavir (100 mg 2 gange daglig) er dosisjustering ikke nødvendig. Hvis efavirenz gives sammen med amprenavir og nelfinavir, er dosisjustering ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne.

Behandling med efavirenz i kombination med amprenavir og saquinavir kan ikke anbefales, da ekspositionen af begge proteasehæmmere ville være nedsat.

Der kan ikke gives doseringsanbefalinger for samtidig administration af amprenavir og andre proteasehæmmere og efavirenz til børn.

Nevirapin: Påvirkningen af nevirapin på andre proteasehæmmere og de få data, som er tilgængelige, tyder på at nevirapin kan nedsætte serumkoncentrationerne af amprenavir.

Delavirdin: Ved samtidig indgift af delavirdin og amprenavir blev AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$ for delavirdin mindsket med henholdsvis 61 %, 47 % og 88 %, mens AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$ for amprenavir blev øget med henholdsvis 130 %, 40 % og 125 %. Der findes ikke doseringsvejledninger for samtidig administration af amprenavir og delavirdin. Det anbefales at udvise forsigtighed ved samtidig administration af disse lægemidler, da effekten af delavirdin kan være nedsat på grund af subtrapeutiske plasmakoncentrationer.

Antibiotika/svampemidler

Rifabutin: Samtidig administration af amprenavir og rifabutin resulterede i en øgning på 193 % for rifabutin AUC og en øgning i rifabutin-relaterede bivirkninger. Øgningen i plasmaconcentrationen af rifabutin stammer sandsynligvis fra amprenavirs hæmning af CYP3A4-medieret metabolisme af rifabutin. Når det er klinisk nødvendigt at administrere rifabutin samtidig med Agenerase, er en dosisreduktion for rifabutin på mindst halvdelen af den anbefalede dosis tilrådelig, men der er ingen tilgængelige kliniske data.

Clarithromycin: AUC og $C_{\min}$ for clarithromycin var uændrede og $C_{\max}$ nedsat med 10 %, når det blev givet med amprenavir. AUC, $C_{\min}$ og $C_{\max}$ for amprenavir var øget med henholdsvis 18 %, 39 % og 15 %. Dosisjustering er ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne, når clarithromycin administreres sammen med amprenavir.

Erythromycin: Der er ikke udført farmakokinetiske undersøgelser med Agenerase i kombination med erythromycin. Ved samtidig administration kan plasmakoncentrationerne for begge lægemidler dog eventuelt øges.

Ketoconazol/Itraconazol: AUC og $C_{\max}$ for ketoconazol var øget med henholdsvis 44 % og 19 %, når soffet blev givet sammen med amprenavir. AUC og $C_{\max}$ for amprenavir var henholdsvis øget med 31 % og nedsat med 16 %. Koncentrationen af itraconazol forventes at stige på samme vis som koncentrationen af ketoconazol. I de tilfælde hvor ketoconazol eller itraconazol administreres sammen med amprenavir er en dosisjustering ikke nødvendig for nogen af lægemidlerne.

Metronidazol: Agenerase oral opløsning er kontraindiceret hos patienter i behandling med metronidazol (se afsnit 4.3).

Andre mulige interaktioner

Andre lægemidler som anført nedenfor, herunder eksempler på substrater, hæmmere eller induktorer for CYP3A4, kan føre til interaktioner, når de gives med Agenerase. Den kliniske betydning af disse mulige interaktioner er ukendt og er ikke undersøgt. Patienter bør derfor monitoreres for toksiske reaktioner knyttet til disse lægemidler, når de gives i kombination med Agenerase.

Alkohol og inhibitorer af alkoholmetabolisme: Agenerase oral opløsning indeholder propylenglycol (550 mg/ml), som primært metaboliseres af alkoholdehydrogenase. Derfor er det kontraindiceret at give disulfiram eller andre lægemidler, som nedsætter alkoholmetabolisme (f.eks. metronidazol), eller præparater, som indeholder alkohol (f.eks. ritonavir oral opløsning), eller propylenglycol samtidig (se afsnit 4.3 og 4.4).

Antacida: På baggrund af data fra andre proteasehæmmere, tilrådes det, at antacida ikke tages på samme tid som Agenerase, da absorptionen kan forringes. Det anbefales, at antacida og Agenerase administreres med mindst én times mellemrum.

Krampestillende aktive substanser: Samtidig administration af krampestillende aktive substanser, kendt som enzymatiske induktorer (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital), og amprenavir kan føre til nedsat plasmakonzentration af amprenavir. Disse kombinationer skal bruges med forsigtighed og terapeutisk monitorering af koncentrationer er anbefalet (se afsnit 4.4).

Kalciumkanalblokkere: Amprenavir kan medføre øgede serumkoncentrationer af calciumkanalblokkere som amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin og verapamil, hvilket muligvis vil medføre øget aktivitet og toksicitet af disse lægemidler.

Midler mod erektil dysfunktion: På baggrund af data fra andre proteasehæmmere, bør der udvises forsigtighed, hvis PDE5 hæmmere (f.eks. sildenafil og vardenafil) ordineres til patienter, der får Agenerase. Samtidig administration med Agenerase kan føre til en betydelig stigning i plasmakonzentrationen af PDE5 hæmmerne og antallet af associerede bivirkninger, herunder hypotension, synsforstyrrelser og priapismus (se afsnit 4.4).

Fluticasonpropionat (interaktion med ritonavir): I et klinisk studie, hvor ritonavir 100 mg kapsler blev givet 2 gange daglig samtidig med 50 µg intranasal fluticasonpropionat (4 gange daglig) i 7 dage til raske personer, steg fluticasonpropionatplasmaniveauet signifikant, mens det interne kortisolniveau faldt med cirka 86 % (90 % konfidensinterval 82-89 %). Større påvirkning kan forventes når fluticasonpropionat inhaleres. Hos patienter, der fik ritonavir og inhaleret eller intranasalt fluticasonpropionat, er der rapporteret om systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression, hvilke også kan forekomme med andre kortikosteroider, som metaboliseres via P450 3A, for eksempel budesonid. Samtidig administration af Agenerase med ritonavir og disse glukokortikoider anbefales derfor ikke, med mindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider (se afsnit 4.4). Det bør overvejes at reducere dosis af glukokortikoidet samtidig med tæt monitorering af lokale og systemiske bivirkninger eller at skifte til et glukokortikoid, som ikke er substrat for CYP3A4 (for eksempel beclometason). I tilfælde af behandlingsophør med glukokortikoider skal nedtrapningen ske gradvist over en længere periode. Påvirkningen af ritonavirplasmaniveauet ved systemisk høje fluticasonkoncentrationer er endnu ukendt.

HMG-CoA reductase hæmmere: HMG-CoA reductase hæmmere, der primært metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. lovastatin og simvastatin), forventes at få en markant stigning af plasmakonzentrationen ved samtidig administration med Agenerase. Da en øget koncentration af HMG-CoA reductase hæmmere kan forårsage myopati, herunder rhabdomyolyse, kan samtidig administration med Agenerase ikke anbefales. Atorvastatin metaboliseres ikke i samme grad af CYP3A4. Såfremt atorvastatin anvendes sammen med Agenerase, bør atorvastatin anvendes i så lav dosering som muligt. Pravastatin og fluvastatin metaboliseres ikke af CYP3A4, og der forventes ikke interaktioner med proteasehæmmere. Hvis behandling med HMG-CoA reductase hæmmere er indiceret, anbefales behandling med pravastatin eller fluvastatin.

Immunosuppressive stoffer: Hyppig terapeutisk koncentrationsmåling af immunosuppressantniveauerne anbefales indtil niveauerne er stabiliserede, idet plasmakoncentrationen af cyklosporin, rapamycin og tacrolimus kan være forhøjet, når stofferne administreres sammen med amprenavir (se afsnit 4.4).

Midazolam: Midazolam metaboliseres i stor udstrækning af CYP3A4. Samtidig administration af Agenerase, med eller uden ritonavir, kan medføre en stor stigning i koncentrationen af dette benzodiazepin. Der er ikke udført interaktionsanalyser af Agenerase i kombination med benzodiazepiner. Data for andre CYP3A4-hæmmere indikerer, at midazolamkoncentrationen bliver signifikant højere, når midazolam gives oralt. Derfor må Agenerase ikke anvendes i kombination med oral midazolam (se afsnit 4.3), og der bør udvises forsigtighed, når Agenerase anvendes i kombination med parenteral midazolam. Data for samtidig brug af parenteral midazolam og andre proteasehæmmere indikerer en mulig 3-4 fold stigning i plasmaniveauet af midazolam. Hvis Agenerase, med eller uden ritonavir, gives i kombination med parenteral midazolam, skal det gøres på en intensivafdeling eller under tilsvarende forhold, som sikrer tæt klinisk monitorering og tilgængelig medicinsk behandling i tilfælde af, at der skulle opstå respiratorisk depression og/eller forlænget sedation. Dosisjustering af midazolam bør overvejes, specielt hvis der skal gives mere end en enkelt dosis af midazolam.

Methadon og opioidderivater: Samtidig administration af methadon og amprenavir resulterede i en nedsættelse af $C_{\max}$ og AUC af den aktive methadon enantiomer (R-enantiomer) på henholdsvis 25 % og 13 %, mens $C_{\max}$, AUC og $C_{\min}$ for den inaktive enantiomer (S-enantiomer) blev nedsat med henholdsvis 48 %, 40 % og 23 %. Når methadon gives samtidig med amprenavir, bør patienter overvåges for opioid abstinenssyndrom, særligt hvis der også gives lav dosis ritonavir. Til sammenligning viste samtidig administration af methadon og amprenavir i en historisk ikke-matched kontrolgruppe en nedsættelse af serum amprenavir AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$ med henholdsvis 30 %, 27 % og 25 %. Der kan på nuværende tidspunkt ikke gives anbefalinger vedrørende justering af amprenavirdoseringen, når amprenavir gives samtidig med methadon på grund af den naturligt lave reliabilitet af den ikke-matched historiske kontrol.

Orale antikoagulanter: Når warfarin eller andre orale antikoagulanter administreres samtidig med Agenerase, anbefales en øget monitorering af INR (International Normaliseret Ratio) på grund af et muligt fald eller en mulig stigning i deres anti-thrombotiske virkning (se afsnit 4.4).

Steroider: Østrogener og progestoner kan interagere med amprenavir. Den nuværende information er dog ikke tilstrækkelig til at fastslå interaktionens art. Samtidig administration af 0,035 mg ethinylestradiol og 1,0 mg norethidrom resulterede i et fald i AUC og $C_{\min}$ for Agenerase på henholdsvis 22 % og 20 %, $C_{\max}$ var uændret. $C_{\min}$ for ethinylestradiol steg med 32 %, mens AUC og $C_{\min}$ for norethidrom forøgedes med henholdsvis 18 % og 45 %. Alternative svangerskabsforebyggende metoder anbefales til kvinder i den frugtbare alder.

Tricykliske antidepressiva: Effekten og bivirkninger af tricykliske antidepressiva bør overvåges omhyggeligt, når disse (f.eks. desipramin og nortriptylin) anvendes samtidig med Agenerase (se afsnit 4.4).

Paroxetin: Plasmakoncentrationen af paroxetin kan blive signifikant reduceret, når paroxetin administreres samtidig med amprenavir og ritonavir. Mekanismen bag denne interaktion er ukendt. Tidligere samtidige administrationer viste ingen ændring i de farmakokinetiske parametre for amprenavir. Ved samtidig administration af paroxetin og Agenerase i kombination med ritonavir anbefales det derfor at dosistitrere paroxetin. Dette gøres ud fra en klinisk vurdering af det antidepressive respons. Patienter, der allerede er i behandling med en stabil dosis paroxetin, og som påbegynder behandling med Agenerase og ritonavir, bør overvåges for antidepressivt respons.

Andre stoffer: Amprenavir kan øge plasmakoncentrationerne af andre stoffer. Dette inkluderer stoffer som: clozapin, cimetidin, dapson og loratadin.

Visse stoffer (f.eks. lidocain (systemisk) og halofantrin) administreret samtidig med Agenerase kan give alvorlige bivirkninger. Samtidig administration er ikke anbefalet (se afsnit 4.4).

4.6 Graviditet og amning

Graviditet: Der foreligger ikke fyldestgørende data om brugen af amprenavir under graviditet. I dyreforsøg er der observeret reproduktiv toksicitet (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Agenerase oral opløsning bør ikke anvendes under graviditet på grund af den mulige risiko for fosteret for toksicitet af indholdet af propylenglycol (se afsnit 4.3).

Amning: Der er fundet amprenavirbeslægtet materiale i rottemælk, men det vides ikke, om amprenavir udskilles i modermælk. En reproduktionsundersøgelse hos drægtige rotter, som blev doseret fra tidspunktet for uterin implantation og til og med diegivningen, viste nedsatte øgninger i legemsvægten hos afkommet i diegivningsperioden. Den systemiske eksposition hos moderdyrene i forbindelse med dette fund svarede til ekspositionen hos mennesker efter administration af den anbefalede dosis. Den videre udvikling af afkommet, inklusive fertilitet og reproduktiv formåen, var ikke påvirket af indgift af amprenavir til moderen.

Det anbefales derfor, at mødre undlader at amme deres spædbørn, mens de er i behandling med Agenerase. Desuden anbefales det, at HIV-inficerede kvinder ikke ammer deres spædbørn for at undgå at overføre HIV.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se afsnit 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden ved Agenerase er undersøgt hos voksne og børn på mindst 4 år i kontrollerede kliniske afprøvninger i kombination med forskellige andre antiretrovirale midler. Bivirkninger, som betragtes forbundet med anvendelsen af Agenerase, er gastrointestinale symptomer, udslæt og oral/perioral paræstesi. De fleste bivirkninger under behandling med Agenerase var af mild til moderat sværhedsgrad, startede tidligt i forløbet og var sjældent begrænsende for behandlingen. For mange af disse bivirkninger er det uklart, om de er relateret til Agenerase, til den øvrige behandling i kontrollen af HIV sygdommen eller til selve sygdomsprocessen.

Sikkerhedsprofilen, som den tegner sig hos børn, er af samme karakter som hos voksne.

Bivirkninger er nævnt nedenfor fordelt efter MedDRA organklasser og frekvens. Frekvenserne er defineret som:

Meget almindelig	$\geq 1/10$
Almindelig	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Ikke almindelig	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjælden	$\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$

Placeringen af nedenfor nævnte bivirkninger med hensyn til frekvens er baseret på data fra kliniske undersøgelser og postmarketing data.

Hovedvægten af nedenfor nævnte bivirkninger er set i 2 kliniske undersøgelser (PROAB3001, PROAB3006) med PI-naive patienter, som modtog Agenerase 1200 mg 2 gange daglig. Virkninger (grad 2-4), som er rapporteret af investigator som henførende til undersøgelsesmedicinen er inkluderet, såvel som grad 3-4 behandlingsrelaterede abnormiteter set ved undersøgelser i laboratoriet. Vær opmærksom på, at der ikke er taget højde for baggrundsraten i comparator gruppen.

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig:	Hyperkolesterolæmi
Almindelig:	Forhøjede triglycerider, forhøjet amylase, abnorm fedtomfordeling, anorexi
Ikke almindelig:	Hyperglykæmi

Forhøjede triglycerider, forhøjet amylase og hyperglykæmi (grad 3-4) blev primært rapporteret hos patienter med unormale udgangsværdier.

Forhøjet kolesterolniveau var grad 3-4 i intensitet.

Antiretroviral kombinationsbehandling er forbundet med en omfordeling af legemsfedt (lipodystrofi) hos HIV patienter, herunder tab af subkutan fedt perifert og i ansigtet, øget intraabdominalt og visceralt fedt, bryst hypertrofi og dorso-cervikal fedtphobning (buffalo hump).

Symptomer på unormal omfordeling af fedt var sjældne med amprenavir i PROAB3001. Kun ét tilfælde (Buffalo hump) blev rapporteret blandt 113 (<1 %) patienter, som ikke før havde fået antiretroviral behandling, og som fik amprenavir i kombination med lamivudin/zidovudin af en middellang varighed på 36 uger. I undersøgelsen PROAB3006 blev der rapporteret 7 (3 %) tilfælde blandt 245 patienter, der tidligere havde fået NRTI, og som fik amprenavir, samt 27 tilfælde (11 %) ud af 241 patienter, som fik indinavir, i kombination med forskellige NRTI af en middellang varighed på 56 uger ($p < 0,001$).

Antiretroviral kombinationsbehandling er forbundet med metaboliske abnormiteter såsom hypertriglyceridæmi, hyperkolesterolæmi, insulinresistens og hyperglykæmi og hyperlaktæmi (se afsnit 4.4).

Psykiske forstyrrelser

Almindelig:	Humørsvingninger, depressive sygdomme
-------------	---------------------------------------

Nervesystemet

Meget almindelig:	Hovedpine
Almindelig:	Oral/perioral paræstesi, rystelser, søvnforstyrrelser

Mave-tarmkanalen

Meget almindelig:	Diarré, kvalme, flatulens, opkastning
Almindelig:	Mavesmerter, abdominalt ubehag, dyspeptiske symptomer, løs afføring

Lever og galdeveje

Almindelig:	Forhøjet transaminase
Ikke almindelig:	Hyperbilirubinæmi

Forhøjet transaminase og hyperbilirubinæmi blev primært rapporteret hos patienter med unormale udgangsværdier. Næsten alle patienter med unormale leverfunktionsprøver var samtidig inficeret med hepatitis B eller C virus.

Hud og subkutane væv

Meget almindelig:	Udslæt
Ikke almindelig:	Angioødem
Sjælden:	Stevens-Johnsons syndrom

Udslættene var sædvanligvis milde til moderate, erytematøse eller makulopapulære kutane eruptioner, med eller uden pruritus. De forekom i den anden uge af behandlingen og svandt spontant inden for to uger uden seponering af amprenavir. En højere incidens af udslæt blev rapporteret hos patienter behandlet med amprenavir i kombination med efavirenz. Alvorlige eller livstruende hudreaktioner er forekommet hos patienter i behandling med amprenavir (se afsnit 4.4).

Knogler, led, muskler og bindevæv

Øget CPK, myalgi, myositis og sjældent rhabdomyolyse er rapporteret med proteasehæmmere, særligt i kombination med nukleosidanaloger.

Særligt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden HIV-sygdom eller langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART) er der rapporteret om tilfælde af osteonekrose. Hyppigheden heraf er ukendt (se afsnit 4.4).

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Træthed

Hos HIV-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner (se afsnit 4.4).

Begrænset erfaring med Agenerase oral opløsning indikerer en sikkerhedsprofil, som svarer til den for kapslerne.

Hos patienter, som tidligere er behandlet med proteasehæmmere og i dag behandles med Agenerase kapsler 600 mg 2 gange daglig og ritonavir 100 mg 2 gange daglig, var arten og hyppigheden af bivirkningerne (grad 2-4) og grad 3/4 laboratorie abnormaliteterne i lighed med dem observeret for patienter behandlet kun med Agenerase. Eneste undtagelse var forhøjet niveau af triglycerider og CPK, som var meget almindelig forekommende hos patienter behandlet med både Agenerase og ritonavir.

4.9 Overdosering

Der er begrænsede rapporter om overdosering med Agenerase. Hvis der forekommer overdosering, bør patienten overvåges for tegn på toksicitet (se afsnit 4.8), og standard symptomatisk behandling iværksættes om nødvendigt. Agenerase oral opløsning indeholder en stor mængde propylenglycol (se afsnit 4.4). I tilfælde af overdosering anbefales overvågning og behandling af syre-base abnormiteter. Propylenglycol kan fjernes ved hæmodialyse. Da amprenavir i udstrakt grad er proteinbundet, vil dialyse dog sandsynligvis ikke hjælpe til nedsættelse af koncentrationen af amprenavir i blodet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: proteasehæmmer, ATC-kode: J05A E05

Virkningsmekanisme

Amprenavir er en kompetitiv hæmmer af HIV-1-proteasen. Amprenavir binder til det aktive site på HIV-1-proteasen og forebygger dermed spaltningen af viral gag og gag-pol polyprotein forstadier, og der dannes umodne, ikke-infektiose viruspartikler. Den antivirale *in vitro*-aktivitet, der er observeret for fosamprenavir, skyldes tilstedeværelsen af spormængder af amprenavir.

Antiviral *in vitro*-aktivitet

Amprenavirs antivirale *in vitro*-aktivitet blev evalueret over for HIV-1-IIIB i både akut og kronisk inficerede lymfoblastiske cellerlinier (MT-4, CEM-CCRF, H9) og perifere blodlymfocytter. Den 50 % hæmmende koncentration (IC_{50}) for amprenavir varierede fra 0,012 til 0,08 μ M i akut inficerede celler og var 0,41 μ M i kronisk inficerede celler (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Sammenhængen mellem amprenavirs *in vitro*-anti-HIV-1-aktivitet og hæmningen af HIV-1-replikationen i mennesker kendes ikke.

Resistens

In vitro

HIV-1-isolater med en nedsat følsomhed over for amprenavir er fremkommet efter en række *in vitro*-passager. Reduceret følsomhed over for amprenavir var associeret med virus, som havde udviklet I50V, I84V, V32I+I47V eller I54M mutationer.

In vivo

a) ART-naive eller PI-naive patienter

(Bemærk: Agenerase er ikke godkendt til ART-naive eller PI-naive patienter).

Adskillige behandlingsregimer både med og uden samtidig administration af ritonavir er undersøgt i forbindelse med udviklingsprogrammet for amprenavir/fosamprenavir. Fra disse regimer er prøver fra patienter med virologisk svigt blevet undersøgt og følgende fire resistensmønstre er fremkommet: V32I+I47V, I50V, I54L/M og I84V. Følgende mutationer, som også kan bidrage til resistens, blev ligeledes observeret: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V og I93L.

De nævnte mutationer sås kun sjældent, når ART-naive patienter blev behandlet med de på nuværende tidspunkt godkendte doser af fosamprenavir/ritonavir. Det samme er gældende for andre regimer boostet med ritonavir. I studiet ESS100732 fik 16 ud af 434 ART-naive patienter, der blev behandlet med 700 mg fosamprenavir/100 mg ritonavir to gange daglig, virologisk svigt efter 48 ugers behandling. 14 af disse isolater blev genotypeanalyseret, hvoraf tre isolater havde mutationer med proteaseresistens. En resistensmutation forekom i alle 3 isolater: henholdsvis K20K/R, I54I/L og I93I/L.

Blandt de 59 involverede PI-naive patienter viste genotypeanalyser af isolater fra 13 ud af 14 pædiatriske patienter med virologisk svigt resistensmønstre, som var magen til dem observeret hos voksne.

b) Patienter, der tidligere har været behandlet med PI'er

Amprenavir

I forbindelse med studier af patienter, som fik behandling med PI'er, observeredes følgende mutationer hos de patienter, der fik virologisk svigt: 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 og I93L/M. Det drejede sig om PRO30017-studiet (600 mg amprenavir/100 mg ritonavir 2 gange daglig i sub-studie A og B med henholdsvis 80 og 37 patienter).

Fosamprenavir

I APV30003 og dets forlængelse APV30005 (700 mg fosamprenavir/100 mg ritonavir to gange daglig, n = 107) blev patienter, der tidligere havde været behandlet med PI'er, fulgt. Følgende mutationer blev påvist hos de patienter, der fik virologisk svigt i løbet af 96 uger: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V og L90M.

I de pædiatriske studier APV20003 og APV29005 blev 67 patienter, der tidligere var behandlet med PI'er, behandlet med fosamprenavir/ritonavir. Der blev fundet 22 isolater med virologisk svigt og heraf havde ni patienter proteasemutationer, der var opstået som følge af behandling. Mutationprofilen var magen til den set hos voksne patienter, der tidligere har været behandlet med PI'er, behandlet med fosamprenavir/ritonavir.

Analyser baseret på genotype-resistens-test

Genotypiske fortolkningssystemer kan bruges til at bestemme aktiviteten af amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos personer med PI-resistente isolater. Den nuværende (Juli 2006) ANRS AC-11-algoritme for fosamprenavir/ritonavir definerer resistens som tilstedeværelsen af mutationerne V32I+I47A/V, eller I50V eller mindst fire af følgende mutationer: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V og L90M. Den er forbundet med øget fænotyperesistens over for fosamprenavir i kombination med ritonavir samt som reduceret sandsynlighed for virologisk respons (resistens). Når nyere data foreligger, kan konklusioner vedrørende relevansen af givne mutationer eller mutationsmønstre ændre sig. Det anbefales derfor altid at konsultere de nyeste fortolkningssystemer ved analyse af resultater fra resistenstest.

Analyser baseret på fænotype-resistens-test

Klinisk validerede fænotypiske fortolkningssystemer kan bruges i tilknytning til genotypiske data til at bestemme aktiviteten af amprenavir/ritonavir eller fosamprenavir/ritonavir hos patienter med PI-resistente isolater. Firmaer, der resistenstester og diagnostiserer, har udviklet klinisk fænotypiske "cut-offs" for FPV/RTV, som kan bruges til at fortolke resultater fra resistenstest.

Krydsresistens

HIV-1-isolater med en nedsat følsomhed over for amprenavir er selekteret efter en række *in vitro*-passager. Nedsat følsomhed over for amprenavir var associeret med virus, som havde udviklet I50V, I84V, V32I+I47V eller I54M-mutationer. Hvert af disse fire genetiske mønstre, som er forbundet med nedsat følsomhed over for amprenavir, medfører krydsresistens over for ritonavir, mens følsomheden over for indinavir, nelfinavir og saquinavir generelt er bevaret. På nuværende tidspunkt er der data om krydsresistens mellem amprenavir og andre proteasehæmmere for alle fire resistensmønstre med fosamprenavir. Mønstrene ses enten alene eller i kombination med andre mutationer. Baseret på data fra 25 antiviral-naive patienter, der er blevet behandlet med et svigtende fosamprenavirregime (hvoraf én udviste resistens over for lopinavir og saquinavir ved baseline og en anden over for tipranavir), frembringer resistensmønstret, som er forbundet med amprenavir, begrænset krydsresistens over for atazanavir/ritonavir (tre ud af 25 isolater), darunavir/ritonavir (fire ud af 25 isolater), indinavir/ritonavir (en ud af 25 isolater), lopinavir/ritonavir (tre ud af 24 isolater), saquinavir (tre ud af 24 isolater) og tipranavir/ritonavir (fire ud af 24 isolater). Omvendt bevarer amprenavir aktivitet mod nogle isolater med resistens over for andre PI'er. Den bevarede aktivitet afhænger af antallet og typen af protease-resistente mutationer i isolaterne.

Antallet af mutationer, der har betydning for PI-resistens øges væsentligt, jo længere et regime med svigtende proteasehæmmere fortsættes. Tidlig seponering af svigtende behandling anbefales for at begrænse akkumulering af multiple mutationer, som kan være ugunstig for en efterfølgende supplerende behandling.

Krydsresistens mellem amprenavir og revers transkriptasehæmmere er usandsynlig, da angrebepunktet på enzymet er forskellig.

Agenerase anbefales ikke som monoterapi på grund af hurtig forekomst af resistente virus.

Klinisk erfaring

PI-tilvænnede voksne behandlet med boostede Agenerase kapsler

Beviset for effekten af Agenerase i kombination med ritonavir 100 mg to gange daglig er baseret på studie PRO30017. PRO30017 er et randomiseret, åbent studie, hvor PI-tilvænnede voksne, der havde

haft virologisk svigt (viral load ≥ 1000 kopier/ml), fik enten Agenerase (600 mg to gange daglig) i kombination med ritonavir (100 mg to gange daglig) og nukleosidanaloger (NRTI) eller standardbehandling (SOC) med en PI som regel boostet med en lav dosis RTV.

Ethundredeogtreogtres (163) patienter blev inkluderet i PRO30017 delstudie A. Patienterne havde alle virus, der var følsomme over for Agenerase, mindst en anden PI og mindst en NRTI. Den primære analyse undersøgte non-inferioriteten af APV/r over for SOC-PI-gruppen med hensyn til den tidsvægtede gennemsnitlige ændring fra baseline (AAUCMB) i plasma viral load (HIV-1-RNA) ved uge 16. Der blev anvendt en non-inferioritetsmargin på 0,4 log₁₀ kopier/ml.

Resultater ved uge 16

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29 %) Lopinavir / RTV (36 %) Saquinavir / RTV (20 %)	Forskel mellem behandlingerne
<i>Baselinekarakteristika</i>			
Median HIV-1-RNA (log ₁₀ kopier/ml) (interval)	4,11 (2,51 – 5,97)	4,10 (2,34 – 6,07)	
Median CD4 (celler/ml) (interval)	265 (8 – 837)	322 (36 – 955)	
Antal af tidligere anvendte PI'er [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Median antal af primære PI-mutationer ¹	1,0 (interval 0 - 2)	1,0 (interval 0 - 2)	
Antal af tidligere anvendte NRTI'er [n (%)] ≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Resultat^a</i>			
Middel plasma HIV-1- RNA AAUCMB (log ₁₀ kopier/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250; 0,335) ^c
Plasma HIV-1 RNA under 400 kopier/ml (%)	66	70	6 (-21; 9) ^c

^a "Intent To Treat" (Exponeret)-population: Observeret analyse

^b Middelstratificeret forskel

^c 95 % konfidensinterval

¹ Primære mutationer var, som defineret af IAS USA på det oprindelige analysetidspunkt i 2002; D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Børn tidligere stærkt medicinerede, behandlet med ikke-boostet Agenerase

Beviset for effekten af ikke-boostet Agenerase blev baseret på to ukontrollerede kliniske studier med 288 HIV-inficerede børn mellem 2 og 18 år. 152 af de 288 børn var tidligere behandlet med PI'er. Studiet undersøgte Agenerase oral opløsning og kapsler ved doser på 15 mg/kg tre gange daglig, 20 mg/kg tre gange daglig, 20 mg/kg to gange daglig og 22,5 mg/kg to gange daglig, selv om flertallet fik 20 mg/kg to gange daglig. De børn, som var mindst 13 år og som vejede mindst 50 kg, fik 1200 mg Agenerase to gange daglig. Der blev ikke givet en samtidig lav dosis af ritonavir. Flertallet af de PI-

tilvænnede patienter havde tidligere været behandlet med mindst en (78 %) eller to (42 %) af de NRTI'er, der blev administreret samtidig med Agenerase. Ved uge 48 havde cirka 25 % af patienterne plasma HIV-1-RNA < 10,000 kopier/ml og 9 % < 400 kopier/ml med en medianændring fra baseline i CD4+-celletal på 26 celler/mm³ (n = 74).

På baggrund af disse data bør fordelene ved behandling med ikke-boostet Agenerase nøje overvejes, når behandlingen af PI-tilvænnede børn skal optimeres.

Der er ingen data om effekten af boostet Agenerase hos børn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption: Amprenavir absorberes hurtigt og godt efter peroral administration. Den absolutte biotilgængelighed er ukendt, da der ikke findes en acceptabel intravenøs formulering til anvendelse hos mennesker. Cirka 90 % af en oral administreret strålemærket amprenavir dosis blev udskilt i urinen og fæces, primært som amprenavir metabolitter. Efter peroral administration er den gennemsnitlige tid (t_{max}) til maksimale serumkoncentrationer af amprenavir mellem 1-2 timer for kapslerne og ca. 0,5 til 1 time for den orale opløsning. Et andet toppunkt ses efter 10 til 12 timer og kan stå skyldes forsinket absorption eller enterohepatisk recirkulation.

Ved terapeutiske doser (1200 mg 2 gange daglig) er den maksimale gennemsnitlige steady state koncentration ($C_{max,ss}$) for amprenavir kapsler 5,36 µg/ml (0,92-9,81), og den minimale steady state koncentration ($C_{min,ss}$) er 0,28 µg/ml (0,12-0,51). AUC over et doseringsinterval på 12 timer er i gennemsnit 18,46 µg·h/ml (3,02-32,95). De bløde kapsler på 50 mg og 150 mg er vist at være bioækvivalente. Biotilgængeligheden af den orale opløsning ved ækvivalente doser er mindre end for kapslerne med AUC og C_{max} henholdsvis ca. 14 % og 19 % lavere (se afsnit 4.2).

Selv om administration af amprenavir sammen med mad giver en reduktion af AUC på 25 %, har det ingen virkning på koncentrationen af amprenavir 12 timer efter indtagelse (C_{12}). Så selv om mad påvirker både absorptionsgraden og -hastigheden, påvirkes den minimale steady state koncentration ($C_{min,ss}$) ikke af fødeindtagelse.

Distribution: Det tilsyneladende fordelingsvolumen er ca. 430 liter (6 l/kg ved estimeret legemsvægt på 70 kg), hvilket indikerer et stort fordelingsvolumen ved at amprenavir nemt trænger ud i væv uden for den systemiske cirkulation. Koncentrationen af amprenavir i cerebrospinalvæsken er mindre end 1 % af plasmakoncentrationen.

I *in vitro*-undersøgelser er proteinbindingen af amprenavir ca. 90 %. Amprenavir er primært bundet til alfa-1-syreglycoprotein (AAG), men også til albumin. Det er vist, at koncentrationerne af AAG falder under det antiretrovirale behandlingsforløb. Denne ændring vil nedsætte den totale koncentration af aktivt stof i plasma. Mængden af ubundet amprenavir, som er den aktive del, er dog formentlig uændret. Mens den absolutte koncentration af frit aktivt stof forbliver konstant, svinger procenten af frit aktivt stof direkte med den totale koncentration af aktivt stof ved steady state og går fra $C_{max,ss}$ til $C_{min,ss}$ i løbet af doseringsintervallet. Dette vil resultere i svingning af det tilsyneladende fordelingsvolumen for totalt aktivt stof, men fordelingsvolumen for frit aktivt stof ændres ikke.

Der ses generelt ingen klinisk signifikante interaktioner med fortrængning på bindingsstedet for lægemidler, som primært er bundet til AAG. Derfor er interaktioner med amprenavir som følge af fortrængning på proteinbindingsstedet yderst usandsynlige.

Metabolisme: Amprenavir metaboliseres hovedsageligt i leveren, og mindre end 3 % udskilles uomdannet i urinen. Den primære metaboliseringsvej er via cytokrom P450 CYP3A4 enzymet. Amprenavir er et substrat for og hæmmer af CYP3A4. Lægemidler, som inducerer, hæmmer eller er substrater for CYP3A4, skal derfor bruges med forsigtighed, hvis de gives sammen med Agenerase (se afsnit 4.3, 4.4 og 4.5).

Elimination: Halveringstiden for plasmaeliminationen af amprenavir ligger fra 7,1 til 10,6 timer. Der er ingen betydende akkumulering af aktivt stof efter multiple perorale doser af amprenavir (1200 mg 2 gange daglig). Den primære eliminationsvej af amprenavir er hepatisk metabolisme med under 3 % udskilt uomdannet i urinen. Ca. 14 % af den indgivne dosis amprenavir findes som metabolitter og uomdannet amprenavir i urinen og ca. 75 % i fæces.

Særlige populationer:

Pædiatriske: Farmakokinetikken af amprenavir hos børn (fra 4 år) svarer til den hos voksne. Doseringer med Agenerase kapsler 20 mg/kg 2 gange daglig og 15 mg/kg 3 gange daglig medførte lignende daglige plasmakoncentrationer af amprenavir som dem, der blev opnået ved dosering af 1200 mg 2 gange daglig til voksne. Biotilgængeligheden af amprenavir fra oral opløsning er 14 % mindre end fra kapslerne. Agenerase kapsler og oral opløsning kan derfor ikke erstatte hinanden på basis af milligram til milligram.

Ældre: Farmakokinetikken af amprenavir er ikke undersøgt hos patienter over 65 år.

Nedsat nyrefunktion: Patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt specifikt. Mindre end 3 % af den terapeutiske dosis af amprenavir udskilles uomdannet i urinen. Indvirkningen af nedsat nyrefunktion på eliminationen af amprenavir burde være minimal. Det vurderes derfor, at initial dosisjustering ikke er nødvendig.

Nedsat leverfunktion: Farmakokinetikken af amprenavir er signifikant ændret hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion. AUC var næsten tredoblet hos patienter med moderat insufficiens og 4-doblet hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Clearance faldt også svarende til ændringen i AUC. Agenerase oral opløsning bør ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion eller leversvigt (se afsnit 4.3).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I langtidskarcinogenicitets studier med amprenavir sås benigne hepatocellulære adenoma hos hanner ved 500 mg/kg/dag hos mus og ved 750 mg/kg/dag hos rotter. Disse doser svarede til 2,0 gange (for mus) og 3,8 gange (for rotter) de doser, der gives til mennesker ved en dosering på 1200 mg amprenavir 2 gange daglig. Forandringer i det hepatocellulære focus sås i hanmus ved doser på 275 mg/kg/dag og 500 mg/kg/dag (mindst 2,0 gange større end den humane terapeutiske dosis).

En højere incidens af hepatocellulær carcinom sås hos alle hanmus i amprenavir behandlingsgrupperne. Denne forøgelse var dog ikke signifikant ved passende tests og blev ikke betragtet som relateret til administrationen af amprenavir. Mekanismen for de hepatocellulære adenoma og carcinomer, som blev fundet i disse undersøgelser er ikke klarlagt og betydningen for mennesker af de observeres effekter er usikker, men data fra kliniske forsøg og fra brug efter markedsføringen om anvendelse hos mennesker tyder på, at disse data har klinisk betydning.

Amprenavir var ikke mutagent eller genotoksisk i en række genetiske toxicitets assays foretaget *in vivo* og *in vitro* herunder bakterielle tilbagemutations (Ames) test, muselymfomcelletest, mikronukleusundersøgelse hos rotter og kromosomafvigelsesprøve med perifere, humane lymfocytter.

I toksikologiske undersøgelser hos voksne dyr begrænsede klinisk relevante fund sig til leveren og til gastrointestinale forstyrrelser. Levertoksiciteten bestod af stigning i leverenzymen, levertoksicitet og mikroskopiske fund inklusive nekrose af hepatocytter. Denne levertoksicitet kan monitoreres og detekteres under klinisk brug ved måling af ASAT, ALAT og alkalisk fosfataseaktivitet. Der er dog ikke set betydende levertoksicitet hos patienter behandlet i kliniske undersøgelser, hverken under administration af Agenerase eller efter seponering.

Amprenavir påvirkede ikke fertiliteten.

Der fandtes ingen lokal toksicitet eller noget sensibiliseringspotentiale i dyreundersøgelser, men der er set let øjenirritation hos kaniner.

Toksicitetsundersøgelser hos unge dyr, som blev behandlet fra de var 4 dage gamle, resulterede i høj mortalitet hos både kontroldyr og dem, der fik amprenavir. Disse resultater antyder, at unge dyr mangler fuldt udviklede metaboliseringsveje, der gør dem i stand til at udskille amprenavir eller nogle kritiske bestanddele af formuleringen (f.eks. propylenglycol, PEG 400). Muligheden for anafylaktisk reaktion over for PEG 400 kan dog ikke udelukkes. Sikkerheden og effekten af Agenerase til børn under 4 år er endnu ikke slået fast i kliniske undersøgelser.

Hos drægtige mus, kaniner og rotter sås ingen større påvirkning af den embryo-føtale udvikling. Ved systemiske plasmaeksponeringer, der lå væsentlig under (kaniner) eller ikke meget over (rotter) den forventede humane eksponering ved terapeutisk dosering, sås imidlertid en række mindre ændringer, herunder forlænget thymus og mindre skeletafvigelse, hvilket antyder forsinket udvikling. En dosisafhængig stigning i vægten af placenta sås hos både kaniner og rotter, hvilket antyder en påvirkning af placentas funktion. Det anbefales derfor, at kvinder i den fertile alder, som får Agenerase, anvender effektiv svangerskabsforebyggelse (f.eks. barrieremetoder).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Propylenglycol,
macrogol 400 (PEG 400),
d-alfatocopherylpolyethylenglycol 1000 succinat,
acesulfamkalium,
saccharinnatrium,
natriumchlorid,
syntetisk drue-tyggegummismagsstof,
naturligt pebermyntesmagstof,
menthol,
vandfri citronsyre,
natriumcitratdihydrat,
renset vand.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Kassér den orale opløsning 15 dage efter første åbning af flasken.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid High Density Polyethylene (HDPE)-flaske med 240 ml oral opløsning. Der findes et 20 ml målebæger i pakningen.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendt lægemiddel bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/148/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. oktober 2000
Fornyelse af tilladelsen: 17. november 2005

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu>

BILAG II

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Bløde kapsler

- Glaxo Operations UK Limited, der driver virksomhed under navnet Glaxo Wellcome Operations Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 ODJ, UK.
Virksomhedsgodkendelse udstedt den 30. juni 1995 af Medicines Control Agency, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, UK.

Oral opløsning

- Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG.
Industrie straße 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Tyskland.

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé, afsnit 4.2).

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FOLDEUDETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Agenerase 50 mg bløde kapsler
Amprenavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 50 mg amprenavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette produkt indeholder glycerol, sorbitol E420 og propylenglycerol.
Se indlægsseddel for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

480 bløde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C

Hold beholderen tæt tillukket

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/00/148/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FOLDEUDETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Agenerase 150 mg bløde kapsler
Amprenavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 150 mg amprenavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette produkt indeholder glycerol, sorbitol E420 og propylenglycerol.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

240 bløde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C

Hold beholderen tæt tillukket

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/00/148/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Agenerase 150 mg bløde kapsler
Amprenavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 150 mg amprenavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette produkt indeholder glycerol, sorbitol E420 og propylenglycerol.
Se indlægsseddel for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pakningen indeholder: To beholdere hver med 240 bløde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C

Hold beholderen tæt tillukket

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/00/148/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Agenerase 15 mg/ml oral opløsning

Amprenavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

15 mg/ml amprenavir

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette produkt indeholder propylenglycerol kalium og natrium

Se indlægsseddel for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flasken indeholder: 240 ml oral opløsning med amprenavir 15 mg/ml

Et målebæger på 20 ml er vedlagt

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Må ikke opbevares over 25°C

Kassér den orale opløsning 15 dage efter første åbning af flasken

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/00/148/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Agenerase 15 mg/ml oral opløsning

Amprenavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

15 mg/ml amprenavir

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dette produkt indeholder propylenglycerol, kalium og natrium

Se indlægsseddel for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flasken indeholder: 240 ml oral opløsning med amprenavir 15 mg/ml

Et målebæger på 20 ml er vedlagt

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Må ikke opbevares over 25°C

Kassér den orale opløsning 15 dage efter første åbning af flasken

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/00/148/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Agenerase 50 mg bløde kapsler

Amprenavir

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Agenerase til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Agenerase
3. Sådan skal du tage Agenerase
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Agenerase tilhører en gruppe af antivirale lægemidler (midler mod virus), som kaldes proteasehæmmere. Disse lægemidler bruges til behandling af Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infektion.

Agenerase bruges til HIV-1-inficerede voksne og børn over 4 år, som tidligere har fået proteasehæmmere. Agenerase er foreskrevet til brug i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Din læge vil normalt vejlede om, at Agenerase kapsler bør tages med en lav dosis af ritonavir for at forøge effekten af Agenerase. Valget af Agenerase vil blive baseret på resistenstest og dit behandlingsforløb.

Fordelen ved samtidig administration af amprenavir og ritonavir er ikke påvist hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med proteasehæmmere.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE AGENERASE

Tag ikke Agenerase

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for amprenavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Agenerase.
- hvis du har en svær leversygdom (se ”Vær ekstra forsigtig med at tage Agenerase”)
- hvis du anvender nogle af følgende lægemidler:
 - astemizol eller terfenadin (almindelig brugt til at behandle symptomer på allergi – disse lægemidler kan være tilgængelige uden recept).
 - pimozid (anvendt til at behandle skizofreni).
 - cisaprid (anvendt til at behandle maveproblemer).
 - ergot derivater (anvendt til at behandle hovedpine).
 - rifampicin (anvendt til at behandle tuberkulose).
 - amiodaron, quinidin (anvendt til at behandle unormal hjerterytme).
 - flecainid og propafenon (hjertemedicin).
 - triazolam og oral (tages via munden) midazolam (anvendes som sovemidler og/eller mod angst).
 - bepridil (anvendt til at behandle hypertension).

Du må ikke tage Agenerase sammen med produkter indeholdende prikbladet hyperikum (*Hypericum perforatum*), da dette kan påvirke Agenerase som således ikke vil virke på rette måde (se ”Brug af anden medicin”).

Fortæl din læge hvis du lider af nogle af de nævnte tilstande eller tager nogle af de nævnte lægemidler.

Vær ekstra forsigtig med at tage Agenerase

Du vil være nødt til at tage Agenerase hver dag. Dette lægemiddel hjælper med at kontrollere din tilstand, men kurerer ikke HIV-infektionen. Du kan fortsat rammes af andre infektioner og sygdomme, som er knyttet til HIV-sygdommen. Du bør holde regelmæssig kontakt med din læge. Hold ikke op med at tage medicinen uden at have talt med lægen om det først.

Hvis din læge har angivet, at du skal tage Agenerase kapsler sammen med en lav dosis ritonavir for at øge Agenerases effekt, bør du omhyggeligt læse produktinformationen for ritonavir inden du starter med behandlingen.

På nuværende tidspunkt er der ikke tilstrækkelig information til at anbefale brugen af Agenerase til børn under 4 år. Der er ligeledes ikke tilstrækkelig information til at anbefale brugen af Agenerase kapsler sammen med ritonavir til børn mellem 4 og 12 år eller til patienter under 50 kilo.

Agenerase kan reagere med andre lægemidler, som du eventuelt tager, så det er vigtigt, at du læser det næste afsnit ”Brug af anden medicin”, før du tager dette lægemiddel.

Du bør fortælle lægen om enhver medicinsk tilstand, som du har eller har haft.

- Tal med din læge hvis du tidligere har haft en leversygdom. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, der er i behandling med antiretrovirale lægemidler, har øget risiko for alvorlige og potentielt fatale leverskader. Det kan være nødvendigt med blodprøver for at kontrollere leverfunktionen.
- Brugen af Agenerase sammen med ritonavir er ikke studeret hos patienter med leversygdomme. Hvis du har svært nedsat leverfunktion, må du ikke bruge denne kombination.
- Agenerase kapsler (uden samtidig brug af ritonavir) er studeret hos patienter med nedsat leverfunktion. Hvis du lider af en leversygdom, og din læge beslutter at du skal have Agenerase kapsler uden samtidig brug af ritonavir, skal dosis justeres.
- Der er set øget blødning hos patienter med hæmofili (blødersygdom), der tager proteasehæmmere. Årsagen til dette er ukendt. Du kan få brug for ekstra faktor VIII for at stoppe blødningen.
- Hos nogle patienter, der tager proteasehæmmere, er der set forøget sukkerindhold i blodet og forværring eller udvikling af sukkersyge.
- Omfordeling, ophobning eller tab af kropsfedt kan forekomme hos patienter, som er i antiretroviral kombinationsbehandling. Kontakt lægen, hvis du bemærker ændringer der vedrører kropsfedtet.
- Hos nogle patienter med fremskreden HIV infektion (AIDS) som tidligere har haft opportunistisk infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-HIV-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion, skal du omgående informere din læge.
- Tal med lægen, hvis du har andre problemer med helbredet.

Knogleproblemer

Nogle af de patienter, der får flere antiretrovirale lægemidler på samme tid, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Hvor længe den samtidige behandling med flere antiretrovirale lægemidler varer, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar, samt (over-)vægt (højere Body Mass Index (BMI)).

Stivhed, ømhed og smerter i ledene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, bør du fortælle det til din læge.

Behandling med Agenerase har ikke vist sig at formindske risikoen for at overføre HIV-infektion til andre ved seksuel kontakt eller ved overførsel af blod. Du bør fortsat tage passende forholdsregler for at undgå dette.

Brug af anden medicin

Før du begynder behandling med Agenerase, bør du fortælle din læge eller dit apotek om alle de lægemidler, du tager eller har taget for nyligt, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler. Dette er **meget vigtigt**, idet indtagelse af nogle typer lægemidler samtidig med Agenerase kan forstærke eller nedsætte virkningen af lægemidlerne. Det kan i nogle tilfælde føre til alvorlige medicinske tilstande.

Der er visse lægemidler du **ikke må** anvende sammen med Agenerase (se ”Tag ikke Agenerase” for yderligere information)

Agenerase kan reagere med visse andre lægemidler. Anvendelse af de følgende lægemidler sammen med Agenerase bør kun ske efter samråd med lægen: Bedøvelsesmidler (f.eks. lidocain), antibiotika (f.eks. rifabutin, clarithromycin, dapson og erythromycin), svampemidler (f.eks. ketoconazol, itraconazol), antimalariamidler (f.eks. halofantrin), krampestillende lægemidler (f.eks. carbamazepin, phenytoin og phenobarbital), calciumkanalblokkere (f.eks. amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin og verapamil), kolesterolsænkende lægemidler (f.eks. atorvastatin, lovastatin og simvastatin), lægemidler mod erektil dysfunktion (f.eks. sildenafil og vardenafil), non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (f.eks. delavirdin, efavirenz og nevirapin), opioider (f.eks. metadon), hormoner som østrogen og progesteron (f.eks. hormonelle præventionsmidler såsom p-piller), nogle glukokortikoider (f.eks. fluticasonpropionat og budesonid), tricykliske antidepressiva (f.eks. desipramin og nortriptylin), bedøvelsesmidler (f.eks. midazolam givet som injektion), paroxetin og andre stoffer (f.eks. clozapin og loratadin).

Hvis du tager lægemidler, som kan give alvorlige bivirkninger, såsom carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, lidocain, cyklosporin, tacrolimus, rapamycin, tricykliske antidepressiva og warfarin samtidig med, at du tager Agenerase, kan din læge eventuelt tage nogle ekstra blodprøver for at minimere de mulige sikkerhedsproblemer.

Hvis du tager p-piller, anbefales det, at du bruger en alternativ svangerskabsforebyggende barrieremethode (f.eks. kondom) for at undgå graviditet, mens du tager Agenerase. Samtidig brug af Agenerase og p-piller kan medføre en nedsættelse af den terapeutiske effekt af Agenerase.

Brug af Agenerase sammen med mad og drikke

Agenerase kapsler skal synkes hele med vand eller anden drikke. De kan tages med eller uden mad.

Graviditet og amning

Fortæl din læge, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid snart. Det er ikke slået fast, om det er sikkert at anvende Agenerase under graviditet. Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Du bør ikke amme dit barn, hvis du tager Agenerase. For at undgå overførsel af HIV anbefales det, at HIV-positive kvinder ikke ammer deres børn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke undersøgt, om Agenerase påvirker evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Brug ikke værktøj eller maskiner, hvis Agenerase gør dig svimmel.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Agenerase

Disse kapsler indeholder glycerol, der i store doser kan give bivirkninger. Glycerol kan give hovedpine, dårlig mave og diarré.

Disse kapsler indeholder sorbitol. Hvis din læge har fortalt dig, at du har intolerance over for visse sukkerarter bør du kontakte lægen før du tager dette lægemiddel.

Da Agenerase kapsler indeholder vitamin E, bør du ikke tage ekstra vitamin E tilskud.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE AGENERASE

Tag altid Agenerase nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

Hvis du har brug for at tage et syreneutraliserende middel mod fordøjelsesbesvær, eller hvis du tager et lægemiddel, som indeholder et syreneutraliserende stof (f.eks. didanosin), rådes du til at tage det mere end en time før eller efter Agenerase, ellers kan virkningen af Agenerase nedsættes.

- Synk Agenerase kapsler hele med vand eller anden væske. De kan tages med eller uden mad.
- *Voksne og unge (fra 12 år og derover) (legemsvægt over 50 kg):* Den normale dosis Agenerase kapsler er 600 mg 2 gange daglig sammen med ritonavir 100 mg 2 gange daglig i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Hvis din læge beslutter, at du ikke samtidig skal have ritonavir, skal din dosis forøges (1200 mg 2 gange daglig).
- *Børn (4 til 12 år) og patienter med legemsvægt under 50 kg:* Dosis beregnes af lægen i forhold til din vægt. Dosis for Agenerase kapsler er normalt 20 mg for hvert kg legemsvægt 2 gange daglig. Du bør ikke tage mere end 2400 mg pr. døgn.

I nogle tilfælde kan lægen tilpasse doseringen af Agenerase, hvis der gives andre lægemidler sammen med Agenerase.

For at få det fulde udbytte af Agenerase, er det meget vigtigt, at du tager **hele** den ordinerede døgndosis.

Der findes en Agenerase oral opløsning til børn eller voksne, som ikke kan synke kapsler.

Hvis du har taget for meget Agenerase

Hvis du har taget mere end den ordinerede dosis af Agenerase, bør du straks kontakte din læge eller apoteket for rådgivning.

Hvis du har glemt at tage Agenerase

Hvis du glemmer at tage en dosis Agenerase, skal du tage den, så snart du husker det. Fortsæt derefter som før. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Agenerase

Du må ikke stoppe med at tage Agenerase uden først at have talt med lægen om det.

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Som alle andre lægemidler kan Agenerase have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger. Ved behandling af HIV-infektion er det ikke altid muligt at afgøre, om nogen af de bivirkninger, der opstår, skyldes Agenerase, andre lægemidler taget samtidigt eller HIV-sygdommen. Derfor er det meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring af dit helbred.

Meget almindelige bivirkninger (disse kan påvirke mere end 10 ud af 100 patienter)

- Hovedpine, træthed
- Diarré, opkastningsfornemmelser, opkastning, luft i maven
- Hududslæt (rødt, hævet eller kløende) - af og til kan hududslættet blive alvorligt, og du kan blive nødt til at holde op med at tage dette lægemiddel.
- Forhøjet kolesterol i blodet (en type fedt i blodet). Din læge vil måle kolesterolniveauet i dit blod, inden du begynder på behandling med Agenerase, og løbende mens du er i behandling

Almindelige bivirkninger (disse kan påvirke mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

- Stigning i triglycerider (en type fedt i blodet), ændringer i kropsform på grund af fedtomfordeling.
- Nedtrykthed, depression, søvnbesvær, appetitløshed
- Prikken eller følelseløshed omkring læber og mund, ukontrollerede bevægelser
- Smerte, ubehag eller syreverskud i maven, løs afføring
- Forhøjet koncentration af transaminaser (enzymet produceret af leveren), forhøjet koncentration af amylase (et enzym produceret af bugspytkirtlen)

Ikke almindelige bivirkninger (disse kan påvirke mindre end 1 ud af 100 patienter)

- Forhøjet blodsukker. Din læge vil måle dit blodsukker, inden du begynder behandling med Agenerase, og løbende mens du er i behandling
- Forhøjet koncentration i blodet af en substans kaldet bilirubin
- Opsvulmen af ansigt, læber og tunge (angioødem)

Sjældne bivirkninger (disse kan påvirke mindre end 1 ud af 1000 patienter)

- En alvorlig eller livstruende hudreaktion (Stevens Johnson syndrom)

Andre mulige bivirkninger

Der har været rapporter om øget blødning hos patienter med hæmofili type A og B, mens de har fået proteasehæmmere. Hvis det sker for dig, så søg omgående hjælp hos din læge.

Der er rapporteret om muskelsmerter, ømhed eller svaghed, særligt ved antiretroviral behandling med proteasehæmmere og nukleosidanaloger. Ved sjældne lejligheder har disse muskelforstyrrelser været alvorlige (rhabdomyolyse).

Hos nogle patienter har antiretroviral kombinationsbehandling medført ændringer i kropsbygningen på grund af omfordeling af fedt. Dette kan omfatte tab af fedt fra ben, arme eller ansigtet, øget fedt på maven (vommen) og andre indre organer, forstørrede bryster og fedtpukkel i nakken ('buffalo hump'). Årsagen og den langsigtede sundhedsrisiko ved disse tilstande er endnu ikke kendt.

Antiretroviral kombinationsbehandling kan også give øget mælkesyre og sukker i blodet, hyperlipidæmi (øget fedtindhold i blodet) og resistens over for insulin.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller du bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør du fortælle det til lægen eller apoteket.

5. OPBEVARING

Bør opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Brug ikke Agenerase efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Agenerase indeholder

Det aktive stof er amprenavir.

Hver Agenerase kapsel indeholder 50 mg amprenavir.

De øvrige indholdsstoffer i kapslen er d-alpha tocopherylpolyethylenglycol 1000 succinat (TPGS), macrogol 400 (polyethylenglycol 400) og propylenglycol. Kapselskallen indeholder gelatine, glycerol, opløsning af d-sorbitol og sorbitaner, titandioxid og rødt prægeblæk.

Agenerases udseende og pakningstørrelse

Agenerase 50 mg bløde kapsler findes i plastbeholdere med 480 bløde kapsler. Disse bløde kapsler er aflange, uigennemsigtige, off-white til flødefarvede og mærket med koden GX CC1.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Fremstiller	Indehaver af markedsføringstilladelsen
Glaxo Wellcome Operations Priory Street Ware Hertfordshire SG12 0DJ Storbritannien	Glaxo Group Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN Storbritannien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Agenerase, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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
nlinfo@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

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Agenerase 150 mg bløde kapsler

Amprenavir

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Agenerase til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Agenerase
3. Sådan skal du tage Agenerase
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Agenerase tilhører en gruppe af antivirale lægemidler (midler mod virus), som kaldes proteasehæmmere. Disse lægemidler bruges til behandling af Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infektion.

Agenerase bruges til HIV-1-inficerede voksne og børn over 4 år, som tidligere har fået proteasehæmmere. Agenerase er foreskrevet til brug i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Din læge vil normalt vejlede om, at Agenerase kapsler bør tages med en lav dosis af ritonavir for at forøge effekten af Agenerase. Valget af Agenerase vil blive baseret på resistenstest og dit behandlingsforløb.

Fordelen ved samtidig administration af amprenavir og ritonavir er ikke påvist hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med proteasehæmmere.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE AGENERASE

Tag ikke Agenerase

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for amprenavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Agenerase.
- hvis du har en svær leversygdom (se "Vær ekstra forsigtig med at tage Agenerase")
- hvis du anvender nogle af følgende lægemidler:
 - astemizol eller terfenadin (almindelig brugt til at behandle symptomer på allergi – disse lægemidler kan være tilgængelige uden recept).
 - pimozid (anvendt til at behandle skizofreni).
 - cisaprid (anvendt til at behandle maveproblemer).
 - ergot derivater (anvendt til at behandle hovedpine).
 - rifampicin (anvendt til at behandle tuberkulose).
 - amiodaron, quinidin (anvendt til at behandle unormal hjerterytme).
 - flecainid og propafenon (hjertermedicin).
 - triazolam og oral (tages via munden) midazolam (anvendes som sovemidler og/eller mod angst).
 - bepridil (anvendt til at behandle hypertension).

Du må ikke tage Agenerase sammen med produkter indeholdende prikbladet hyperikum (*Hypericum perforatum*), da dette kan påvirke Agenerase som således ikke vil virke på rette måde (se ”Brug af anden medicin”).

Fortæl din læge hvis du lider af nogle af de nævnte tilstande eller tager nogle af de nævnte lægemidler.

Vær ekstra forsigtig med at tage Agenerase

Du vil være nødt til at tage Agenerase hver dag. Dette lægemiddel hjælper med at kontrollere din tilstand, men kurerer ikke HIV-infektionen. Du kan fortsat rammes af andre infektioner og sygdomme, som er knyttet til HIV-sygdommen. Du bør holde regelmæssig kontakt med din læge. Hold ikke op med at tage medicinen uden at have talt med lægen om det først.

Hvis din læge har angivet, at du skal tage Agenerase kapsler sammen med en lav dosis ritonavir for at øge Agenerases effekt, bør du omhyggeligt læse produktinformationen for ritonavir inden du starter med behandlingen.

På nuværende tidspunkt er der ikke tilstrækkelig information til at anbefale brugen af Agenerase til børn under 4 år. Der er ligeledes ikke tilstrækkelig information til at anbefale brugen af Agenerase kapsler sammen med ritonavir til børn mellem 4 og 12 år eller til patienter under 50 kilo.

Agenerase kan reagere med andre lægemidler, som du eventuelt tager, så det er vigtigt, at du læser det næste afsnit ”Brug af anden medicin”, før du tager dette lægemiddel.

Du bør fortælle lægen om enhver medicinsk tilstand, som du har eller har haft.

- Tal med din læge hvis du tidligere har haft en leversygdom. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, der er i behandling med antiretrovirale lægemidler, har øget risiko for alvorlige og potentielt fatale leverskader. Det kan være nødvendigt med blodprøver for at kontrollere leverfunktionen.
- Brugen af Agenerase sammen med ritonavir er ikke studeret hos patienter med leversygdomme. Hvis du har svært nedsat leverfunktion, må du ikke bruge denne kombination.
- Agenerase kapsler (uden samtidig brug af ritonavir) er studeret hos patienter med nedsat leverfunktion. Hvis du lider af en leversygdom, og din læge beslutter, at du skal have Agenerase kapsler uden samtidig brug af ritonavir, skal dosis justeres.
- Der er set øget blødning hos patienter med hæmofili (blødersygdom), der tager proteasehæmmere. Årsagen til dette er ukendt. Du kan få brug for ekstra faktor VIII for at stoppe blødningen.
- Omfordeling, ophobning eller tab af kropsfedt kan forekomme hos patienter, som er i antiretroviral kombinationsbehandling. Kontakt lægen, hvis du bemærker ændringer der vedrører kropsfedtet.
- Hos nogle patienter med fremskreden HIV infektion (AIDS) som tidligere har haft opportunistisk infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-HIV-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion, skal du omgående informere din læge.
- Tal med lægen, hvis du har andre problemer med helbredet.

Knogleproblemer

Nogle af de patienter, der får flere antiretrovirale lægemidler på samme tid, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Hvor længe den samtidige behandling med flere antiretrovirale lægemidler varer, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar, samt (over-)vægt (højere Body Mass Index (BMI)). Stivhed, ømhed og smerter i ledene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, bør du fortælle det til din læge.

Behandling med Agenerase har ikke vist sig at formindske risikoen for at overføre HIV-infektion til andre ved seksuel kontakt eller ved overførsel af blod. Du bør fortsat tage passende forholdsregler for at undgå dette.

Brug af anden medicin

Før du begynder behandling med Agenerase, bør du fortælle din læge eller dit apotek om alle de lægemidler, du tager eller har taget for nyligt, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler. Dette er **meget vigtigt**, idet indtagelse af nogle typer lægemidler samtidig med Agenerase kan forstærke eller nedsætte virkningen af lægemidlerne. Det kan i nogle tilfælde føre til alvorlige medicinske tilstande.

Der er visse lægemidler du **ikke må** anvende sammen med Agenerase (se ”Tag ikke Agenerase” for yderligere information)

Agenerase kan reagere med visse andre lægemidler. Anvendelse af de følgende lægemidler sammen med Agenerase bør kun ske efter samråd med lægen: Bedøvelsesmidler (f.eks. lidocain), antibiotika (f.eks. rifabutin, clarithromycin, dapson og erythromycin), svampemidler (f.eks. ketoconazol, itraconazol), antimalariamidler (f.eks. halofantrin), krampestillende lægemidler (f.eks. carbamazepin, phenytoin og phenobarbital), kalciumkanalblokkere (f.eks. amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin og verapamil), kolesterolsænkende lægemidler (f.eks. atorvastatin, lovastatin og simvastatin), lægemidler mod erektil dysfunktion (f.eks. sildenafil og vardenafil), non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (f.eks. delavirdin, efavirenz og nevirapin), opioider (f.eks. metadon), hormoner som østrogen og progesteron (f.eks. hormonelle præventionsmidler såsom p-piller), nogle glukokortikoider (f.eks. fluticasonpropionat og budesonid), tricykliske antidepressiva (f.eks. desipramin og nortriptylin), bedøvelsesmidler (f.eks. midazolam givet som injektion), paroxetin og andre stoffer (f.eks. clozapin og loratadin).

Hvis du tager lægemidler, som kan give alvorlige bivirkninger, såsom carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, lidocain, cyklosporin, tacrolimus, rapamycin, tricykliske antidepressiva og warfarin samtidig med, at du tager Agenerase, kan din læge eventuelt tage nogle ekstra blodprøver for at minimere de mulige sikkerhedsproblemer.

Hvis du tager p-piller, anbefales det, at du bruger en alternativ svangerskabsforebyggende barrieremetode (f.eks. kondom) for at undgå graviditet, mens du tager Agenerase. Samtidig brug af Agenerase og p-piller kan medføre en nedsættelse af den terapeutiske effekt af Agenerase.

Brug af Agenerase sammen med mad og drikke

Agenerase kapsler skal synkes hele med vand eller anden drikke. De kan tages med eller uden mad.

Graviditet og amning

Fortæl din læge, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid snart. Det er ikke slået fast, om det er sikkert at anvende Agenerase under graviditet. Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Du bør ikke amme dit barn, hvis du tager Agenerase. For at undgå overførsel af HIV anbefales det, at HIV-positive kvinder ikke ammer deres børn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke undersøgt, om Agenerase påvirker evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Brug ikke værktøj eller maskiner, hvis Agenerase gør dig svimmel.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Agenerase

Disse kapsler indeholder glycerol, der i store doser kan give bivirkninger. Glycerol kan give hovedpine, dårlig mave og diarré.

Disse kapsler indeholder sorbitol. Hvis din læge har fortalt dig, at du har intolerance over for visse sukkerarter bør du kontakte lægen før du tager dette lægemiddel.

Da Agenerase kapsler indeholder vitamin E, bør du ikke tage ekstra vitamin E tilskud.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE AGENERASE

Tag altid Agenerase nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

Hvis du har brug for at tage et syreneutraliserende middel mod fordøjelsesbesvær, eller hvis du tager et lægemiddel, som indeholder et syreneutraliserende stof (f.eks. didanosin), rådes du til at tage det mere end en time før eller efter Agenerase, ellers kan virkningen af Agenerase nedsættes.

- Synk Agenerase kapsler hele med vand eller anden væske. De kan tages med eller uden mad.
- *Voksne og unge (fra 12 år og derover) (legemsvægt over 50 kg):* Den normale dosis Agenerase kapsler er 600 mg 2 gange daglig sammen med ritonavir 100 mg 2 gange daglig i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Hvis din læge beslutter, at du ikke samtidig skal have ritonavir, skal din dosis forøges (1200 mg 2 gange daglig).
- *Børn (4 til 12 år) og patienter med legemsvægt under 50 kg:* Dosis beregnes af lægen i forhold til din vægt. Dosis for Agenerase kapsler er normalt 20 mg for hvert kg legemsvægt 2 gange daglig. Du bør ikke tage mere end 2400 mg pr. døgn.

I nogle tilfælde kan lægen tilpasse doseringen af Agenerase, hvis der gives andre lægemidler sammen med Agenerase.

For at få det fulde udbytte af Agenerase, er det meget vigtigt, at du tager **hele** den ordinerede døgndosis.

Der findes en Agenerase oral opløsning til børn eller voksne, som ikke kan synke kapsler.

Hvis du har taget for meget Agenerase

Hvis du har taget mere end den ordinerede dosis af Agenerase, bør du straks kontakte din læge eller apoteket for rådgivning.

Hvis du har glemt at tage Agenerase

Hvis du glemmer at tage en dosis Agenerase, skal du tage den, så snart du husker det. Fortsæt derefter som før. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Agenerase

Du må ikke stoppe med at tage Agenerase uden først at have talt med lægen om det.

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Som alle andre lægemidler kan Agenerase have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger. Ved behandling af HIV-infektion er det ikke altid muligt at afgøre, om nogen af de bivirkninger, der opstår, skyldes Agenerase, andre lægemidler taget samtidigt eller HIV-sygdommen. Derfor er det meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring af dit helbred.

Meget almindelige bivirkninger (disse kan påvirke mere end 10 ud af 100 patienter)

- Hovedpine, træthed
- Diarré, opkastningsfornemmelser, opkastning, luft i maven
- Hududslæt (rødt, hævet eller kløende) - af og til kan hududslættet blive alvorligt, og du kan blive nødt til at holde op med at tage dette lægemiddel.

- Forhøjet kolesterol i blodet (en type fedt i blodet). Din læge vil måle kolesterolniveauet i dit blod, inden du begynder på behandling med Agenerase, og løbende mens du er i behandling

Almindelige bivirkninger (disse kan påvirke mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

- Stigning i triglycerider (en type fedt i blodet), ændringer i kropsform på grund af fedtomfordeling.
- Nedtrykthed, depression, søvnbesvær, appetitløshed
- Prikken eller følelsesløshed omkring læber og mund, ukontrollerede bevægelser
- Smerte, ubehag eller syreverskud i maven, løs afføring
- Forhøjet koncentration af transaminaser (enzym produceret af leveren), forhøjet koncentration af amylase (et enzym produceret af bugspytkirtlen)

Ikke almindelige bivirkninger (disse kan påvirke mindre end 1 ud af 100 patienter)

- Forhøjet blodsukker. Din læge vil måle dit blodsukker, inden du begynder behandling med Agenerase og, løbende mens du er i behandling
- Forhøjet koncentration i blodet af en substans kaldet bilirubin
- Opsvulmen af ansigt, læber og tunge (angioødem)

Sjældne bivirkninger (disse kan påvirke mindre end 1 ud af 1000 patienter)

- En alvorlig eller livstruende hudreaktion (Stevens Johnson syndrom)

Andre mulige bivirkninger

Der har været rapporter om øget blødning hos patienter med hæmofili type A og B, mens de har fået proteasehæmmere. Hvis det sker for dig, så søg omgående hjælp hos din læge.

Der er rapporteret om muskelsmerter, ømhed eller svaghed, særligt ved antiretroviral behandling med proteasehæmmere og nukleosidanaloger. Ved sjældne lejligheder har disse muskelforstyrrelser været alvorlige (rhabdomyolyse).

Hos nogle patienter har antiretroviral kombinationsbehandling medført ændringer i kropsbygningen på grund af omfordeling af fedt. Dette kan omfatte tab af fedt fra ben, arme eller ansigtet, øget fedt på maven (vommen) og andre indre organer, forstørrede bryster og fedtpukkel i nakken ('buffalo hump'). Årsagen og den langsigtede sundhedsrisiko ved disse tilstande er endnu ikke kendt.

Antiretroviral kombinationsbehandling kan også give øget mælkesyre og sukker i blodet, hyperlipidæmi (øget fedtindhold i blodet) og resistens over for insulin.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller du bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør du fortælle det til lægen eller apoteket.

5. OPBEVARING

Bør opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Brug ikke Agenerase efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Agenerase indeholder

Det aktive stof er amprenavir.

Hver Agenerase kapsel indeholder 150 mg amprenavir.

De øvrige indholdsstoffer i kapslen er d-alpha tocopherylpolyethylenglycol 1000 succinat (TPGS), macrogol 400 (polyethylenglycol 400) og propylenglycol. Kapselskallen indeholder gelatine, glycerol, opløsning af d-sorbitol og sorbitaner, titandioxid og rødt prægeblæk.

Agenerases udseende og pakningsstørrelse

Agenerase 150 mg bløde kapsler findes i plastbeholdere med 240 bløde kapsler. Disse bløde kapsler er aflange, uigennemsigtige, off-white til flødefarvede og mærket med koden GX CC2.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Fremstiller	Indehaver af markedsføringstilladelsen
Glaxo Wellcome Operations Priory Street Ware Hertfordshire SG12 0DJ Storbritannien	Glaxo Group Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN Storbritannien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Agenerase, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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
nlinfo@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

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Agenerase 150 mg bløde kapsler

Amprenavir

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Agenerase til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Agenerase
3. Sådan skal du tage Agenerase
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Agenerase tilhører en gruppe af antivirale lægemidler (midler mod virus), som kaldes proteasehæmmere. Disse lægemidler bruges til behandling af Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infektion.

Agenerase bruges til HIV-1-inficerede voksne og børn over 4 år, som tidligere har fået proteasehæmmere. Agenerase er foreskrevet til brug i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Din læge vil normalt vejlede om, at Agenerase kapsler bør tages med en lav dosis af ritonavir for at forøge effekten af Agenerase. Valget af Agenerase vil blive baseret på resistenstest og dit behandlingsforløb.

Fordelen ved samtidig administration af amprenavir og ritonavir er ikke påvist hos patienter, som ikke tidligere er behandlet med proteasehæmmere.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE AGENERASE

Tag ikke Agenerase

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for amprenavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Agenerase.
- hvis du har en svær leversygdom (se ”Vær ekstra forsigtig med at tage Agenerase”)
- hvis du anvender nogle af følgende lægemidler:
 - astemizol eller terfenadin (almindelig brugt til at behandle symptomer på allergi – disse lægemidler kan være tilgængelige uden recept).
 - pimozid (anvendt til at behandle skizofreni).
 - cisaprid (anvendt til at behandle maveproblemer).
 - ergot derivater (anvendt til at behandle hovedpine).
 - rifampicin (anvendt til at behandle tuberkulose).
 - amiodaron, quinidin (anvendt til at behandle unormal hjerterytme).
 - flecainid og propafenon (hjertemedicin).
 - triazolam og oral (tages via munden) midazolam (anvendes som sovemidler og/eller mod angst).
 - bepridil (anvendt til at behandle hypertension).

Du må ikke tage Agenerase sammen med produkter indeholdende prikbladet hyperikum (*Hypericum perforatum*), da dette kan påvirke Agenerase som således ikke vil virke på rette måde (se ”Brug af anden medicin”).

Fortæl din læge hvis du lider af nogle af de nævnte tilstande eller tager nogle af de nævnte lægemidler.

Vær ekstra forsigtig med at tage Agenerase

Du vil være nødt til at tage Agenerase hver dag. Dette lægemiddel hjælper med at kontrollere din tilstand, men kurerer ikke HIV-infektionen. Du kan fortsat rammes af andre infektioner og sygdomme, som er knyttet til HIV-sygdommen. Du bør holde regelmæssig kontakt med din læge. Hold ikke op med at tage medicinen uden at have talt med lægen om det først.

Hvis din læge har angivet, at du skal tage Agenerase kapsler sammen med en lav dosis ritonavir for at øge Agenerases effekt, bør du omhyggeligt læse produktinformationen for ritonavir inden du starter med behandlingen.

På nuværende tidspunkt er der ikke tilstrækkelig information til at anbefale brugen af Agenerase til børn under 4 år. Der er ligeledes ikke tilstrækkelig information til at anbefale brugen af Agenerase kapsler sammen med ritonavir til børn mellem 4 og 12 år eller til patienter under 50 kilo.

Agenerase kan reagere med andre lægemidler, som du eventuelt tager, så det er vigtigt, at du læser det næste afsnit ”Brug af anden medicin”, før du tager dette lægemiddel.

Du bør fortælle lægen om enhver medicinsk tilstand, som du har eller har haft.

- Tal med din læge hvis du tidligere har haft en leversygdom. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, der er i behandling med antiretrovirale lægemidler, har øget risiko for alvorlige og potentielt fatale leverskader. Det kan være nødvendigt med blodprøver for at kontrollere leverfunktionen.
- Brugen af Agenerase sammen med ritonavir er ikke studeret hos patienter med leversygdomme. Hvis du har svært nedsat leverfunktion, må du ikke bruge denne kombination.
- Agenerase kapsler (uden samtidig brug af ritonavir) er studeret hos patienter med nedsat leverfunktion. Hvis du lider af en leversygdom, og din læge beslutter, at du skal have Agenerase kapsler uden samtidig brug af ritonavir, skal dosis justeres.
- Der er set øget blødning hos patienter med hæmofili (blødersygdom), der tager proteasehæmmere. Årsagen til dette er ukendt. Du kan få brug for ekstra faktor VIII for at stoppe blødningen.
- Omfordeling, ophobning eller tab af kropsfedt kan forekomme hos patienter, som er i antiretroviral kombinationsbehandling. Kontakt lægen, hvis du bemærker ændringer der vedrører kropsfedtet.
- Hos nogle patienter med fremskreden HIV infektion (AIDS) som tidligere har haft opportunistisk infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-HIV-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion, skal du omgående informere din læge.
- Tal med lægen, hvis du har andre problemer med helbredet.

Knogleproblemer

Nogle af de patienter, der får flere antiretrovirale lægemidler på samme tid, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Hvor længe den samtidige behandling med flere antiretrovirale lægemidler varer, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar, samt (over-)vægt (højere Body Mass Index (BMI)). Stivhed, ømhed og smerter i ledene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, bør du fortælle det til din læge.

Behandling med Agenerase har ikke vist sig at formindske risikoen for at overføre HIV-infektion til andre ved seksuel kontakt eller ved overførsel af blod. Du bør fortsat tage passende forholdsregler for at undgå dette.

Brug af anden medicin

Før du begynder behandling med Agenerase, bør du fortælle din læge eller dit apotek om alle de lægemidler, du tager eller har taget for nyligt, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler. Dette er **meget vigtigt**, idet indtagelse af nogle typer lægemidler samtidig med Agenerase kan forstærke eller nedsætte virkningen af lægemidlerne. Det kan i nogle tilfælde føre til alvorlige medicinske tilstande.

Der er visse lægemidler du **ikke må** anvende sammen med Agenerase (se ”Tag ikke Agenerase” for yderligere information)

Agenerase kan reagere med visse andre lægemidler. Anvendelse af de følgende lægemidler sammen med Agenerase bør kun ske efter samråd med lægen: Bedøvelsesmidler (f.eks. lidocain), antibiotika (f.eks. rifabutin, clarithromycin, dapson og erythromycin), svampemidler (f.eks. ketoconazol, itraconazol), antimalariamidler (f.eks. halofantrin), krampestillende lægemidler (f.eks. carbamazepin, phenytoin og phenobarbital), kalciumkanalblokkere (f.eks. amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin og verapamil), kolesterolsænkende lægemidler (f.eks. atorvastatin, lovastatin og simvastatin), lægemidler mod erektil dysfunktion (f.eks. sildenafil og vardenafil), non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (f.eks. delavirdin, efavirenz og nevirapin), opioider (f.eks. metadon), hormoner som østrogen og progesteron (f.eks. hormonelle præventionsmidler såsom p-piller), nogle glukokortikoider (f.eks. fluticasonpropionat og budesonid), tricykliske antidepressiva (f.eks. desipramin og nortriptylin), bedøvelsesmidler (f.eks. midazolam givet som injektion), paroxetin og andre stoffer (f.eks. clozapin og loratadin).

Hvis du tager lægemidler, som kan give alvorlige bivirkninger, såsom carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, lidocain, cyklosporin, tacrolimus, rapamycin, tricykliske antidepressiva og warfarin samtidig med, at du tager Agenerase, kan din læge eventuelt tage nogle ekstra blodprøver for at minimere de mulige sikkerhedsproblemer.

Hvis du tager p-piller, anbefales det, at du bruger en alternativ svangerskabsforebyggende barrieremetode (f.eks. kondom) for at undgå graviditet, mens du tager Agenerase. Samtidig brug af Agenerase og p-piller kan medføre en nedsættelse af den terapeutiske effekt af Agenerase.

Brug af Agenerase sammen med mad og drikke

Agenerase kapsler skal synkes hele med vand eller anden drikke. De kan tages med eller uden mad.

Graviditet og amning

Fortæl din læge, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid snart. Det er ikke slået fast, om det er sikkert at anvende Agenerase under graviditet. Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Du bør ikke amme dit barn, hvis du tager Agenerase. For at undgå overførsel af HIV anbefales det, at HIV-positive kvinder ikke ammer deres børn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke undersøgt, om Agenerase påvirker evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Brug ikke værktøj eller maskiner, hvis Agenerase gør dig svimmel.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Agenerase

Disse kapsler indeholder glycerol, der i store doser kan give bivirkninger. Glycerol kan give hovedpine, dårlig mave og diarré.

Disse kapsler indeholder sorbitol. Hvis din læge har fortalt dig, at du har intolerance over for visse sukkerarter bør du kontakte lægen før du tager dette lægemiddel.

Da Agenerase kapsler indeholder vitamin E, bør du ikke tage ekstra vitamin E tilskud.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE AGENERASE

Tag altid Agenerase nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

Hvis du har brug for at tage et syreneutraliserende middel mod fordøjelsesbesvær, eller hvis du tager et lægemiddel, som indeholder et syreneutraliserende stof (f.eks. didanosin), rådes du til at tage det mere end en time før eller efter Agenerase, ellers kan virkningen af Agenerase nedsættes.

- Synk Agenerase kapsler hele med vand eller anden væske. De kan tages med eller uden mad.
- *Voksne og unge (fra 12 år og derover) (legemsvægt over 50 kg):* Den normale dosis Agenerase kapsler er 600 mg 2 gange daglig sammen med ritonavir 100 mg 2 gange daglig i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Hvis din læge beslutter, at du ikke samtidig skal have ritonavir, skal din dosis forøges (1200 mg 2 gange daglig).
- *Børn (4 til 12 år) og patienter med legemsvægt under 50 kg:* Dosis beregnes af lægen i forhold til din vægt. Dosis for Agenerase kapsler er normalt 20 mg for hvert kg legemsvægt 2 gange daglig. Du bør ikke tage mere end 2400 mg pr. døgn.

I nogle tilfælde kan lægen tilpasse doseringen af Agenerase, hvis der gives andre lægemidler sammen med Agenerase.

For at få det fulde udbytte af Agenerase, er det meget vigtigt, at du tager **hele** den ordinerede døgndosis.

Der findes en Agenerase oral opløsning til børn eller voksne, som ikke kan synke kapsler.

Hvis du har taget for meget Agenerase

Hvis du har taget mere end den ordinerede dosis af Agenerase, bør du straks kontakte din læge eller apoteket for rådgivning.

Hvis du har glemt at tage Agenerase

Hvis du glemmer at tage en dosis Agenerase, skal du tage den, så snart du husker det. Fortsæt derefter som før. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Agenerase

Du må ikke stoppe med at tage Agenerase uden først at have talt med lægen om det.

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Som alle andre lægemidler kan Agenerase have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger. Ved behandling af HIV-infektion er det ikke altid muligt at afgøre, om nogen af de bivirkninger, der opstår, skyldes Agenerase, andre lægemidler taget samtidigt eller HIV-sygdommen. Derfor er det meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring af dit helbred.

Meget almindelige bivirkninger (disse kan påvirke mere end 10 ud af 100 patienter)

- Hovedpine, træthed
- Diarré, opkastningsfornemmelser, opkastning, luft i maven
- Hududslæt (rødt, hævet eller kløende) - af og til kan hududslættet blive alvorligt, og du kan blive nødt til at holde op med at tage dette lægemiddel.

- Forhøjet kolesterol i blodet (en type fedt i blodet). Din læge vil måle kolesterolniveauet i dit blod, inden du begynder på behandling med Agenerase, og løbende mens du er i behandling

Almindelige bivirkninger (disse kan påvirke mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

- Stigning i triglycerider (en type fedt i blodet), ændringer i kropsform på grund af fedtomfordeling.
- Nedtrykthed, depression, søvnbesvær, appetitløshed
- Prikken eller følelsesløshed omkring læber og mund, ukontrollerede bevægelser
- Smerte, ubehag eller syreverskud i maven, løs afføring
- Forhøjet koncentration af transaminaser (enzymet produceret af leveren), forhøjet koncentration af amylase (et enzym produceret af bugspytkirtlen)

Ikke almindelige bivirkninger (disse kan påvirke mindre end 1 ud af 100 patienter)

- Forhøjet blodsukker. Din læge vil måle dit blodsukker, inden du begynder behandling med Agenerase, og løbende mens du er i behandling
- Forhøjet koncentration i blodet af en substans kaldet bilirubin
- Opsvulmen af ansigt, læber og tunge (angioødem)

Sjældne bivirkninger (disse kan påvirke mindre end 1 ud af 1000 patienter)

- En alvorlig eller livstruende hudreaktion (Stevens Johnson syndrom)

Andre mulige bivirkninger

Der har været rapporter om øget blødning hos patienter med hæmofili type A og B, mens de har fået proteasehæmmere. Hvis det sker for dig, så søg omgående hjælp hos din læge.

Der er rapporteret om muskelsmerter, ømhed eller svaghed, særligt ved antiretroviral behandling med proteasehæmmere og nukleosidanaloger. Ved sjældne lejligheder har disse muskelforstyrrelser været alvorlige (rhabdomyolyse).

Hos nogle patienter har antiretroviral kombinationsbehandling medført ændringer i kropsbygningen på grund af omfordeling af fedt. Dette kan omfatte tab af fedt fra ben, arme eller ansigtet, øget fedt på maven (vommen) og andre indre organer, forstørrede bryster og fedtpukkel i nakken ('buffalo hump'). Årsagen og den langsigtede sundhedsrisiko ved disse tilstande er endnu ikke kendt.

Antiretroviral kombinationsbehandling kan også give øget mælkesyre og sukker i blodet, hyperlipidæmi (øget fedtindhold i blodet) og resistens over for insulin.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller du bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør du fortælle det til lægen eller apoteket.

5. OPBEVARING

Bør opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Brug ikke Agenerase efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Agenerase indeholder

Det aktive stof er amprenavir.

Hver Agenerase kapsel indeholder 150 mg amprenavir.

De øvrige indholdsstoffer i kapslen er d-alpha tocopherylpolyethylenglycol 1000 succinat (TPGS), macrogol 400 (polyethylenglycol 400) og propylenglycol. Kapselskallen indeholder gelatine, glycerol, opløsning af d-sorbitol og sorbitaner, titandioxid og rødt prægeblæk.

Agenerases udseende og pakningsstørrelse

Agenerase 150 mg bløde kapsler findes i en pakning med to plastbeholdere hver med 240 bløde kapsler. Disse bløde kapsler er aflange, uigennemsigtige, off-white til flødefarvede og mærket med koden GX CC2.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Fremstiller	Indehaver af markedsføringstilladelsen
Glaxo Wellcome Operations Priory Street Ware Hertfordshire SG12 0DJ Storbritannien	Glaxo Group Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN Storbritannien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Agenerase, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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
nlinfo@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

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Agenerase 15 mg/ml oral opløsning

Amprenavir

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Agenerase til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Agenerase
3. Sådan skal du tage Agenerase
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Agenerase tilhører en gruppe af antivirale lægemidler (midler mod virus), som kaldes proteasehæmmere. Disse lægemidler bruges til behandling af Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infektion.

Agenerase bruges til HIV-1-inficerede voksne og børn over 4 år, som tidligere har fået proteasehæmmere. Agenerase er foreskrevet til brug i kombination med andre antiretrovirale lægemidler. Valget af Agenerase vil blive baseret på resistenstest og dit behandlingsforløb.

Fordelen ved Agenerase oral opløsning i kombination med ritonavir er ikke påvist hos proteasehæmmer-naive patienter og hos patienter, der tidligere er behandlet med proteasehæmmere.

Du bør tage Agenerase kapsler, ligeså snart du er i stand til at synke dem.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE AGENERASE

Tag ikke Agenerase

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for amprenavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Agenerase.
- hvis du har en svær leversygdom (se "Vær ekstra forsigtig med at tage Agenerase")
- hvis du anvender nogle af følgende lægemidler:
 - astemizol eller terfenadin (almindelig brugt til at behandle symptomer på allergi – disse lægemidler kan være tilgængelige uden recept).
 - pimozid (anvendt til at behandle skizofreni).
 - cisaprid (anvendt til at behandle maveproblemer).
 - ergot derivater (anvendt til at behandle hovedpine).
 - rifampicin (anvendt til at behandle tuberkulose).
 - amiodaron, quinidin (anvendt til at behandle unormal hjerterytme).
 - flecainid og propafenon (hjertermedicin).
 - triazolam og oral (tages via munden) midazolam (anvendes som sovemidler og/eller mod angst).
 - bepridil (anvendt til at behandle hypertension).

Du må ikke tage Agenerase sammen med produkter indeholdende prikbladet hyperikum (*Hypericum perforatum*), da dette kan påvirke Agenerase som således ikke vil virke på rette måde (se ”Brug af anden medicin”).

På grund af den mulige risiko for forgiftning af den store mængde af indholdsstoffet propylenglycol er Agenerase oral opløsning kontraindiceret til spædbørn og børn under 4 år, gravide kvinder, patienter med nedsat leverfunktion eller leversvigt, patienter med nyresvigt og patienter i behandling med disulfiram eller metronidazol eller præparater der indeholder alkohol (f.eks. ritonavir oral opløsning) eller yderligere propylenglycol (se også Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Fortæl din læge hvis du lider af nogle af de nævnte tilstande eller tager nogle af de nævnte lægemidler.

Vær ekstra forsigtig med at tage Agenerase

Du vil være nødt til at tage Agenerase hver dag. Dette lægemiddel hjælper med at kontrollere din tilstand, men kurerer ikke HIV-infektionen. Du kan fortsat rammes af andre infektioner og sygdomme, som er knyttet til HIV-sygdommen. Du bør holde regelmæssig kontakt med din læge. Hold ikke op med at tage medicinen uden at have talt med lægen om det først.

Der kan ikke gives doseringsanbefalinger for samtidig administration af en lav dosis ritonavir (normalt anvendt for at forøge effekten af Agenerase kapsler) og Agenerase oral opløsning. Derfor skal denne kombination undgås.

Agenerase kan reagere med andre lægemidler, som du eventuelt tager, så det er vigtigt, at du læser det næste afsnit ”Brug af anden medicin”, før du tager dette lægemiddel.

Agenerase oral opløsning bør bruges med forsigtighed, hvis du har begrænset aktivitet af leverenzymen, nedsat nyrefunktion eller har en arvelig nedsat evne til at nedbryde alkohol (f.eks. asiatisk afstamning) på grund af bivirkninger, som kan være knyttet til propylenglycol i opløsningen. Af samme grund må du ikke tage disulfiram eller andre lægemidler, som nedsætter nedbrydning af alkohol (f.eks. metronidazol) eller præparater med alkohol (f.eks. ritonavir oral opløsning) eller yderligere propylenglycol, mens du tager Agenerase oral opløsning (se også ”Tag ikke Agenerase”).

Din læge kan eventuelt kontrollere dig for bivirkninger, som muligvis har forbindelse med indholdet af propylenglycol i Agenerase oral opløsning, særligt hvis du har en nyre- eller leversygdom. Det kan også være nødvendigt at genoverveje behandlingen med Agenerase oral opløsning.

Du bør stoppe med at tage Agenerase oral opløsning **ligeså snart**, du er i stand til at synke Agenerase kapsler.

Du bør fortælle lægen om enhver medicinsk tilstand, som du har eller har haft.

- Hvis du har haft en leversygdom, så tal med lægen om det.
- Agenerase oral opløsning bør ikke anvendes, hvis du lider af en leversygdom.
- Tal med din læge, hvis du tidligere har haft en leversygdom. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, der er i behandling med antiretrovirale lægemidler, har øget risiko for alvorlige og potentielt fatale leverskader. Det kan være nødvendigt med blodprøver for at kontrollere leverfunktionen.
- Der er set øget blødning hos patienter med hæmofili (blødersygdom), der tager proteasehæmmere. Årsagen til dette er ukendt. Du kan få brug for ekstra faktor VIII for at stoppe blødningen.
- Omfordeling, ophobning eller tab af kropsfedt kan forekomme hos patienter, som er i antiretroviral kombinationsbehandling. Kontakt lægen, hvis du bemærker ændringer der vedrører kropsfedtet.

- Hos nogle patienter med fremskreden HIV infektion (AIDS) som tidligere har haft opportunistisk infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-HIV-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som således gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker nogen som helst symptomer på infektion, skal du omgående informere din læge.
- Tal med lægen, hvis du har andre problemer med helbredet.

Knogleproblemer

Nogle af de patienter, der får flere antiretrovirale lægemidler på samme tid, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Hvor længe den samtidige behandling med flere antiretrovirale lægemidler varer, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar, samt (over-)vægt (højere Body Mass Index (BMI)). Stivhed, ømhed og smerter i ledene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, bør du fortælle det til din læge.

Behandling med Agenerase har ikke vist sig at formindske risikoen for at overføre HIV-infektion til andre ved seksuel kontakt eller ved overførsel af blod. Du bør fortsat tage passende forholdsregler for at undgå dette.

Brug af anden medicin

Før du begynder behandling med Agenerase, bør du fortælle din læge eller dit apotek om **alle** de lægemidler, du tager eller har taget for nyligt, inklusiv ikke-receptpligtige lægemidler. Dette er **meget vigtigt**, idet indtagelse af nogle typer lægemidler samtidig med Agenerase kan forstærke eller nedsætte virkningen af lægemidlerne. Det kan i nogle tilfælde føre til alvorlige medicinske tilstande.

Der er visse lægemidler du **ikke må** anvende sammen med Agenerase (se ”Tag ikke Agenerase” for yderligere information)

Agenerase kan reagere med visse andre lægemidler. Anvendelse af de følgende lægemidler sammen med Agenerase bør kun ske efter samråd med lægen: Bedøvelsesmidler (f.eks. lidocain), antibiotika (f.eks. rifabutin, clarithromycin, dapson og erythromycin), svampemidler (f.eks. ketoconazol, itraconazol), antimalariamidler (f.eks. halofantrin), krampestillende lægemidler (f.eks. carbamazepin, phenytoin og phenobarbital), kalciumkanalblokkere (f.eks. amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin og verapamil), kolesterolsænkende lægemidler (f.eks. atorvastatin, lovastatin og simvastatin), lægemidler mod erektil dysfunktion (f.eks. sildenafil og vardenafil), non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (f.eks. delavirdin, efavirenz og nevirapin), opioider (f.eks. metadon), hormoner som østrogen og progesteron (f.eks. hormonelle præventionsmidler såsom p-piller), nogle glukokortikoider (f.eks. fluticasonpropionat og budesonid), tricykliske antidepressiva (f.eks. desipramin og nortriptylin), bedøvelsesmidler (f.eks. midazolam givet som injektion), paroxetin og andre stoffer (f.eks. clozapin og loratadin).

Hvis du tager lægemidler, som kan give alvorlige bivirkninger, såsom carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, lidocain, cyclosporin, tacrolimus, rapamycin, tricykliske antidepressiva og warfarin samtidig med, at du tager Agenerase, kan din læge eventuelt tage nogle ekstra blodprøver for at minimere de mulige sikkerhedsproblemer.

På grund af indholdet af propylenglycol i den orale opløsning bør du ikke tage disulfiram eller andre lægemidler, som nedsætter nedbrydning af alkohol (f.eks. metronidazol), eller præparater, som indeholder alkohol (f.eks. ritonavir oral opløsning) eller yderligere propylenglycol, mens du tager Agenerase oral opløsning (se også Tag ikke Agenerase).

Hvis du tager p-piller, anbefales det, at du bruger en alternativ svangerskabsforebyggende barrieremetode (f.eks. kondom) for at undgå graviditet, mens du tager Agenerase. Samtidig brug af Agenerase og p-piller kan medføre en nedsættelse af den terapeutiske effekt af Agenerase.

Brug af Agenerase sammen med mad og drikke

Agenerase oral opløsning kan tages med eller uden mad.

Graviditet og amning

Fortæl din læge, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid snart. Det er ikke slået fast, om det er sikkert at anvende Agenerase under graviditet. Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Du bør ikke amme dit barn, hvis du tager Agenerase. For at undgå overførsel af HIV anbefales det, at HIV-positive kvinder ikke ammer deres børn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke undersøgt, om Agenerase påvirker evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Brug ikke værktøj eller maskiner, hvis Agenerase gør dig svimmel.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Agenerase

Den orale opløsning indeholder propylenglycol, der i store doser kan give bivirkninger. Propylenglycol kan give en række bivirkninger, herunder kramper, feberdøs, øget hjerterefrekvens og nedbrydning af røde blodlegemer (se også Du bør ikke tage Agenerase, Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Dette lægemiddel indeholder 4 mg natrium pr. ml. Dette bør tages med i overvejelserne ved ordinerings til patienter på kontrolleret kaliumdiæt.

Dette lægemiddel indeholder 1 mg kalium pr. ml. Dette bør tages med i overvejelserne ved ordinerings til patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter på kontrolleret kaliumdiæt.

Da Agenerase oral opløsning indeholder vitamin E, bør du ikke tage ekstra vitamin E tilskud.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE AGENERASE

Tag altid Agenerase nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apoteket.

Hvis du har brug for at tage et syreneutraliserende middel mod fordøjelsesbesvær, eller hvis du tager et lægemiddel, som indeholder et syreneutraliserende stof (f.eks. didanosin), rådes du til at tage det mere end en time før eller efter Agenerase, ellers kan virkningen af Agenerase nedsættes.

- *Patienter fra 4 år og derover som ikke er i stand til at synke kapsler:* Dosis beregnes af lægen i forhold til din vægt. Dosis for Agenerase oral opløsning er normalt 17 mg (1,1 ml) for hvert kg legemsvægt tre gange daglig. Du bør ikke tage mere end 2800 mg pr. døgn.

I nogle tilfælde kan lægen tilpasse doseringen af Agenerase, hvis der gives andre lægemidler sammen med Agenerase.

For at få det fulde udbytte af Agenerase, er det meget vigtigt, at du tager **hele** den ordinerede døgndosis.

Der er vedlagt et 20 ml målebæger som hjælp til at afmåle den korrekte mængde oral opløsning til hver dosis.

Hvis du har taget for meget Agenerase

Hvis du har taget mere end den ordinerede dosis af Agenerase, bør du straks kontakte din læge eller apoteket for rådgivning.

Hvis du har glemt at tage Agenerase

Hvis du glemmer at tage en dosis Agenerase, skal du tage den, så snart du husker det. Fortsæt derefter som før. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Agenerase

Du må ikke stoppe med at tage Agenerase uden først at have talt med lægen om det.

Spørg lægen eller apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Som alle andre lægemidler kan Agenerase have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger. Ved behandling af HIV-infektion er det ikke altid muligt at afgøre, om nogen af de bivirkninger, der opstår, skyldes Agenerase, andre lægemidler taget samtidigt eller HIV-sygdommen. Derfor er det meget vigtigt, at du fortæller lægen om enhver ændring af dit helbred.

Meget almindelige bivirkninger (disse kan påvirke mere end 10 ud af 100 patienter)

- Hovedpine, træthed
- Diarré, opkastningsfornemmelser, opkastning, luft i maven
- Hududslæt (rødt, hævet eller kløende) - af og til kan hududslættet blive alvorligt, og du kan blive nødt til at holde op med at tage dette lægemiddel.
- Forhøjet kolesterol i blodet (en type fedt i blodet). Din læge vil måle kolesterolniveauet i dit blod, inden du begynder på behandling med Agenerase, og løbende mens du er i behandling

Almindelige bivirkninger (disse kan påvirke mellem 1 og 10 ud af 100 patienter)

- Stigning i triglycerider (en type fedt i blodet), ændringer i kropsform på grund af fedtomfordeling.
- Nedtrykthed, depression, søvnbesvær, appetitløshed
- Prikken eller følelsesløshed omkring læber og mund, ukontrollerede bevægelser
- Smerte, ubehag eller syreverskud i maven, løs afføring
- Forhøjet koncentration af transaminaser (enzym produceret af leveren), forhøjet koncentration af amylase (et enzym produceret af bugspytkirtlen)

Ikke almindelige bivirkninger (disse kan påvirke mindre end 1 ud af 100 patienter)

- Forhøjet blodsukker. Din læge vil måle dit blodsukker, inden du begynder behandling med Agenerase, og løbende mens du er i behandling
- Forhøjet koncentration i blodet af en substans kaldet bilirubin
- Opsvulmen af ansigt, læber og tunge (angioødem)

Sjældne bivirkninger (disse kan påvirke mindre end 1 ud af 1000 patienter)

- En alvorlig eller livstruende hudreaktion (Stevens Johnson syndrom)

Andre mulige bivirkninger

Der har været rapporter om øget blødning hos patienter med hæmofili type A og B, mens de har fået proteasehæmmere. Hvis det sker for dig, så søg omgående hjælp hos din læge.

Der er rapporteret om muskelsmerter, ømhed eller svaghed, særligt ved antiretroviral behandling med proteasehæmmere og nukleosidanaloger. Ved sjældne lejligheder har disse muskelforstyrrelser været alvorlige (rhabdomyolyse).

Hos nogle patienter har antiretroviral kombinationsbehandling medført ændringer i kropsbygningen på grund af omfordeling af fedt. Dette kan omfatte tab af fedt fra ben, arme eller ansigtet, øget fedt på maven (vommen) og andre indre organer, forstørrede bryster og fedtpukkel i nakken ('buffalo hump'). Årsagen og den langsigtede sundhedsrisiko ved disse tilstande er endnu ikke kendt. Antiretroviral kombinationsbehandling kan også give øget mælkesyre og sukker i blodet, hyperlipidæmi (øget fedtindhold i blodet) og resistens over for insulin.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller du bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør du fortælle det til lægen eller apoteket.

5. OPBEVARING

Bør opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Brug ikke Agenerase efter den udløbsdato, der står på pakningen. Kassér Agenerase oral opløsning 15 dage efter første åbning af flasken.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Agenerase indeholder

Det aktive stof er amprenavir.

Den orale opløsning indeholder amprenavir 15 mg/ml.

De øvrige indholdsstoffer er propylenglycol, macrogol 400 (polyethylenglycol 400), d-alfatocopherylpolyethylenglycol 1000 succinat (TPGS), acesulfamkalium, saccharinnatrium, natriumchlorid, syntetisk drue-tyggegummismagsstof, naturligt pebermyntesmagsstof, menthol, vandfri citronsyre, natriumcitratdihydrat, rensat vand.

Agenerases udseende og pakningsstørrelse

Agenerase oral opløsning findes i plastflasker med 240 ml oral opløsning. Det er en klar, svagt gullig til gul opløsning med drue-, tyggegummi- og pebermyntesmag.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Fremstiller	Indehaver af markedsføringstilladelsen
Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG. Industriestrasse 32-36 23843 Bad Oldesloe Tyskland	Glaxo Group Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN Storbritannien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Agenerase, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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
nlinfo@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

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg