

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Agenerase 50 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 50 mg Amprenavir.

Sonstige Bestandteile:

D-Sorbitol (E420)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Oblong, opak, von weißlicher bis cremiger Farbe, mit dem Aufdruck GXCC1 versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Agenerase ist in Kombination mit anderen antiretroviroalen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten, Proteasehemmer (PI)-vorbehandelten Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren angezeigt. Für gewöhnlich sollen Agenerase Kapseln zur pharmakokinetischen Boosterung von Amprenavir zusammen mit niedrigen Dosen von Ritonavir verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Der Einsatz von Amprenavir sollte unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 5.1).

Der Vorteil einer Boosterung von Agenerase durch Ritonavir ist bei mit PI nicht vorbehandelten Patienten bisher nicht belegt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt.

Allen Patienten sollte verdeutlicht werden, wie wichtig die vollständige Befolgung des empfohlenen Dosierungsplans ist.

Agenerase wird eingenommen und kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Für Kinder und Erwachsene, die keine Kapseln schlucken können, steht Agenerase auch als Lösung zum Einnehmen zur Verfügung. Die Bioverfügbarkeit von Amprenavir als Lösung zum Einnehmen ist um 14% geringer als von Amprenavir als Kapsel; daher sind Agenerase Kapseln und Lösung zum Einnehmen auf einer Milligramm pro Milligramm Basis nicht austauschbar (siehe Abschnitt 5.2).

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre (über 50 kg Körpergewicht): Die empfohlene Dosis für Agenerase Kapseln beträgt 600 mg Amprenavir zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviroalen Arzneimitteln.

Wenn Agenerase Kapseln ohne den verstärkenden Zusatz von Ritonavir (Boosterung) angewendet werden, müssen höhere Dosen an Agenerase (1200 mg zweimal täglich) angewendet werden.

Kinder (4 bis 12 Jahre) und Personen mit weniger als 50 kg Körpergewicht: Die empfohlene Dosis für Agenerase Kapseln beträgt 20 mg Amprenavir/kg Körpergewicht zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bis zu einer Tageshöchstdosis von 2400 mg Amprenavir, die nicht überschritten werden sollte (siehe Abschnitt 5.1).

Die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Agenerase in Kombination mit niedrigen Dosen von Ritonavir oder anderen Proteasehemmern wurden bei Kindern nicht untersucht. Daher sollen solche Kombinationen bei Kindern vermieden werden.

Kinder unter 4 Jahren: Agenerase wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 4 Jahren, aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Amprenavir wurden bei Patienten über 65 Jahre nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht für notwendig erachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Amprenavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Agenerase Kapseln sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit wurden in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen pharmakokinetische Daten für die Anwendung von Agenerase Kapseln ohne Boosterung durch Ritonavir vor. Basierend auf den pharmakokinetischen Daten sollte die Dosis an Agenerase Kapseln bei erwachsenen Patienten mit mittelschwererer Leberfunktionsstörung auf 450 mg zweimal täglich und bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen auf 300 mg zweimal täglich reduziert werden. Für Kinder mit eingeschränkter Leberfunktion kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anwendung von Amprenavir in Kombination mit Ritonavir wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Es kann keine Dosierungsempfehlung für diese Kombination gegeben werden. Die gleichzeitige Anwendung soll bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht erfolgen, bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist sie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Agenerase darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und außerdem Substrate des Cytochrom P450-Isoenzyms 3A4 (CYP3A4) darstellen. Die gleichzeitige Verabreichung kann zu einer kompetitiven Hemmung der Metabolisierung dieser Arzneimittel führen und möglicherweise schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen wie Herzrhythmusstörungen (z. B. Amiodaron, Bepridil, Chinidin, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozyd), Atemdepression und/oder verlängerte Sedation (z. B. orales Triazolam und orales Midazolam (zu Vorsichtsmaßnahmen bei parenteral verabreichtem Midazolam siehe Abschnitt 4.5)) oder periphere Vasospasmen sowie Ischämie und Ischämie in anderen Geweben, einschließlich zerebrale oder myokardiale Ischämie (z. B. Ergotamin-Derivate).

Agenerase ist in Kombination mit Ritonavir bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert.

Die kombinierte Anwendung von Rifampicin zusammen mit Agenerase und niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Agenerase mit Ritonavir darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und außerdem von der Verstoffwechselung über CYP2D6 abhängig sind, z. B. Flecainid und Propafenon (siehe Abschnitt 4.5).

Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, dürfen aufgrund des Risikos reduzierter Plasmakonzentrationen und einer verminderten therapeutischen Wirkung von Amprenavir während der Einnahme von Amprenavir nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Agenerase oder jede andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Die derzeitige antiretrovirale Therapie einschließlich der Behandlung mit Agenerase verhindert nicht das Risiko einer Übertragung von HIV auf andere durch sexuellen Kontakt oder Kontamination mit Blut. Angemessene Vorsichtsmaßnahmen müssen daher weiterhin angewendet werden.

Auf Basis der derzeitig vorliegenden pharmakokinetischen Daten sollte Amprenavir immer in Kombination mit mindestens zwei anderen antiretroviral Wirkstoffen angewendet werden. Wenn Amprenavir als Monotherapie angewendet wird, treten schnell resistente Viren auf (siehe Abschnitt 5.1). Für gewöhnlich sollen Agenerase Kapseln zusammen mit niedrigen Dosen von Ritonavir und in Kombination mit anderen antiretroviral Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Lebererkrankungen: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amprenavir bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen wurde bisher nicht belegt. Agenerase Kapseln sind in Kombination mit Ritonavir bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Patienten, die an chronischer Hepatitis B oder C leiden und mit einer antiretroviral Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere Lebernebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Für den Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis B oder C lesen Sie bitte die betreffenden Fachinformationen dieser Arzneimittel.

Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis zeigen eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen unter einer antiretroviral Kombinationstherapie und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Bei Anzeichen einer Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Agenerase und Ritonavir mit Fluticasol oder anderen Glukokortikoiden, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer kortikosteroide Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Da die Verstoffwechselung der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Lovastatin und Simvastatin stark von CYP3A4 abhängig ist, wird eine gleichzeitige Verabreichung von Agenerase mit Lovastatin und Simvastatin wegen des erhöhten Risikos von Myopathien einschließlich Rhabdomyolysen nicht empfohlen. Vorsicht ist ebenso bei gleichzeitiger Verabreichung von Agenerase mit Atorvastatin, das in geringerem Ausmaß über CYP3A4 verstoffwechselt wird, geboten. Unter diesen Umständen sollte eine Verringerung der Atorvastatindosis in Betracht gezogen werden. Sollte eine Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor angezeigt sein, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Für einige Arzneimittel, die schwerwiegende oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen verursachen können, wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, trizyklische Antidepressiva und Warfarin (unter Überwachung der International Normalised Ratio), stehen Methoden zur Bestimmung der Wirkstoffkonzentration zur Verfügung. Durch die Überwachung der Wirkstoffspiegel bei gleichzeitiger Anwendung der Präparate kann das Risiko für Nebenwirkungen eingedämmt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Agenerase mit Halofantrin oder (systemisch gegebenem) Lidocain wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) sollte mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten, die diese Arzneimittel gleichzeitig einnehmen, kann Agenerase wegen verringelter Plasmaspiegel von Amprenavir weniger wirksam sein (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen von immunsuppressiv wirkenden Arzneimitteln (Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin) wird bei gleichzeitiger Gabe von Agenerase empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Agenerase mit PDE5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil und Vardenafil) geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Agenerase mit Delavirdin geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Anwendung zusammen mit Agenerase wird eine Verringerung der Dosis von Rifabutin um mindestens 50% wird empfohlen. Bei zusätzlicher Gabe von Ritonavir können weitere Dosisreduktionen erforderlich sein. (siehe Abschnitt 4.5).

Aufgrund der Möglichkeit metabolischer Wechselwirkungen mit Amprenavir kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva verändert sein, jedoch sind die Informationen nicht ausreichend, um die Art der Wechselwirkungen einschätzen zu können. Daher werden für Frauen im gebärfähigen Alter alternative Verhütungsmethoden empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Verabreichung von Amprenavir mit Methadon führt zu einer Abnahme der Methadonkonzentration. Wenn Methadon gleichzeitig mit Amprenavir gegeben wird, sollten die Patienten daher auf Opiatentzugssymptome hin überwacht werden, insbesondere wenn daneben auch noch niedrige Dosen von Ritonavir verabreicht werden. Derzeit kann keine Empfehlung gegeben werden, wie die Amprenavir-Dosis bei gleichzeitiger Verabreichung mit Methadon angepasst werden sollte.

Agenerase Kapseln enthalten Vitamin E (36 IE/50 mg Kapsel), daher wird die zusätzliche Einnahme von Vitamin E nicht empfohlen.

Agenerase Kapseln enthalten außerdem Sorbitol (E420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wegen des möglichen Risikos einer Toxizität aufgrund des hohen Propylenglycolgehalts der Agenerase Lösung zum Einnehmen ist diese Darreichungsform bei Kindern unter einem Alter von vier Jahren kontraindiziert und sollte mit Vorsicht bei bestimmten anderen Patientengruppen angewendet werden. Die Fachinformation von Agenerase Lösung zum Einnehmen sollte eingesehen werden, um alle notwendigen Informationen für eine Verschreibung zu erhalten.

Hautausschläge/Hautreaktionen

Die meisten Patienten mit leichtem oder mittelschwerem Hauthausschlag können die Einnahme von Agenerase fortsetzen. Geeignete Antihistaminika (z. B. Cetirizindihydrochlorid) können den Juckreiz reduzieren und das Abklingen des Hauthausschlages beschleunigen. Agenerase sollte auf Dauer

abgesetzt werden, wenn ein Hauausschlag von systemischen oder allergischen Symptomen begleitet wird oder die Schleimhäute beteiligt sind (siehe Abschnitt 4.8).

Hyperglykämie

Bei Patienten, die eine antiretrovirale Therapie einschließlich Proteasehemmer erhielten, wurde über das Auftreten von Diabetes mellitus, Hyperglykämie oder eine Exazerbation eines bestehenden Diabetes mellitus berichtet. Bei einigen dieser Patienten war die Hyperglykämie schwerwiegend und in einigen Fällen zusätzlich mit einer Ketoazidose verbunden. Viele der Patienten hatten andere Erkrankungen, zu deren Therapie Medikamente erforderlich waren, die mit der Entwicklung eines Diabetes mellitus oder einer Hyperglykämie in Verbindung gebracht werden. Vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen während der Therapie mit Agenerase sollte eine Blutzuckerbestimmung durchgeführt werden.

Lipodystrophie

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Fettumverteilung (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und Proteasehemmern (PI) sowie der Lipoatrophie und nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTI) hergestellt. Ein erhöhtes Risiko für eine Lipodystrophie wurde mit individuellen Faktoren, wie z. B. höherem Alter, und mit Arzneimittel-abhängigen Faktoren, wie eine länger andauernde antiretrovirale Behandlung und den damit verbundenen metabolischen Störungen, assoziiert. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte auf körperliche Anzeichen von Fettumverteilung geachtet werden.

Erhöhungen der Lipidwerte

Die Behandlung mit Amprenavir führte zu Erhöhungen der Triglycerid- und Cholesterinkonzentrationen. Vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen während der Therapie mit Agenerase sollte eine Bestimmung der Triglycerid- und Cholesterinwerte durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Lipidstörungen sollten entsprechend der klinischen Situation behandelt werden.

Hämophilie-Patienten

Bei hämophilen Patienten (Typ A und B), die mit Proteasehemmern behandelt wurden, liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen einschließlich spontaner kutaner Hämatome und Hämarthrosen vor. Bei einigen Patienten war die Gabe von Faktor VIII erforderlich. In über der Hälfte dieser Fälle wurde die Behandlung mit Proteasehemmern fortgesetzt bzw. nach Abbruch wieder aufgenommen. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet, der Wirkmechanismus ist allerdings nicht geklärt. Hämophile Patienten sollten daher auf die Möglichkeit einer Zunahme von Blutungen aufmerksam gemacht werden.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom:

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Osteonekrose:

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Interaktionstudien wurden mit Amprenavir als alleinigem Proteasehemmer durchgeführt. Wenn Amprenavir und Ritonavir zusammen verabreicht werden, kann das Wechselwirkungsprofil von Ritonavir überwiegen, da Ritonavir der stärkere CYP3A4-Inhibitor ist. Ritonavir hemmt ferner CYP2D6 und induziert CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 und die Glucuronosyl-Transferase. Vor Beginn einer Behandlung mit Agenerase und Ritonavir muss daher die gesamte Fachinformation zu Ritonavir zu Rate gezogen werden.

Amprenavir und Ritonavir werden hauptsächlich in der Leber über CYP3A4 metabolisiert. Daher können Arzneimittel, die entweder auf dem gleichen Weg metabolisiert werden oder die Aktivität von CYP3A4 verändern, die Pharmakokinetik von Amprenavir verändern. Umgekehrt können Amprenavir und Ritonavir in ähnlicher Weise die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln, die über diesen Weg verstoffwechselt werden, beeinflussen.

Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3)

CYP3A4-Substrate mit geringer therapeutischer Breite

Agenerase darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und außerdem Substrate des Cytochrom P450-Isoenzyms 3A4 (CYP3A4) darstellen. Die gleichzeitige Gabe kann zu einer kompetitiven Hemmung der Metabolisierung dieser Wirkstoffe führen, dadurch deren Plasmaspiegel erhöhen und möglicherweise schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen wie Herzrhythmusstörungen (z. B. Amiodaron, Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Terfenadin) sowie periphere Vasospasmen oder Ischämie (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin).

CYP2D6-Substrate mit geringer therapeutischer Breite

Agenerase mit Ritonavir darf nicht zusammen mit Arzneimitteln gegeben werden, deren Wirkstoffe vorwiegend über CYP2D6 verstoffwechselt werden und für die erhöhte Plasmaspiegel mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen verbunden sind. Zu diesen Wirkstoffen gehören Flecainid und Propafenon.

Rifampicin

Rifampicin ist ein starker CYP3A4-Induktor. Es wurde gezeigt, dass Rifampicin eine 82%-ige Verringerung der AUC von Amprenavir verursacht, die zu einem virologischen Versagen und zu einer Resistenzentwicklung führen kann. Bei dem Versuch, die erniedrigten Plasmaspiegel durch eine Dosiserhöhung anderer Protease-Inhibitoren in Kombination mit Ritonavir auszugleichen, wurden sehr häufig unerwünschte Wirkungen an der Leber beobachtet. Die kombinierte Anwendung von Rifampicin zusammen mit Agenerase und niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Die Serumspiegel von Amprenavir können durch die gleichzeitige Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) erniedrigt werden. Der Grund hierfür liegt in der Induktion metabolisierender Enzyme durch Johanniskraut. Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, dürfen daher nicht mit Agenerase kombiniert werden. Wenn ein Patient bereits Johanniskraut einnimmt, sind die Amprenavirspiegel und, wenn möglich, die Viruslast zu überprüfen und das Johanniskraut abzusetzen. Die Amprenavirspiegel könnten durch das Absetzen

von Johanniskraut ansteigen. Es kann sein, dass die Amprenavir-Dosis angepasst werden muss. Die induzierende Wirkung von Johanniskraut kann bis zu mindestens 2 Wochen nach Absetzen anhalten.

- Andere Kombinationen

Folgende Daten zu Wechselwirkungen von besonderer Bedeutung liegen für Erwachsene vor.

Antiretrovirale Arzneimittel

- **Proteasehemmer (PIs):**

Indinavir: Die AUC, die C_{min} und die C_{max} von Indinavir waren um 38%, 27% bzw. 22% erniedrigt, wenn Indinavir zusammen mit Amprenavir verabreicht wurde. Die klinische Relevanz dieser Änderungen ist nicht bekannt. Die AUC, die C_{min} und C_{max} von Amprenavir waren um 33%, 25% bzw. 18% erhöht. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel ist nicht erforderlich, wenn Indinavir zusammen mit Amprenavir verabreicht wird.

Saquinavir: Die AUC und die C_{min} von Saquinavir waren um 19% bzw. 48% erniedrigt und die C_{max} um 21% erhöht, wenn Saquinavir zusammen mit Amprenavir verabreicht wurde. Die klinische Relevanz dieser Änderungen ist nicht bekannt. Die AUC, die C_{min} und die C_{max} von Amprenavir waren um 32%, 14% bzw. 37% erniedrigt. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel ist nicht erforderlich, wenn Saquinavir in Kombination mit Amprenavir angewendet wird.

Nelfinavir: Bei gleichzeitiger Anwendung mit Amprenavir waren die AUC, die C_{min} und die C_{max} von Nelfinavir um 15%, 14% bzw. 12% erhöht. Die C_{max} von Amprenavir war um 14% erniedrigt, während die AUC und die C_{min} um 9% bzw. 189% erhöht waren. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel ist nicht erforderlich, wenn Nelfinavir zusammen mit Amprenavir verabreicht wird (siehe auch Efavirenz unten).

Ritonavir: Im Vergleich zu den nach Dosen von 1200 mg Amprenavir zweimal täglich erreichten Werten waren die Werte für AUC und C_{min} von Amprenavir um 64% bzw. 508% erhöht, für C_{max} dagegen um 30% erniedrigt, wenn Ritonavir (100 mg zweimal täglich) in Kombination mit Amprenavir Kapseln (600 mg zweimal täglich) verabreicht wurde. In klinischen Studien wurden Dosierungen von 600 mg Amprenavir zweimal täglich und Ritonavir 100 mg zweimal täglich angewendet, die die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dieses Behandlungsschemas belegen.

Lopinavir/Ritonavir (Kaletra): In einer offenen pharmakokinetischen Studie waren die AUC, C_{max} und C_{min} von Lopinavir um 38%, 28% bzw. 52% erniedrigt, wenn Amprenavir (750 mg zweimal täglich) in Kombination mit Kaletra (400 mg Lopinavir + 100 mg Ritonavir zweimal täglich) verabreicht wurde. In der gleichen Studie waren die AUC, C_{max} und C_{min} von Amprenavir um 72%, 12% bzw. 483% im Vergleich zur Amprenavir-Standarddosis (1200 mg zweimal täglich) erhöht.

Die C_{min} -Werte von Amprenavir im Plasma, die bei der Kombination von Amprenavir (600 mg zweimal täglich) mit Kaletra (400 mg Lopinavir + 100 mg Ritonavir zweimal täglich) erreicht wurden, sind ungefähr 40 bis 50% niedriger als wenn Amprenavir (600 mg zweimal täglich) in Kombination mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich verabreicht wird. Die zusätzliche Gabe von Ritonavir zu einem Behandlungsschema aus Amprenavir und Kaletra erhöht die C_{min} -Werte von Lopinavir, nicht aber die C_{min} -Werte von Amprenavir. Eine Dosierungsempfehlung für die gleichzeitige Verabreichung von Amprenavir und Kaletra kann nicht gegeben werden, es wird jedoch eine engmaschige Überwachung empfohlen, da die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dieser Kombination nicht bekannt ist.

- **Nukleosidanaloge Reverse Transkriptase-Hemmer (NRTIs):**

Zidovudin: Bei gleichzeitiger Anwendung mit Amprenavir waren AUC und C_{\max} von Zidovudin um 31% bzw. 40% erhöht. Die AUC und C_{\max} von Amprenavir waren unverändert. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel ist nicht erforderlich, wenn Zidovudin in Kombination mit Amprenavir angewendet wird.

Lamivudin: Die AUC und C_{\max} von Lamivudin bzw. Amprenavir waren jeweils unverändert, wenn diese beiden Arzneimittel gleichzeitig verabreicht wurden. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung von Lamivudin und Amprenavir ist nicht erforderlich.

Abacavir: Die AUC, C_{\min} und die C_{\max} von Abacavir waren unverändert, wenn Abacavir zusammen mit Amprenavir verabreicht wurde. Die AUC, C_{\min} und die C_{\max} von Amprenavir waren um 29%, 27% bzw. 47% erhöht. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung von Abacavir und Amprenavir ist nicht erforderlich.

Didanosin: Es wurde keine pharmakokinetische Studie zur Anwendung von Agenerase in Kombination mit Didanosin durchgeführt, jedoch wird aufgrund der antaziden Komponente von Didanosin empfohlen, dass die Einnahmen von Didanosin und Agenerase mindestens eine Stunde auseinander liegen (siehe Antazida unten).

- **Nicht-nukleosidanaloge Reverse Transkriptase-Hemmer (NNRTIs):**

Efavirenz: Es hat sich gezeigt, dass Efavirenz bei Erwachsenen die C_{\max} , die AUC und die $C_{\min, ss}$ von Amprenavir um ca. 40% senkt. Wenn Amprenavir mit Ritonavir kombiniert wird, wird die Wirkung durch den pharmakokinetischen Verstärkungs(„Booster“)-Effekt des Ritonavirs kompensiert. Deshalb ist bei Gabe von Efavirenz in Kombination mit Amprenavir (600 mg zweimal täglich) und Ritonavir (100 mg zweimal täglich) keine Dosisanpassung erforderlich.

Wenn Efavirenz in Kombination mit Amprenavir und Nelfinavir verabreicht wird, ist ferner für keines der Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.

Die Behandlung mit Efavirenz in Kombination mit Amprenavir und Saquinavir wird nicht empfohlen, da sich die Exposition beider Proteasehemmer erniedrigen würde.

Für die gleichzeitige Verabreichung von Amprenavir mit anderen Proteasehemmern und Efavirenz bei Kindern kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollten derartige Kombinationen vermieden werden.

Nevirapin: Die Wirkung von Nevirapin auf andere Proteasehemmer und vorhandene begrenzte Daten lassen vermuten, dass Nevirapin die Serumkonzentration von Amprenavir möglicherweise senkt.

Delavirdin: Die gleichzeitige Gabe von Amprenavir verringert die AUC, C_{\max} und C_{\min} von Delavirdin um 61%, 47% und 88%. Die AUC, C_{\max} und C_{\min} von Amprenavir werden dagegen um 130%, 40% und 125% erhöht.

Für die gleichzeitige Anwendung von Amprenavir und Delavirdin kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Falls diese Arzneimittel gleichzeitig verwendet werden sollten, ist Vorsicht geboten, da Delavirdin wegen der verringerten beziehungsweise möglicherweise subtherapeutischen Plasmaspiegel weniger wirksam sein könnte.

Für die gleichzeitige Anwendung von Amprenavir und niedrigen Dosen Ritonavir zusammen mit Delavirdin kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Wenn diese Arzneimittel zusammen angewendet werden, ist Vorsicht geboten; eine gründliche klinische und virologische Überwachung soll vorgenommen werden, da eine genaue Vorhersage der Wirkung der Kombination von Amprenavir und Ritonavir auf Delavirdin schwierig ist.

Antibiotika / Antimykotika:

Rifabutin: Die gleichzeitige Gabe von Amprenavir und Rifabutin führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentration (AUC) von Rifabutin um 193% und damit zu einem Anstieg der mit Rifabutin verbundenen Nebenwirkungen. Der Anstieg der Rifabutin-Plasmakonzentration ist wahrscheinlich auf die Hemmung der Rifabutin-Metabolisierung über CYP3A4 durch Amprenavir zurückzuführen. Wenn es aus klinischen Gründen erforderlich ist, Rifabutin zusammen mit Agenerase zu verabreichen, wird zu einer Reduzierung der Dosierung von Rifabutin auf mindestens die Hälfte der empfohlenen Dosis geraten, obwohl hierzu keine klinischen Daten vorliegen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir kann eine stärkere Erhöhung der Rifabutin-Spiegel auftreten.

Clarithromycin: Die AUC und die C_{min} von Clarithromycin waren unverändert und die C_{max} um 10% erniedrigt, wenn Clarithromycin mit Amprenavir verabreicht wurde. Die AUC, die C_{min} und die C_{max} von Amprenavir waren um 18%, 39% bzw. 15% erhöht. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel ist nicht erforderlich, wenn Clarithromycin in Kombination mit Amprenavir verabreicht wird. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir kann eine stärkere Erhöhung der Clarithromycin-Spiegel auftreten.

Erythromycin: Pharmakokinetische Studien mit Agenerase in Kombination mit Erythromycin wurden nicht durchgeführt, jedoch könnten die Plasmaspiegel beider Arzneimittel im Fall der gleichzeitigen Verabreichung erhöht sein.

Ketoconazol/Itraconazol: Die AUC und C_{max} von Ketoconazol waren um 44% bzw. 19% erhöht, wenn Ketoconazol gleichzeitig mit Amprenavir allein verabreicht wurde. Es ist zu erwarten, dass die Itraconazol-Spiegel im gleichen Ausmaß ansteigen. Die AUC von Amprenavir war um 31% erhöht und die C_{max} um 16% erniedrigt. Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel notwendig, wenn entweder Ketoconazol oder Itraconazol gleichzeitig mit Amprenavir verabreicht wird. Die gleichzeitige Anwendung von zweimal täglich 700 mg Fosamprenavir und 100 mg Ritonavir mit 200 mg Ketoconazol einmal täglich führte zu einer Erhöhung der C_{max} von Ketoconazol im Plasma um 25% und der AUC(0- τ) auf das 2,69fache im Vergleich zu dem Wert, der nach 200 mg Ketoconazol einmal täglich ohne gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir mit Ritonavir beobachtet wurde. Die Werte für C_{max} , AUC und C_{min} von Amprenavir waren unverändert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Agenerase mit Ritonavir werden hohe Dosen (>200 mg/Tag) von Ketoconazol oder Itraconazol nicht empfohlen.

Andere mögliche Wechselwirkungen

Andere Arzneimittel, die unten aufgeführt werden, darunter auch Substrate, Hemmer oder Induktoren von CYP3A4, können, wenn sie gemeinsam mit Agenerase angewendet werden, möglicherweise zu Wechselwirkungen führen. Die klinische Signifikanz dieser möglichen Wechselwirkungen ist unbekannt und wurde nicht untersucht. Die Patienten sollten daher auf toxische Reaktionen, die mit diesen Arzneimitteln verbunden sind, überwacht werden, wenn sie in Kombination mit Agenerase angewendet werden.

Antazida: Basierend auf den Daten anderer Proteasehemmer ist es ratsam, dass Antazida nicht zur gleichen Zeit wie Agenerase eingenommen werden, da es zu Resorptionsstörungen kommen kann. Es wird empfohlen, dass zwischen der Einnahme von Agenerase und eines Antazidums ein Zeitraum von mindestens einer Stunde liegt.

Antikonvulsiva: Die gleichzeitige Anwendung von Antikonvulsiva, die als Enzyminduktoren bekannt sind (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin), mit Amprenavir kann zu einer Erniedrigung der Plasmaspiegel von Amprenavir führen. Bei der Anwendung derartiger Kombinationen ist Vorsicht geboten, eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Calciumkanalblocker: Die Serum-Konzentrationen von Calciumkanalblockern wie Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin und Verapamil können

durch Amprenavir erhöht werden, wodurch möglicherweise die Aktivität und Toxizität dieser Arzneimittel erhöht wird.

Arzneimittel zur Behandlung von Erektionsstörungen: Basierend auf den Daten zu anderen Proteasehemmern ist bei der Verordnung von PDE5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil und Vardenafil) für Patienten, die Agenerase erhalten, Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Einnahme mit Agenerase kann deren Plasmakonzentrationen beträchtlich erhöhen und mit PDE5-Inhibitoren in Verbindung stehende Nebenwirkungen einschließlich Hypotension, Sehstörungen und Priapismus verstärken (siehe Abschnitt 4.4) verstärken.

Fluticasonpropionat (Wechselwirkung mit Ritonavir): In einer klinischen Studie, in der Ritonavir 100 mg Kapseln zweimal täglich zusammen mit 50 µg Fluticasonpropionat intranasal (4-mal täglich) über 7 Tage an Probanden gegeben wurden, stiegen die Fluticasonpropionat-Plasmaspiegel signifikant an, während das endogene Kortisol um ungefähr 86% absank (90%-Konfidenzintervall 82 bis 89%). Stärkere Effekte sind nach Inhalation von Fluticasonpropionat zu erwarten. Systemische kortikosteroide Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion wurden bei Patienten berichtet, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal verabreichtem Fluticasonpropionat erhalten hatten; diese könnten auch bei anderen Kortikosteroiden, die über P450 3A verstoffwechselt werden (z. B. Budenosid), auftreten. Infolgedessen wird die gleichzeitige Gabe von Agenerase mit Ritonavir zusammen mit diesen Glukokortikoiden nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer kortikosteroider Wirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Reduktion der Glukokortikoid-Dosis sollte zusammen mit einer engmaschigen Überwachung auf lokale und systemische Wirkungen oder einem Wechsel auf ein Glukokortikoid, das kein Substrat von CYP3A4 darstellt (z. B. Beclometason), in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus muss im Falle eines Absetzens der Glukokortikoide die schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden. Die Wirkung einer hohen systemischen Fluticason-Exposition auf die Plasmaspiegel von Ritonavir ist bisher nicht bekannt.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe: Bei HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffen wie Lovastatin und Simvastatin, deren Verstoffwechselung stark von CYP3A4 abhängig ist, sind ausgeprägte Erhöhungen der Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Verabreichung von Agenerase zu erwarten. Da Plasmaspiegelerhöhungen dieser HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe zu Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse führen können, wird die kombinierte Anwendung dieser Arzneimittel mit Amprenavir nicht empfohlen. Die Verstoffwechselung von Atorvastatin ist weniger von CYP3A4 abhängig. Bei Anwendung zusammen mit Agenerase sollte die niedrigste mögliche Dosis an Atorvastatin gegeben werden. Die Verstoffwechselung von Pravastatin und Fluvastatin ist nicht von CYP3A4 abhängig, daher sind keine Wechselwirkungen mit Proteasehemmern zu erwarten. Sollte eine Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoff angezeigt sein, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen.

Immunsuppressiva: Es wird eine häufigere Überwachung der therapeutischen Konzentrationen bis zur Stabilisierung der Spiegel empfohlen, da die Plasmakonzentrationen von Cyclosporin, Rapamycin und Tacrolimus bei gleichzeitiger Gabe von Amprenavir erhöht sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Midazolam: Midazolam wird weitgehend durch CYP3A4 verstoffwechselt. Die gemeinsame Anwendung mit Agenerase mit oder ohne Ritonavir kann einen beträchtlichen Anstieg der Konzentrationen dieses Benzodiazepins verursachen. Es wurde keine Interaktionsstudie zur gleichzeitigen Anwendung von Agenerase mit Benzodiazepinen durchgeführt. Auf Basis der Daten zu anderen CYP3A4-Inhibitoren werden nach oraler Gabe von Midazolam signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Midazolam erwartet. Daher darf Agenerase nicht zusammen mit oral eingenommenem Midazolam angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3), während bei gleichzeitiger Anwendung von Agenerase mit parenteralem Midazolam Vorsicht geboten ist. Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen Anstieg der Plasmaspiegel von Midazolam um das 3- bis 4-Fache hin. Die gemeinsame Anwendung von Agenerase mit ohne Ritonavir mit parenteralem Midazolam sollte nur auf einer Intensivstation (ICU) oder einer ähnlichen Einrichtung, in der eine engmaschige klinische Überwachung und angemessene medizinische Maßnahmen im Falle des Auftretens von

Atemdepression und/oder verlängerter Sedation sichergestellt werden können, erfolgen. Eine Dosisanpassung von Midazolam muss in Betracht gezogen werden, besonders wenn mehr als eine Dosis von Midazolam gegeben wird.

Methadon und Opiatderivate: Die gleichzeitige Verabreichung von Methadon und Amprenavir führte zu einer Abnahme der C_{max} und der AUC des aktiven Methadon-Enantiomers (R-Enantiomer) um 25% bzw. 13%, während die C_{max} , die AUC und die C_{min} des inaktiven Methadon-Enantiomers (S-Enantiomer) um 48%, 40% bzw. 23% erniedrigt wurden. Wenn Methadon zusammen mit Amprenavir verabreicht wird, sollten die Patienten daher auf Opiatentzugssymptome hin überwacht werden, insbesondere wenn daneben auch noch niedrige Dosen von Ritonavir verabreicht werden.

Im historischen Vergleich mit einer Kontrollgruppe aus einer früheren Studie führte die gleichzeitige Verabreichung von Methadon und Amprenavir zu einer 30%- 27%- bzw. 25%igen Abnahme der AUC, der C_{max} bzw. der C_{min} von Amprenavir im Serum. Wegen der per se geringen Verlässlichkeit von historischen Vergleichen kann derzeit keine Empfehlung gegeben werden, wie die Amprenavir-Dosis anzupassen ist, wenn Amprenavir gleichzeitig mit Methadon verabreicht wird.

Orale Antikoagulanzien: Bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin oder anderen oralen Antikoagulanzien zusammen mit Agenerase wird eine verstärkte Kontrolle der INR (International Normalised Ratio) wegen der Möglichkeit einer Abschwächung oder Verstärkung der antithrombotischen Wirkung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Steroide: Östrogene und Gestagene können Wechselwirkungen mit Amprenavir zeigen. Die vorliegenden Informationen sind jedoch unzureichend, um die Art der Wechselwirkung zu bestimmen. Die gleichzeitige Verabreichung von 0,035 mg Ethinylestradiol plus 1,0 mg Norethindron führte zu einer Abnahme der AUC und C_{min} von Amprenavir um 22% bzw. 20%, während die C_{max} unverändert blieb. Die C_{min} von Ethinylestradiol war um 32% erhöht, während die AUC und die C_{min} von Norethindron um 18% bzw. 45% zunahmen. Für Frauen im gebärfähigen Alter wird daher empfohlen, andere Methoden zur Empfängnisverhütung einzusetzen. Die Wirkung einer zusätzlichen Verabreichung von Ritonavir auf hormonelle Kontrazeptiva ist nicht voraussagbar, daher werden ebenso alternative Methoden zur Empfängnisverhütung empfohlen.

Trizyklische Antidepressiva: Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva (zum Beispiel Desipramin und Nortryptilin) wird bei gleichzeitiger Gabe von Agenerase empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Paroxetin: Die Plasmakonzentrationen von Paroxetin können bei gleichzeitiger Anwendung von Amprenavir und Ritonavir signifikant erniedrigt werden. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist noch nicht geklärt. Basierend auf einem historischen Vergleich zeigt sich keine Änderung der Pharmakokinetik von Amprenavir durch Paroxetin. Deshalb wird bei gleichzeitiger Anwendung von Paroxetin mit Agenerase und Ritonavir empfohlen, die Dosis von Paroxetin schrittweise anhand der klinischen Bewertung des antidepressiven Ansprechens zu steigern. Zusätzlich sollten Patienten, die stabil auf Paroxetin eingestellt sind und die eine Behandlung mit Agenerase und Ritonavir beginnen, auf das antidepressive Ansprechen hin überwacht werden.

Andere Arzneimittel: Die Plasmakonzentrationen anderer Arzneimittel können durch Amprenavir erhöht werden. Dazu gehören Arzneimittel wie Clozapin, Cimetidin, Dapson und Loratadin. Einige Stoffe (z. B. (systemisch gegebenes) Lidocain und Halofantrin) können bei gleichzeitiger Anwendung von Agenerase schwere Nebenwirkungen verursachen. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Amprenavir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Dieses Arzneimittel darf während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Abwägung des möglichen Nutzens für die Mutter im Vergleich zu den möglichen Risiken für den Fetus angewendet werden.

Stillzeit: In der Milch laktierender Ratten wurden Amprenavir-verwandte Stoffe nachgewiesen, es ist jedoch nicht bekannt, ob Amprenavir bei Menschen in die Muttermilch übergeht. Eine Reproduktionsstudie an trächtigen Ratten, denen von der Einnistung in den Uterus bis zum Ende der Stillzeit Amprenavir verabreicht wurde, zeigte während der Stillzeit eine verminderte Zunahme des Körpergewichts bei der Nachkommenschaft. Die bei diesem Befund erhobene systemische Exposition ähnelte der Exposition beim Menschen nach Verabreichung der empfohlenen Tagesdosis. Die weitere Entwicklung der Nachkommenschaft einschließlich Fertilität und Reproduktionsfähigkeit wurde durch die Verabreichung von Amprenavir an das Muttertier nicht beeinträchtigt.

Es wird daher empfohlen, dass Mütter, die mit Agenerase behandelt werden, ihre Kinder nicht stillen. Außerdem wird generell empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder nicht stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die Unbedenklichkeit von Agenerase wurde bei Erwachsenen und bei Kindern ab 4 Jahren in kontrollierten klinischen Studien in Kombination mit verschiedenen anderen antiretroviralen Arzneimitteln untersucht. Unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise in Zusammenhang mit der Anwendung von Agenerase stehen, waren gastrointestinale Symptome, Hautausschläge und orale/periorale Parästhesie. Die meisten mit der Agenerase-Behandlung verbundenen Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig ausgeprägt, traten früh auf und führten selten zum Behandlungsabbruch. Bei vielen dieser Ereignisse ist nicht geklärt, ob sie in Zusammenhang mit der Einnahme von Agenerase oder einem anderen gleichzeitig zur HIV-Behandlung angewandten Arzneimittel stehen, oder ob sie eine Folge der Grunderkrankung sind.

Das Sicherheitsprofil bei Kindern ähnelt dem, das man bei Erwachsenen beobachtet hat.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach dem MedDRA-System in Organsysteme sowie nach Häufigkeiten eingeteilt. Die Häufigkeitskategorien wurden wie folgt definiert:

Sehr häufig	≥1/10
Häufig	≥1/100 bis <1/10
Gelegentlich	≥1/1.000 bis <1/100
Selten	≥1/10.000 bis <1/1.000

Die Häufigkeit der unten genannten Nebenwirkungen wurde auf Basis von Studien und nach Markteinführung gewonnenen Daten ermittelt.

Die meisten der unten genannten Nebenwirkungen stammen aus zwei klinischen Studien (PROAB3001, PROAB3006), in denen mit Proteasehemmern nicht vorbehandelte Patienten 1200 mg Agenerase zweimal täglich erhielten. Ereignisse (Grad 2 bis 4), die von den Prüfärzten als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend gewertet wurden und bei mehr als 1% der Patienten auftraten, als auch unter der Behandlung auftretende Laborveränderungen (Grad 3 bis 4) sind aufgeführt. Es sei darauf hingewiesen, dass die Häufigkeiten in den Vergleichsgruppen nicht berücksichtigt wurden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- Sehr häufig: Hypercholesterinämie.
Häufig: Hypertriglyceridämie, erhöhte Amylase-Werte, abnorme Fettumverteilung, Anorexie.
Gelegentlich: Hyperglykämie.

Hypertriglyceridämie, erhöhte Amylase-Werte und Hyperglykämie (Grad 3 bis 4) traten vor allem bei Patienten auf, die schon vor Behandlungsbeginn abnorme Laborwerte hatten.

Die beobachteten Erhöhungen der Cholesterinwerte entsprachen etwa Grad 3 bis 4.

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten assoziiert, einschließlich eines Verlustes von peripherem und fazialem Unterhautfettgewebe, vermehrtem intraabdominellen und viszeralen Fettgewebe, Hypertrophie der Brüste und dorsozervikaler Fettansammlung (Stiernacken).

Anzeichen für eine abnorme Fettumverteilung unter Amprenavir waren in der Studie PROAB3001 selten. Unter 113 antiretroviral nicht vorbehandelten Personen, die mit Amprenavir in Kombination mit Lamivudin/Zidovudin über eine mittlere Dauer von 36 Wochen behandelt worden waren, wurde nur ein Fall (Stiernacken) (< 1%) beobachtet. In der Studie PROAB 3006 traten bei 245 NRTI-vorbehandelten Patienten unter Amprenavir 7 Fälle (3%) im Vergleich zu 27 Fällen (11%) bei 241 Patienten unter Indinavir auf, in Kombination mit verschiedenen NRTIs über eine mittlere Dauer von 56 Wochen ($p < 0,001$).

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit Stoffwechselanomalien assoziiert, wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie (siehe Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Erkrankungen

- Häufig: Affektive Störungen, depressive Störungen.

Erkrankungen des Nervensystems

- Sehr häufig: Kopfschmerzen.
Häufig: Orale/periorale Parästhesie, Tremor, Schlafstörungen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Sehr häufig: Durchfall, Übelkeit, Blähungen, Erbrechen.
Häufig: Unterleibsschmerzen, Unwohlsein (abdominal), dyspeptische Symptome, weiche Stühle.

Leber- und Gallenerkrankungen

- Häufig: Erhöhte Transaminasewerte.
Gelegentlich: Hyperbilirubinämie.

Über erhöhte Transaminasewerte und Hyperbilirubinämie (Grad 3 bis 4) wurde vor allem bei den Patienten, die schon vor Behandlungsbeginn abnorme Laborwerte hatten, berichtet. Fast alle Personen mit abnorm veränderten Leberwerten waren zusätzlich mit dem Hepatitis-B- oder -C-Virus infiziert.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Sehr häufig: Hautausschlag.
Gelegentlich: Angioödem (Quincke-Ödem).

Selten: Stevens-Johnson-Syndrom.

Hautausschläge waren normalerweise leicht bis mäßig ausgeprägt, erythematöser oder makulopapulöser Natur, mit oder ohne Juckreiz und traten in der Regel während der zweiten Behandlungswoche auf und verschwanden spontan innerhalb von zwei Wochen, ohne dass die Behandlung mit Amprenavir abgebrochen werden musste. Über Hautausschläge wurde häufiger bei Patienten berichtet, die mit Amprenavir in Kombination mit Efavirenz behandelt wurden. Es traten auch schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktionen bei Patienten auf, die mit Amprenavir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Über erhöhte Kreatininphosphokinasewerte (CPK), Myalgie, Myositis und selten Rhabdomyolyse wurden unter Proteasehemmer-Behandlung berichtet, vor allem in Kombination mit Nukleosidanalogika.

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralalen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Müdigkeit.

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Bei mit PI vorbehandelten Patienten, die 600 mg Agenerase zweimal täglich zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg zweimal täglich) erhielten, waren Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen (Grad 2 bis 4) und Laborveränderungen (Grad 3 und 4) denen, die unter alleiniger Agenerase-Behandlung beobachtet wurden, vergleichbar; eine Ausnahme bildeten Erhöhungen der Triglycerid- und CPK-Werte, die bei Patienten, die Agenerase zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir erhielten, sehr häufig auftraten.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Daten zur Überdosierung von Agenerase vor. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Intoxikation (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten, wenn erforderlich, sind notwendige unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Da Amprenavir weitgehend an Plasma-Proteine gebunden wird, ist eine Elimination von Amprenavir aus dem Blut per Dialyse wahrscheinlich nicht möglich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Proteasehemmer, ATC-Code: J05A E05

Wirkmechanismus

Amprenavir ist ein kompetitiver Hemmer der HIV-1-Protease. Amprenavir bindet an das aktive Zentrum der HIV-1-Protease und verhindert dadurch die Prozessierung viraler gag- und gag-pol-Polyproteinvorstufen mit der Folge einer Bildung unreifer, nicht infektiöser Viruspartikel. Die *in vitro* beobachtete antivirale Aktivität von Fosamprenavir beruht auf der Anwesenheit von Spuren an Amprenavir.

Antiretrovirale Aktivität *in vitro*

Die antivirale Aktivität von Amprenavir *in vitro* gegen HIV-1 IIIB wurde sowohl an akut und chronisch infizierten lymphoblastischen Zelllinien (MT-4, CEM-CCRF, H9) wie auch an peripheren Blutzymphozyten untersucht. Die 50%ige Hemmkonzentration (IC_{50}) von Amprenavir liegt im Bereich von 0,012 bis 0,08 μM bei akut infizierten Zellen und beträgt 0,41 μM bei chronisch infizierten Zellen (1 μM = 0,50 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Der Zusammenhang zwischen der Aktivität von Amprenavir gegen HIV-1 *in vitro* und der Hemmung der HIV-1-Replikation beim Menschen ist noch nicht definiert.

Resistenz

In vitro

HIV-1-Isolate mit einer verringerten Empfindlichkeit auf Amprenavir wurden in seriellen Passagen *in vitro* selektiert. Die verringerte Empfindlichkeit auf Amprenavir war mit einem Virus, das I50V-, I84V-, V32I+I47V- oder I54M-Mutationen entwickelte, assoziiert.

In vivo

- a) Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten oder mit Proteasehemmern nicht vorbehandelte Patienten

(Hinweis: Agenerase ist nicht zugelassen für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten oder mit Proteasehemmern nicht vorbehandelte Patienten).

Während der Amprenavir/Fosamprenavir Entwicklungsprogramme wurden verschiedene Behandlungsschemas mit und ohne einer zusätzlichen Gabe von Ritonavir bewertet. Die Auswertung der Proben der Patienten, bei denen ein virologisches Versagen auftrat, ergab vier Hauptresistenzpfade: V32I+I47V, I50V, I54L/M und I84V. Zusätzlich beobachtete Mutationen, die zur Resistenz beitragen könnten, waren: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V und I93L.

Bei der Behandlung antiretroviral nicht vorbehandelter Patienten mit den derzeit zugelassenen Fosamprenavir/Ritonavir-Dosierungen wurden - wie bei anderen Ritonavir geboosterten Behandlungsschemas mit Proteaseinhibitoren - die beschriebenen Mutationen nur selten beobachtet. Bei sechzehn von 434 antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten, die 700mg Fosamprenavir mit 100mg Ritonavir zweimal täglich in der Studie ESS100732 erhalten haben, trat ein virologisches Versagen bis Woche 48 auf, wobei 14 Isolate genotypisch untersucht werden konnten. Drei von 14 Isolaten hatten Protease Resistenz-Mutationen. Eine Resistenz-Mutation wurde in jedem der 3 Isolate beobachtet: K20K/R, I54I/L bzw. I93I/L.

Eine genotypische Analyse der Isolate von 13 von 14 Kindern, bei denen ein virologisches Versagen innerhalb der 59 eingeschlossenen, mit Proteasehemmern nicht vorbehandelten Patienten auftrat, zeigte Resistenzmuster, die ähnlich denen bei Erwachsenen waren.

b) Mit Proteasehemmern vorbehandelte Patienten

Amprenavir

In der Studie PRO30017 (600 mg Amprenavir / 100mg Ritonavir zweimal täglich in den Teilstudien A und B mit je 80 bzw. 37 Patienten) an mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten traten bei Patienten mit virologischem Versagen die folgenden Proteasehemmer-Mutationen auf: 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 und I93L/M.

Fosamprenavir

In der Studie APV30003 und ihrer Verlängerung APV30005 (700 mg Fosamprenavir / 100 mg Ritonavir zweimal täglich: n=107) an mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten traten bei Patienten mit virologischem Versagen über 96 Wochen, die folgenden Proteasehemmer-Mutationen auf: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V und L90M.

In den pädiatrischen Studien APV20003 und APV29005 wurden 67 mit Proteasehemmern vorbehandelte Patienten mit Fosamprenavir / Ritonavir behandelt. Bei neun Patienten von 22 Patienten mit virologischem Versagen waren in der genotypisierten Analyse Therapie-assoziierte Protease-Mutationen nachweisbar. Die Resistenzmuster ähnelten denen bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Erwachsenen, die mit Fosamprenavir / Ritonavir behandelt wurden.

Auf genotypischer Resistenztestung basierende Analysen

Genotypische Interpretationssysteme können zur Abschätzung der Aktivität von Amprenavir / Ritonavir oder Fosamprenavir / Ritonavir bei Patienten mit Proteasehemmer-resistenten Isolaten angewendet werden. Der derzeitige (Juli 2006) ANRS-AC-11-Algorithmus für Fosamprenavir / Ritonavir definiert Resistenz als das Vorhandensein der Mutationen V32I+I47A/V, oder I50V, oder mindestens 4 der folgenden Mutationen L10F/I, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V und L90M in Verbindung mit einer gesteigerten phänotypischen Resistenz auf Fosamprenavir mit Ritonavir sowie einer verringerten Wahrscheinlichkeit eines virologischen Ansprechens (Resistenz). Die Schlussfolgerungen hinsichtlich der Relevanz bestimmter Mutationen oder Mutationsmuster können Änderungen durch zusätzliche Daten unterliegen, und es wird empfohlen, immer die aktuellen Interpretationssysteme zur Analyse der Ergebnisse von Resistenztests heranzuziehen.

Auf phänotypischer Resistenztestung basierende Analysen

Klinisch validierte phänotypische Interpretationssysteme können in Verbindung mit den genotypischen Daten zur Abschätzung der Aktivität von Amprenavir / Ritonavir oder Fosamprenavir / Ritonavir bei Patienten mit Proteasehemmer-resistenten Isolaten angewendet werden. Firmen, die diagnostische Resistenztests vertreiben, haben klinisch-phänotypische Cut-offs (Trennpunkte) für FPV/RTV entwickelt, die zur Interpretation von Ergebnissen eines Resistenztests angewendet werden können.

Kreuzresistenz

HIV-1-Isolate mit einer verringerten Empfindlichkeit gegen Amprenavir wurden während serieller Passagen in *In-vitro*-Experimenten selektiert. Eine verringerte Empfindlichkeit gegen Amprenavir wurde mit Viren, die I50V-, I84V-, V32I+I47V- oder I54M-Mutationen entwickelt hatten, in Verbindung gebracht. Jedes dieser vier mit einer verringerten Empfindlichkeit gegen Amprenavir assoziierten genetischen Muster erzeugt eine gewisse Kreuzresistenz gegen Ritonavir, die Empfindlichkeit gegen Indinavir, Nelfinavir und Saquinavir bleibt aber generell erhalten. Es gibt derzeit Daten zur Kreuzresistenz zwischen Amprenavir und anderen Proteasehemmern für alle 4 Fosamprenavir Resistenzpfade, entweder allein oder in Kombination mit anderen Mutationen. Auf Basis von fünfundzwanzig antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten, bei denen ein Fosamprenavir-haltiges Schema versagte (einer davon wies eine Resistenz gegen Lopinavir und Saquinavir zu Behandlungsbeginn auf und ein anderer gegen Tipranavir), scheinen die mit Amprenavir assoziierten Resistenzpfade eine begrenzte Kreuzresistenz gegen Atazanavir/Ritonavir (drei von 25 Isolaten), Darunavir/Ritonavir (vier von 25 Isolaten), Indinavir/Ritonavir (einer von 25 Isolaten), Lopinavir/Ritonavir (drei von 24 Isolaten), Saquinavir (drei von 24 Isolaten) und Tipranavir/Ritonavir (vier von 24 Isolaten) hervorzurufen. Umgekehrt behält Amprenavir seine Aktivität gegen einige andere Proteasehemmer-resistente Isolate bei; der Erhalt dieser Aktivität scheint von der Zahl und vom Typ der Resistenz-Mutationen in den Isolaten abhängig zu sein.

Die Anzahl der Schlüsselmutationen für eine PI-Resistenz steigt deutlich, je länger eine versagende Therapie mit einem Proteasehemmer fortgeführt wird. Der frühzeitige Abbruch einer versagenden Therapie wird empfohlen, um die Anhäufung einer Vielzahl von Mutationen in Grenzen zu halten, die sich auf die nachfolgende Behandlung nachteilig auswirken kann.

Die Entwicklung einer Kreuzresistenz zwischen Amprenavir und Reverse-Transkriptase-Hemmern ist unwahrscheinlich, da die enzymatischen Angriffspunkte unterschiedlich sind.

Agenerase wird wegen des schnellen Auftretens resistenter Viren nicht zur Anwendung als Monotherapie empfohlen.

Klinische Erfahrungen:

Mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelte Erwachsene, „geboosterte“ Agenerase-Kapseln

Der Beleg der Wirksamkeit von Agenerase in Kombination mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich beruht auf der Studie PRO30017, einer randomisierten offenen Studie, in der mit PI vorbehandelte Erwachsene nach virologischem Versagen (Viruslast ≥ 1000 Kopien/ml) entweder Agenerase (600 mg zweimal täglich) zusammen mit Ritonavir (100 mg zweimal täglich) und Nukleosidanalogen (NRTI) oder eine Standardtherapie (standard of care, SOC) mit einem PI, vorwiegend mit niedrigdosiertem Ritonavir „geboostert“, erhielten.

Einhundertdreißig (n=163) Patienten mit nachgewiesener Virus-Empfindlichkeit gegenüber Agenerase, mindestens einem anderen PI und mindestens einem NRTI wurden in die Teilstudie A von PRO30017 eingeschlossen. Die primäre Analyse stellte die Nicht-Unterlegenheit von APV/Ritonavir im Vergleich zur SOC-PI-Gruppe im Hinblick auf die Zeit-adjustierte Durchschnittsveränderung vom Ausgangswert (AAUCMB) in der Viruslast (HIV-1-RNA) im Plasma nach 16 Wochen fest, bei einer Nicht-Unterlegenheitsschwelle von 0,4 log₁₀ Kopien/ml.

Ergebnisse in Woche 16

	Amprenavir / Ritonavir (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV (20%)	Behandlungsdifferenz
<i>Kenndaten zu Beginn der Behandlung</i>			
Mediane HIV-1 RNA (log ₁₀ Kopien/ml) (Wertebereich)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Mediane CD4-Zahl (Zellen/ml) (Wertebereich)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Zahl der vorher eingenommenen PIs [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Mediane Zahl der primären PI-Mutationen ¹	1,0 (Wertebereich 0-2)	1,0 (Wertebereich 0-2)	
Zahl der vorher eingenommenen NRTIs [n (%)]			
49 (61)	40 (48)		
≥ 4			
<i>Ergebnisse^a</i>			
Mittlere AAUCMB - Plasma-HIV-1-RNA (log ₁₀ Kopien/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c
Plasma-HIV-1-RNA unter 400 Kopien/ml (%)	66	70	6 (-21, 9) ^c

^a Intent-To-Treat (exponierte)-Population: Beobachtungsanalyse

^b Mittlerer stratifizierter Unterschied

^c 95% Konfidenzintervall

¹ Primäre Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Originalanalalyse in 2002 nach dem IAS der USA definiert: D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Stark vorbehandelte Kinder, „ungeboostertes“ Agenerase

Der Beleg der Wirksamkeit von ungeboostertem Agenerase basiert auf zwei unkontrollierten Studien mit insgesamt 288 HIV-infizierten Kindern im Alter von 2 bis 18 Jahren, von denen 152 mit PI vorbehandelt waren. In den Studien wurde Agenerase Lösung zum Einnehmen und Kapseln in Dosierungen von 15 mg/kg dreimal täglich, 20 mg/kg dreimal täglich, 20 mg/kg zweimal täglich und 22,5 mg/kg zweimal täglich untersucht, wobei die Mehrzahl der Patienten 20 mg/kg zweimal täglich erhielt. Kinder von 13 Jahren aufwärts mit einem Gewicht von mindestens 50 kg erhielten 1200 mg Agenerase zweimal täglich. Es wurde kein niedrig dosiertes Ritonavir gleichzeitig gegeben; die Mehrheit der mit PI vorbehandelten Patienten hatte vorher mindestens einen (78%) oder zwei (42%) der zusammen mit Agenerase verabreichten NRTIs erhalten. Nach 48 Wochen hatten ungefähr 25% der in der Studie eingeschlossenen Patienten eine Plasma-HIV-1-RNA-Konzentration <10.000 Kopien/ml und 9% <400 Kopien/ml bei einer medianen Zunahme der CD4-Zellzahl von 26 Zellen/mm³ (n=74) gegenüber dem Ausgangswert.

Basierend auf diesen Daten sollte bei der Therapieoptimierung bei mit PI vorbehandelten Kindern der zu erwartende Nutzen von „ungeboostertem“ Agenerase in Betracht gezogen werden.

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit von „geboostertem“ Agenerase bei Kindern vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Nach oraler Verabreichung wird Amprenavir schnell und gut resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit ist mangels einer akzeptablen intravenösen Formulierung zur Anwendung beim Menschen unbekannt. Ca. 90% einer oral verabreichten, radioaktiv-markierten Amprenavir-Dosis wurden überwiegend in Form von Amprenavir-Metaboliten im Urin und den Faeces wiedergefunden. Nach oraler Verabreichung beträgt die mittlere Dauer (t_{max}) bis zur maximalen Serum-Konzentration von Amprenavir ungefähr 1 bis 2 Stunden für die Kapsel und ungefähr 0,5 bis 1 Stunde für die Lösung. Ein zweiter Peak wird nach zehn bis zwölf Stunden beobachtet, was entweder durch eine verzögerte Resorption oder enterohepatische Rezirkulation bedingt ist.

Bei therapeutischer Dosierung (1200 mg Amprenavir zweimal täglich) beträgt die durchschnittliche Höchstkonzentration im Steady-State ($C_{max, ss}$) von Amprenavir Kapseln ca. 5,36 µg/ml (0,92-9,81) und die minimale Konzentration im Steady-State ($C_{min, ss}$) 0,28 µg/ml (0,12-0,51). Die durchschnittliche AUC über ein Dosierungsintervall von 12 Stunden beträgt 18,46 µg.h/ml (3,02-32,95). Die 50 mg und 150 mg Weichkapseln haben Bioäquivalenz gezeigt. Die Bioverfügbarkeit der Lösung zum Einnehmen ist bei gleicher Dosierung geringer als die der Kapseln und weist eine AUC und C_{max} auf, die um 14% bzw. 19% erniedrigt sind (siehe Abschnitt 4.2).

Im Vergleich zu den nach Verabreichung von 1200 mg Amprenavir zweimal täglich erzielten Werten waren die Werte für AUC und C_{min} von Amprenavir um 64% bzw. 508% erhöht, für C_{max} dagegen um 30% gesenkt, wenn Ritonavir (100 mg zweimal täglich) zusammen mit Amprenavir (600 mg zweimal täglich) verabreicht wurde.

Die Verabreichung von Amprenavir mit einer Mahlzeit führt zu einer 25%igen Abnahme der AUC, hat aber keine Wirkung auf die Konzentration von Amprenavir 12 Stunden nach Dosierung (C_{12}). Daher blieb die minimale Konzentration im Steady-State ($C_{min, ss}$) von der Nahrungsaufnahme unbeeinflusst, obgleich die gleichzeitige Nahrungsaufnahme das Ausmaß und die Rate der Resorption beeinflusst.

Verteilung: Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 430 l (6 l/kg bei einem Körpergewicht von 70 kg) und lässt auf ein großes Verteilungsvolumen sowie eine ungehinderte Penetration von Amprenavir aus dem Blutkreislauf in das Gewebe schließen. Die Amprenavir-Konzentration im Liquor beträgt weniger als 1% der Plasmakonzentration.

In *In-vitro*-Studien beträgt die Proteinbindung von Amprenavir ca. 90%. Amprenavir wird neben Albumin hauptsächlich an das alpha-1-Säure-Glykoprotein (AAG) gebunden. Es wurde gezeigt, dass die AAG-Konzentrationen im Verlauf der antiretroviralnen Therapie abnehmen. Diese Änderung führt zu einer Abnahme der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs im Plasma, wobei die Menge von ungebundenem Amprenavir, das den aktiven Anteil darstellt, wahrscheinlich unverändert bleibt. Während die absolute Konzentration von ungebundenem Amprenavir konstant bleibt, schwankt der prozentuale Anteil des freien aktiven Bestandteils während des Dosierungsintervalls in Abhängigkeit von der Gesamt-Arzneistoffkonzentration im Steady-State über den Bereich von $C_{max, ss}$ bis $C_{min, ss}$. Dieses führt zu Schwankungen des geschätzten Verteilungsvolumens des gesamten aktiven Bestandteils, das Verteilungsvolumen des freien Anteils bleibt jedoch unverändert.

Klinisch signifikante Wechselwirkungen aufgrund von Proteinverdrängungsmechanismen mit Arzneimitteln, die hauptsächlich an AAG gebunden werden, wurden im Allgemeinen nicht beobachtet, hieraus resultierende Wechselwirkungen mit Amprenavir sind daher sehr unwahrscheinlich.

Metabolisierung: Amprenavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, nur ca. 3% der verabreichten Dosis werden in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Der Abbau über das Enzym Cytochrom-P450 CYP3A4 stellt den Hauptstoffwechselweg dar.

Amprenavir ist sowohl ein Substrat als auch ein Hemmer von CYP3A4. Daher müssen Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren oder inhibieren bzw. ein Substrat von CYP3A4 darstellen, mit Vorsicht verabreicht werden, wenn sie gleichzeitig mit Agenerase gegeben werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Elimination: Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Amprenavir liegt zwischen 7,1 und 10,6 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit von Amprenavir im Plasma wird verlängert, wenn Agenerase Kapseln zusammen mit Ritonavir verabreicht wird. Nach mehrfacher oraler Gabe von Amprenavir (1200 mg zweimal täglich) kommt es nicht zu einer signifikanten Arzneistoffakkumulation. Die Ausscheidung von Amprenavir erfolgt hauptsächlich über den Leberstoffwechsel; weniger als 3% werden unverändert im Urin ausgeschieden. Ca. 14% der verabreichten Amprenavir-Dosis werden in Form von Metaboliten oder als unverändertes Amprenavir mit dem Urin und ca. 75% mit den Faeces ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen:

Kinder: Die Pharmakokinetik von Amprenavir bei Kindern (4 Jahre und älter) ist ähnlich wie bei Erwachsenen. Die Gabe von Agenerase Kapseln, entweder 20 mg/kg zweimal oder 15 mg/kg dreimal täglich, führt zu einer ähnlichen täglichen Amprenavir-Exposition wie bei Erwachsenen mit einer Dosierung von 1200 mg zweimal täglich. Amprenavir ist aus der Lösung 14% weniger bioverfügbar als aus den Kapseln; daher sind Agenerase Lösung und Agenerase Kapseln nicht auf einer Milligrammbasis austauschbar.

Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik von Amprenavir wurde bei Patienten über 65 Jahre noch nicht untersucht.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurden nicht speziell untersucht. Weniger als 3% der therapeutischen Dosis von Amprenavir wird unverändert im Urin ausgeschieden. Der Einfluss einer Nierenfunktionsstörung auf die Ausscheidung von Amprenavir dürfte daher minimal sein, eine Reduzierung der Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird nicht für erforderlich gehalten. Auch ist die renale Clearance von Ritonavir vernachlässigbar, daher dürfte die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Elimination von Amprenavir und Ritonavir gering sein.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen: Die Pharmakokinetik von Amprenavir ist bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen signifikant verändert. Der AUC-Wert stieg bei Patienten mit mittelschweren Leberschäden auf fast das Dreifache und bei Patienten mit schweren Leberschäden auf das Vierfache an. Korrespondierend zur AUC nimmt die Ausscheidung ab. Die Dosierung sollte daher bei diesen Patienten reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Diese Behandlungsschemata führen zu Amprenavir-Plasmaspiegeln vergleichbar denjenigen, die an gesunden Probanden nach einer Dosis von 1200 mg Amprenavir zweimal täglich ohne gleichzeitige Verabreichung von Ritonavir erzielt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Langzeitstudien zur Kanzerogenität mit Amprenavir an Mäusen und Ratten traten bei männlichen Tieren benigne hepatozelluläre Adenome bei Dosierungen auf, die dem 2,0-fachen (Mäuse) oder 3,8-fachen (Ratte) der Exposition am Menschen, nach zweimal täglicher Gabe von 1200 mg Amprenavir, entsprachen. An männlichen Mäusen wurden fokale hepatozelluläre Strukturveränderungen in Dosierungen beobachtet, die dem mindestens 2,0-fachen der humantherapeutischen Dosis entsprachen.

Eine erhöhte Inzidenz an hepatozellulären Karzinomen wurde bei allen männlichen Mäusen in den mit Amprenavir behandelten Gruppen beobachtet. Diese Erhöhung war jedoch in den entsprechenden Tests statistisch nicht signifikant im Vergleich zu männlichen Mäusen der Kontrollgruppe. Der

zugrunde liegende Mechanismus für die Entstehung der hepatozellulären Adenome und Karzinome wurde noch nicht aufgeklärt und die Relevanz dieser beobachteten Effekte für den Menschen ist unklar. Aus den vorliegenden Expositionssdaten am Menschen, sowohl aus klinischen Studien als auch aus der therapeutischen Anwendung, ergaben sich jedoch wenig Hinweise für die Annahme einer klinischen Relevanz dieser Befunde.

In einer Standardbatterie von *In-vivo*- und *In-vitro*-Genotoxizitätstests, die bakterielle reverse Mutationstests (Ames-Test), Maus-Lymphom-Test, Mikrokerntest an Ratten und Chromosomenaberrationstest an menschlichen peripheren Lymphozyten beinhalteten, war Amprenavir weder mutagen noch genotoxisch.

In toxikologischen Studien an geschlechtsreifen Tieren waren klinisch relevante Befunde auf Leberfunktions- und gastrointestinale Störungen beschränkt. Lebertoxizität zeigte sich in einem Anstieg der Leberenzyme und des Lebergewichts sowie in mikroskopisch auffälligen Befunden einschließlich hepatozytischer Nekrose. Diese Lebertoxizität kann im klinischen Alltag durch Messung von AST, ALT und der Aktivität der alkalischen Phosphatase überwacht und nachgewiesen werden. Bisher wurde in klinischen Studien noch keine signifikante Lebertoxizität bei Patienten beobachtet, weder während der Verabreichung von Agenerase noch nach Ende der Behandlung.

Amprenavir beeinflusste nicht die Fertilität.

Lokale Reaktionen und sensibilisierende Eigenschaften traten in Tierversuchen nicht auf. Lediglich bei Kaninchen wurden leichte Irritationen des Auges beobachtet.

Studien zur Toxizität bei Jungtieren, die ab einem Alter von 4 Tagen behandelt wurden, zeigten sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den mit Amprenavir behandelten Tieren eine hohe Mortalität. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass in Jungtieren die Metabolisierungswege noch nicht voll ausgereift sind, so dass Amprenavir oder andere kritische Bestandteile der Formulierung (z. B. Propylenglycol, PEG 400) nicht metabolisiert oder ausgeschieden werden können. Die Möglichkeit anaphylaktischer Reaktionen auf PEG 400 kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. In klinischen Studien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Amprenavir bei Kindern unter vier Jahren nicht belegt.

Bei trächtigen Mäusen, Ratten und Kaninchen wurden keine schwerwiegenden Wirkungen auf die embryo-foetale Entwicklung beobachtet. Bei einer systemischen Plasmaexposition, die signifikant unter (Kaninchen) oder nicht signifikant höher (Ratten) als die erwartete Exposition unter therapeutischer Dosierung beim Menschen lag, wurden jedoch eine Reihe von geringfügigen Veränderungen einschließlich Thymuselongation und geringfügige Skelettveränderungen beobachtet, die auf eine verzögerte Entwicklung hinweisen. Eine dosisabhängige Zunahme des Plazentagewichts mit möglichem Effekt auf die Plazentafunktion wurde bei Kaninchen und Ratten beobachtet. Es wird daher empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter, die Agenerase einnehmen, zuverlässige Verhütungsmethoden (z. B. Barriere-Methoden) anwenden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselhülle:
Gelatine,
Glycerol,
D-Sorbitol (E420) und Sorbitollösung,
Titandioxid,
rote Tinte zum Bedrucken.

Kapselfüllstoffe:
Tocofersolan (TPGS),
Macrogol 400 (PEG 400),
Propylenglycol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

Das Behältnis fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), die 480 Kapseln enthalten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSSNUMMER

EU/1/00/148/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der erstmaligen Zulassung: 20. Oktober 2000
Datum der letzten Verlängerung: 17. November 2005

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur (EMEA) <http://www.emea.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Agenerase 150 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 150 mg Amprenavir.

Sonstige Bestandteile:

D-Sorbitol (E420)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Oblong, opak, von weißlicher bis cremiger Farbe, mit dem Aufdruck GX CC2 versehen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Agenerase ist in Kombination mit anderen antiretroviroalen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten, Proteasehemmer (PI)-vorbehandelten Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren angezeigt. Für gewöhnlich sollen Agenerase Kapseln zur pharmakokinetischen Boosterung von Amprenavir zusammen mit niedrigen Dosen von Ritonavir verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Der Einsatz von Amprenavir sollte unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 5.1).

Der Vorteil einer Boosterung von Agenerase durch Ritonavir ist bei mit PI nicht vorbehandelten Patienten bisher nicht belegt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt.

Allen Patienten sollte verdeutlicht werden, wie wichtig die vollständige Befolgung des empfohlenen Dosierungsplans ist.

Agenerase wird eingenommen und kann mit und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Für Kinder und Erwachsene, die keine Kapseln schlucken können, steht Agenerase auch als Lösung zum Einnehmen zur Verfügung. Die Bioverfügbarkeit von Amprenavir als Lösung zum Einnehmen ist um 14% geringer als von Amprenavir als Kapsel; daher sind Agenerase Kapseln und Lösung zum Einnehmen auf einer Milligramm pro Milligramm Basis nicht austauschbar (siehe Abschnitt 5.2).

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre (über 50 kg Körpergewicht): Die empfohlene Dosis für Agenerase Kapseln beträgt 600 mg Amprenavir zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviroalen Arzneimitteln.

Wenn Agenerase Kapseln ohne den verstärkenden Zusatz von Ritonavir (Boosterung) angewendet werden, müssen höhere Dosen an Agenerase (1200 mg zweimal täglich) angewendet werden.

Kinder (4 bis 12 Jahre) und Personen mit weniger als 50 kg Körpergewicht: Die empfohlene Dosis für Agenerase Kapseln beträgt 20 mg Amprenavir/kg Körpergewicht zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bis zu einer Tageshöchstdosis von 2400 mg Amprenavir, die nicht überschritten werden sollte (siehe Abschnitt 5.1).

Die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Agenerase in Kombination mit niedrigen Dosen von Ritonavir oder anderen Proteasehemmern wurden bei Kindern nicht untersucht. Daher sollen solche Kombinationen bei Kindern vermieden werden.

Kinder unter 4 Jahren: Agenerase wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 4 Jahren, aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Amprenavir wurden bei Patienten über 65 Jahre nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht für notwendig erachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Amprenavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert. Agenerase Kapseln sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit wurden in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen pharmakokinetische Daten für die Anwendung von Agenerase Kapseln ohne Boosterung durch Ritonavir vor. Basierend auf den pharmakokinetischen Daten sollte die Dosis an Agenerase Kapseln bei erwachsenen Patienten mit mittelschwererer Leberfunktionsstörung auf 450 mg zweimal täglich und bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen auf 300 mg zweimal täglich reduziert werden. Für Kinder mit eingeschränkter Leberfunktion kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anwendung von Amprenavir in Kombination mit Ritonavir wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Es kann keine Dosierungsempfehlung für diese Kombination gegeben werden. Die gleichzeitige Anwendung soll bei Patienten mit schwacher oder leichter Leberfunktionsstörung mit Vorsicht erfolgen, bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist sie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Agenerase darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und außerdem Substrate des Cytochrom P450-Isoenzyms 3A4 (CYP3A4) darstellen. Die gleichzeitige Verabreichung kann zu einer kompetitiven Hemmung der Metabolisierung dieser Arzneimittel führen und möglicherweise schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen wie Herzrhythmusstörungen (z. B. Amiodaron, Bepridil, Chinidin, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozyd), Atemdepression und/oder verlängerte Sedation (z. B. orales Triazolam und orales Midazolam (zu Vorsichtsmaßnahmen bei parenteral verabreichtem Midazolam siehe Abschnitt 4.5)) oder periphere Vasospasmen sowie Ischämie und Ischämie in anderen Geweben, einschließlich zerebrale oder myokardiale Ischämie (z. B. Ergotamin-Derivate).

Agenerase ist in Kombination mit Ritonavir bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert.

Die kombinierte Anwendung von Rifampicin zusammen mit Agenerase und niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Agenerase mit Ritonavir darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und außerdem von der Verstoffwechselung über CYP2D6 abhängig sind, z. B. Flecainid und Propafenon (siehe Abschnitt 4.5).

Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, dürfen aufgrund des Risikos reduzierter Plasmakonzentrationen und einer verminderten therapeutischen Wirkung von Amprenavir während der Einnahme von Amprenavir nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Agenerase oder jede andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Die derzeitige antiretrovirale Therapie einschließlich der Behandlung mit Agenerase verhindert nicht das Risiko einer Übertragung von HIV auf andere durch sexuellen Kontakt oder Kontamination mit Blut. Angemessene Vorsichtsmaßnahmen müssen daher weiterhin angewendet werden.

Auf Basis der derzeitig vorliegenden pharmakokinetischen Daten sollte Amprenavir immer in Kombination mit mindestens zwei anderen antiretroviral Wirkstoffen angewendet werden. Wenn Amprenavir als Monotherapie angewendet wird, treten schnell resistente Viren auf (siehe Abschnitt 5.1). Für gewöhnlich sollen Agenerase Kapseln zusammen mit niedrigen Dosen von Ritonavir und in Kombination mit anderen antiretroviral Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Lebererkrankungen: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amprenavir bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen wurde bisher nicht belegt. Agenerase Kapseln sind in Kombination mit Ritonavir bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Patienten, die an chronischer Hepatitis B oder C leiden und mit einer antiretroviral Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere Lebernebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Für den Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis B oder C lesen Sie bitte die betreffenden Fachinformationen dieser Arzneimittel.

Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis zeigen eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen unter einer antiretroviral Kombinationstherapie und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Bei Anzeichen einer Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Agenerase und Ritonavir mit Fluticasol oder anderen Glukokortikoiden, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer kortikosteroide Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Da die Verstoffwechselung der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Lovastatin und Simvastatin stark von CYP3A4 abhängig ist, wird eine gleichzeitige Verabreichung von Agenerase mit Lovastatin und Simvastatin wegen des erhöhten Risikos von Myopathien einschließlich Rhabdomyolysen nicht empfohlen. Vorsicht ist ebenso bei gleichzeitiger Verabreichung von Agenerase mit Atorvastatin, das in geringerem Ausmaß über CYP3A4 verstoffwechselt wird, geboten. Unter diesen Umständen sollte eine Verringerung der Atorvastatindosis in Betracht gezogen werden. Sollte eine Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor angezeigt sein, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Für einige Arzneimittel, die schwerwiegende oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen verursachen können, wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, trizyklische Antidepressiva und Warfarin (unter Überwachung der International Normalised Ratio), stehen Methoden zur Bestimmung der Wirkstoffkonzentration zur Verfügung. Durch die Überwachung der Wirkstoffspiegel bei gleichzeitiger Anwendung der Präparate kann das Risiko für Nebenwirkungen eingedämmt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Agenerase mit Halofantrin oder (systemisch gegebenem) Lidocain wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) sollte mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten, die diese Arzneimittel gleichzeitig einnehmen, kann Agenerase wegen verringelter Plasmaspiegel von Amprenavir weniger wirksam sein (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen von immunsuppressiv wirkenden Arzneimitteln (Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin) wird bei gleichzeitiger Gabe von Agenerase empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Agenerase mit PDE5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil und Vardenafil) geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Agenerase mit Delavirdin geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Anwendung zusammen mit Agenerase wird eine Verringerung der Dosis von Rifabutin um mindestens 50% wird empfohlen. Bei zusätzlicher Gabe von Ritonavir können weitere Dosisreduktionen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Aufgrund der Möglichkeit metabolischer Wechselwirkungen mit Amprenavir kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva verändert sein, jedoch sind die Informationen nicht ausreichend, um die Art der Wechselwirkungen einzuschätzen zu können. Daher werden für Frauen im gebärfähigen Alter alternative Verhütungsmethoden empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Verabreichung von Amprenavir mit Methadon führt zu einer Abnahme der Methadonkonzentration. Wenn Methadon gleichzeitig mit Amprenavir gegeben wird, sollten die Patienten daher auf Opiatentzugssymptome hin überwacht werden, insbesondere wenn daneben auch noch niedrige Dosen von Ritonavir verabreicht werden. Derzeit kann keine Empfehlung gegeben werden, wie die Amprenavir-Dosis bei gleichzeitiger Verabreichung mit Methadon angepasst werden sollte.

Agenerase Kapseln enthalten Vitamin E (36 IE/50 mg Kapsel), daher wird die zusätzliche Einnahme von Vitamin E nicht empfohlen.

Agenerase Kapseln enthalten außerdem Sorbitol (E420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wegen des möglichen Risikos einer Toxizität aufgrund des hohen Propylenglycolgehalts der Agenerase Lösung zum Einnehmen ist diese Darreichungsform bei Kindern unter einem Alter von vier Jahren kontraindiziert und sollte mit Vorsicht bei bestimmten anderen Patientengruppen angewendet werden. Die Fachinformation von Agenerase Lösung zum Einnehmen sollte eingesehen werden, um alle notwendigen Informationen für eine Verschreibung zu erhalten.

Hautausschläge/Hautreaktionen

Die meisten Patienten mit leichtem oder mittelschwerem Hauthausschlag können die Einnahme von Agenerase fortsetzen. Geeignete Antihistaminika (z. B. Cetirizindihydrochlorid) können den Juckreiz reduzieren und das Abklingen des Hauthausschlages beschleunigen. Agenerase sollte auf Dauer abgesetzt werden, wenn ein Hauthausschlag von systemischen oder allergischen Symptomen begleitet wird oder die Schleimhäute beteiligt sind (siehe Abschnitt 4.8).

Hyperglykämie

Bei Patienten, die eine antiretrovirale Therapie einschließlich Proteasehemmer erhielten, wurde über das Auftreten von Diabetes mellitus, Hyperglykämie oder eine Exazerbation eines bestehenden Diabetes mellitus berichtet. Bei einigen dieser Patienten war die Hyperglykämie schwerwiegend und in einigen Fällen zusätzlich mit einer Ketoazidose verbunden. Viele der Patienten hatten andere Erkrankungen, zu deren Therapie Medikamente erforderlich waren, die mit der Entwicklung eines Diabetes mellitus oder einer Hyperglykämie in Verbindung gebracht werden. Vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen während der Therapie mit Agenerase sollte eine Blutzuckerbestimmung durchgeführt werden.

Lipodystrophie

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Fettumverteilung (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und Proteasehemmern (PI) sowie der Lipoatrophie und nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTI) hergestellt. Ein erhöhtes Risiko für eine Lipodystrophie wurde mit individuellen Faktoren, wie z.B. höherem Alter, und mit Arzneimittel-abhängigen Faktoren, wie eine länger andauernde antiretrovirale Behandlung und den damit verbundenen metabolischen Störungen, assoziiert. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte auf körperliche Anzeichen von Fettumverteilung geachtet werden.

Erhöhungen der Lipidwerte

Die Behandlung mit Amprenavir führte zu Erhöhungen der Triglycerid- und Cholesterinkonzentrationen. Vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen während der Therapie mit Agenerase sollte eine Bestimmung der Triglycerid- und Cholesterinwerte durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Lipidstörungen sollten entsprechend der klinischen Situation behandelt werden.

Hämophilie-Patienten

Bei hämophilen Patienten (Typ A und B), die mit Proteasehemmern behandelt wurden, liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen einschließlich spontaner kutaner Hämatome und Hämarthrosen vor. Bei einigen Patienten war die Gabe von Faktor VIII erforderlich. In über der Hälfte dieser Fälle wurde die Behandlung mit Proteasehemmern fortgesetzt bzw. nach Abbruch wieder aufgenommen. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet, der Wirkmechanismus ist allerdings nicht geklärt. Hämophile Patienten sollten daher auf die Möglichkeit einer Zunahme von Blutungen aufmerksam gemacht werden.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom:

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Osteonekrose:

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Interaktionsstudien wurden mit Amprenavir als alleinigem Proteasehemmer durchgeführt. Wenn Amprenavir und Ritonavir zusammen verabreicht werden, kann das Wechselwirkungsprofil von Ritonavir überwiegen, da Ritonavir der stärkere CYP3A4-Inhibitor ist. Ritonavir hemmt ferner CYP2D6 und induziert CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 und die Glucuronosyl-Transferase. Vor Beginn einer Behandlung mit Agenerase und Ritonavir muss daher die gesamte Fachinformation zu Ritonavir zu Rate gezogen werden.

Amprenavir und Ritonavir werden hauptsächlich in der Leber über CYP3A4 metabolisiert. Daher können Arzneimittel, die entweder auf dem gleichen Weg metabolisiert werden oder die Aktivität von CYP3A4 verändern, die Pharmakokinetik von Amprenavir verändern. Umgekehrt können Amprenavir und Ritonavir in ähnlicher Weise die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln, die über diesen Weg verstoffwechselt werden, beeinflussen.

Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3)

CYP3A4-Substrate mit geringer therapeutischer Breite

Agenerase darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und außerdem Substrate des Cytochrom P450-Isoenzyms 3A4 (CYP3A4) darstellen. Die gleichzeitige Gabe kann zu einer kompetitiven Hemmung der Metabolisierung dieser Wirkstoffe führen, dadurch deren Plasmaspiegel erhöhen und möglicherweise schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen wie Herzrhythmusstörungen (z. B. Amiodaron, Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Pimozyd, Chinidin, Terfenadin) sowie periphere Vasospasmen oder Ischämie (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin).

CYP2D6-Substrate mit geringer therapeutischer Breite

Agenerase mit Ritonavir darf nicht zusammen mit Arzneimitteln gegeben werden, deren Wirkstoffe vorwiegend über CYP2D6 verstoffwechselt werden und für die erhöhte Plasmaspiegel mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen verbunden sind. Zu diesen Wirkstoffen gehören Flecainid und Propafenon.

Rifampicin

Rifampicin ist ein starker CYP3A4-Induktor. Es wurde gezeigt, dass Rifampicin eine 82%-ige Verringerung der AUC von Amprenavir verursacht, die zu einem virologischen Versagen und zu einer Resistenzentwicklung führen kann. Bei dem Versuch, die erniedrigten Plasmaspiegel durch eine Dosiserhöhung anderer Protease-Inhibitoren in Kombination mit Ritonavir auszugleichen, wurden sehr häufig unerwünschte Wirkungen an der Leber beobachtet. Die kombinierte Anwendung von Rifampicin zusammen mit Agenerase und niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Die Serumspiegel von Amprenavir können durch die gleichzeitige Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) erniedrigt werden. Der Grund hierfür liegt in der Induktion metabolisierender Enzyme durch Johanniskraut. Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, dürfen daher nicht mit Agenerase kombiniert werden. Wenn ein Patient bereits Johanniskraut einnimmt, sind die Amprenavirspiegel und, wenn möglich, die Viruslast zu überprüfen und das Johanniskraut abzusetzen. Die Amprenavirspiegel könnten durch das Absetzen von Johanniskraut ansteigen. Es kann sein, dass die Amprenavir-Dosis angepasst werden muss. Die induzierende Wirkung von Johanniskraut kann bis zu mindestens 2 Wochen nach Absetzen anhalten (siehe Abschnitt 4.3).

- Andere Kombinationen

Folgende Daten zu Wechselwirkungen von besonderer Bedeutung liegen für Erwachsene vor.

Antiretrovirale Arzneimittel

- Proteasehemmer (PIs):

Indinavir: Die AUC, die C_{min} und die C_{max} von Indinavir waren um 38%, 27% bzw. 22% erniedrigt, wenn Indinavir zusammen mit Amprenavir verabreicht wurde. Die klinische Relevanz dieser Änderungen ist nicht bekannt. Die AUC, die C_{min} und C_{max} von Amprenavir waren um 33%, 25% bzw. 18% erhöht. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel ist nicht erforderlich, wenn Indinavir zusammen mit Amprenavir verabreicht wird.

Saquinavir: Die AUC und die C_{min} von Saquinavir waren um 19% bzw. 48% erniedrigt und die C_{max} um 21% erhöht, wenn Saquinavir zusammen mit Amprenavir verabreicht wurde. Die klinische Relevanz dieser Änderungen ist nicht bekannt. Die AUC, die C_{min} und die C_{max} von Amprenavir waren um 32%, 14% bzw. 37% erniedrigt. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel ist nicht erforderlich, wenn Saquinavir in Kombination mit Amprenavir angewendet wird.

Nelfinavir: Bei gleichzeitiger Anwendung mit Amprenavir waren die AUC, die C_{min} und die C_{max} von Nelfinavir um 15%, 14% bzw. 12% erhöht. Die C_{max} von Amprenavir war um 14% erniedrigt, während die AUC und die C_{min} um 9% bzw. 189% erhöht waren. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel ist nicht erforderlich, wenn Nelfinavir zusammen mit Amprenavir verabreicht wird (siehe auch Efavirenz unten).

Ritonavir: Im Vergleich zu den nach Dosen von 1200 mg Amprenavir zweimal täglich erreichten Werten waren die Werte für AUC und C_{min} von Amprenavir um 64% bzw. 508% erhöht, für C_{max} dagegen um 30% erniedrigt, wenn Ritonavir (100 mg zweimal täglich) in Kombination mit Amprenavir Kapseln (600 mg zweimal täglich) verabreicht wurde. In klinischen Studien wurden Dosierungen von 600 mg Amprenavir zweimal täglich und Ritonavir 100 mg zweimal täglich angewendet, die die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dieses Behandlungsschemas belegen.

Lopinavir/Ritonavir (Kaletra): In einer offenen pharmakokinetischen Studie waren die AUC, C_{max} und C_{min} von Lopinavir um 38%, 28% bzw. 52% erniedrigt, wenn Amprenavir (750 mg zweimal täglich) in Kombination mit Kaletra (400 mg Lopinavir + 100 mg Ritonavir zweimal täglich) verabreicht wurde. In der gleichen Studie waren die AUC, C_{max} und C_{min} von Amprenavir um 72%, 12% bzw. 483% im Vergleich zur Amprenavir-Standarddosis (1200 mg zweimal täglich) erhöht.

Die C_{min}-Werte von Amprenavir im Plasma, die bei der Kombination von Amprenavir (600 mg zweimal täglich) mit Kaletra (400 mg Lopinavir + 100 mg Ritonavir zweimal täglich) erreicht wurden, sind ungefähr 40 bis 50% niedriger als wenn Amprenavir (600 mg zweimal täglich) in Kombination mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich verabreicht wird. Die zusätzliche Gabe von Ritonavir zu einem Behandlungsschema aus Amprenavir und Kaletra erhöht die C_{min}-Werte von Lopinavir, nicht aber die C_{min}-Werte von Amprenavir. Eine Dosierungsempfehlung für die gleichzeitige Verabreichung von Amprenavir und Kaletra kann nicht gegeben werden, es wird jedoch eine engmaschige Überwachung empfohlen, da die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dieser Kombination nicht bekannt ist.

- **Nukleosidanaloge Reverse Transkriptase-Hemmer (NRTIs):**

Zidovudin: Bei gleichzeitiger Anwendung mit Amprenavir waren AUC und C_{max} von Zidovudin um 31% bzw. 40% erhöht. Die AUC und C_{max} von Amprenavir waren unverändert. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel ist nicht erforderlich, wenn Zidovudin in Kombination mit Amprenavir angewendet wird.

Lamivudin: Die AUC und C_{max} von Lamivudin bzw. Amprenavir waren jeweils unverändert, wenn diese beiden Arzneimittel gleichzeitig verabreicht wurden. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung von Lamivudin und Amprenavir ist nicht erforderlich.

Abacavir: Die AUC, C_{min} und die C_{max} von Abacavir waren unverändert, wenn Abacavir zusammen mit Amprenavir verabreicht wurde. Die AUC, C_{min} und die C_{max} von Amprenavir waren um 29%, 27% bzw. 47% erhöht. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung von Abacavir und Amprenavir ist nicht erforderlich.

Didanosin: Es wurde keine pharmakokinetische Studie zur Anwendung von Agenerase in Kombination mit Didanosin durchgeführt, jedoch wird aufgrund der antaziden Komponente von Didanosin empfohlen, dass die Einnahmen von Didanosin und Agenerase mindestens eine Stunde auseinander liegen (siehe Antazida unten).

- **Nicht-nukleosidanaloge Reverse Transkriptase-Hemmer (NNRTIs):**

Efavirenz: Es hat sich gezeigt, dass Efavirenz bei Erwachsenen die C_{max}, die AUC und die C_{min, ss} von Amprenavir um ca. 40% senkt. Wenn Amprenavir mit Ritonavir kombiniert wird, wird die Wirkung durch die den pharmakokinetischen Verstärkungs(„Booster“)-Effekt des Ritonavirs kompensiert. Deshalb ist bei Gabe von Efavirenz in Kombination mit Amprenavir (600 mg zweimal täglich) und Ritonavir (100 mg zweimal täglich) keine Dosisanpassung erforderlich.

Wenn Efavirenz in Kombination mit Amprenavir und Nelfinavir verabreicht wird, ist ferner für keines der Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.

Die Behandlung mit Efavirenz in Kombination mit Amprenavir und Saquinavir wird nicht empfohlen, da sich die Exposition beider Proteasehemmer erniedrigen würde.

Für die gleichzeitige Verabreichung von Amprenavir mit anderen Proteasehemmern und Efavirenz bei Kindern kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollten derartige Kombinationen vermieden werden.

Nevirapin: Die Wirkung von Nevirapin auf andere Proteasehemmer und vorhandene begrenzte Daten lassen vermuten, dass Nevirapin die Serumkonzentration von Amprenavir möglicherweise senkt.

Delavirdin: Die gleichzeitige Gabe von Amprenavir verringert die AUC, C_{max} und C_{min} von Delavirdin um 61%, 47% und 88%. Die AUC, C_{max} und C_{min} von Amprenavir werden dagegen um 130%, 40% und 125% erhöht.

Für die gleichzeitige Anwendung von Amprenavir und Delavirdin kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Falls diese Arzneimittel gleichzeitig verwendet werden sollten, ist Vorsicht geboten, da Delavirdin wegen der verringerten beziehungsweise möglicherweise subtherapeutischen Plasmaspiegel weniger wirksam sein könnte.

Für die gleichzeitige Anwendung von Amprenavir und niedrigen Dosen Ritonavir zusammen mit Delavirdin kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Wenn diese Arzneimittel zusammen angewendet werden, ist Vorsicht geboten; eine gründliche klinische und virologische Überwachung soll vorgenommen werden, da eine genaue Vorhersage der Wirkung der Kombination von Amprenavir und Ritonavir auf Delavirdin schwierig ist.

Antibiotika / Antimykotika:

Rifabutin: Die gleichzeitige Gabe von Amprenavir und Rifabutin führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentration (AUC) von Rifabutin um 193% und damit zu einem Anstieg der mit Rifabutin verbundenen Nebenwirkungen. Der Anstieg der Rifabutin-Plasmakonzentration ist wahrscheinlich auf die Hemmung der Rifabutin-Metabolisierung über CYP3A4 durch Amprenavir zurückzuführen. Wenn es aus klinischen Gründen erforderlich ist, Rifabutin zusammen mit Agenerase zu verabreichen, wird zu einer Reduzierung der Dosierung von Rifabutin auf mindestens die Hälfte der empfohlenen Dosis geraten, obwohl hierzu keine klinischen Daten vorliegen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir kann eine stärkere Erhöhung der Rifabutin-Spiegel auftreten.

Clarithromycin: Die AUC und die C_{min} von Clarithromycin waren unverändert und die C_{max} um 10% erniedrigt, wenn Clarithromycin mit Amprenavir verabreicht wurde. Die AUC, die C_{min} und die C_{max} von Amprenavir waren um 18%, 39% bzw. 15% erhöht. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel ist nicht erforderlich, wenn Clarithromycin in Kombination mit Amprenavir verabreicht wird. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir kann eine stärkere Erhöhung der Clarithromycin-Spiegel auftreten.

Erythromycin: Pharmakokinetische Studien mit Agenerase in Kombination mit Erythromycin wurden nicht durchgeführt, jedoch könnten die Plasmaspiegel beider Arzneimittel im Fall der gleichzeitigen Verabreichung erhöht sein.

Ketoconazol/Itraconazol: Die AUC und C_{max} von Ketoconazol waren um 44% bzw. 19% erhöht, wenn Ketoconazol gleichzeitig mit Amprenavir allein verabreicht wurde. Es ist zu erwarten, dass die Itraconazol-Spiegel im gleichen Ausmaß ansteigen. Die AUC von Amprenavir war um 31% erhöht und die C_{max} um 16% erniedrigt. Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel notwendig, wenn entweder Ketoconazol oder Itraconazol gleichzeitig mit Amprenavir verabreicht wird. Die gleichzeitige Anwendung von zweimal täglich 700 mg Fosamprenavir und 100 mg Ritonavir mit 200 mg Ketoconazol einmal täglich führte zu einer Erhöhung der C_{max} von Ketoconazol im Plasma um 25% und der AUC(0- τ) auf das 2,69fache im Vergleich zu dem Wert, der nach 200 mg Ketoconazol einmal täglich ohne gleichzeitige Anwendung von Fosamprenavir mit Ritonavir beobachtet wurde. Die Werte für C_{max}, AUC und C_{min} von Amprenavir waren unverändert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Agenerase mit Ritonavir werden hohe Dosen (>200 mg/Tag) von Ketoconazol oder Itraconazol nicht empfohlen.

Andere mögliche Wechselwirkungen

Andere Arzneimittel, die unten aufgeführt werden, darunter auch Substrate, Hemmer oder Induktoren von CYP3A4, können, wenn sie gemeinsam mit Agenerase angewendet werden, möglicherweise zu Wechselwirkungen führen. Die klinische Signifikanz dieser möglichen Wechselwirkungen ist unbekannt und wurde nicht untersucht. Die Patienten sollten daher auf toxische Reaktionen, die mit diesen Arzneimitteln verbunden sind, überwacht werden, wenn sie in Kombination mit Agenerase angewendet werden.

Antazida: Basierend auf den Daten anderer Proteasehemmer ist es ratsam, dass Antazida nicht zur gleichen Zeit wie Agenerase eingenommen werden, da es zu Resorptionsstörungen kommen kann. Es wird empfohlen, dass zwischen der Einnahme von Agenerase und eines Antazidums ein Zeitraum von mindestens einer Stunde liegt.

Antikonvulsiva: Die gleichzeitige Anwendung von Antikonvulsiva, die als Enzyminduktoren bekannt sind (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin), mit Amprenavir kann zu einer Erniedrigung der Plasmaspiegel von Amprenavir führen. Bei der Anwendung derartiger Kombinationen ist Vorsicht geboten, eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Calciumkanalblocker: Die Serum-Konzentrationen von Calciumkanalblockern wie Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin und Verapamil können durch Amprenavir erhöht werden, wodurch möglicherweise die Aktivität und Toxizität dieser Arzneimittel erhöht wird.

Arzneimittel zur Behandlung von Erektionsstörungen: Basierend auf den Daten zu anderen Proteasehemmern ist bei der Verordnung von PDE5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil und Vardenafil) für Patienten, die Agenerase erhalten, Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Einnahme mit Agenerase kann deren Plasmakonzentrationen beträchtlich erhöhen und mit PDE5-Inhibitoren in Verbindung stehende Nebenwirkungen einschließlich Hypotension, Sehstörungen und Priapismus führen (siehe Abschnitt 4.4) verstärken.

Fluticasonpropionat (Wechselwirkung mit Ritonavir): In einer klinischen Studie, in der Ritonavir 100 mg Kapseln zweimal täglich zusammen mit 50 µg Fluticasonpropionat intranasal (4-mal täglich) über 7 Tage an Probanden gegeben wurden, stiegen die Fluticasonpropionat-Plasmaspiegel signifikant an, während das endogene Kortisol um ungefähr 86% absank (90%-Konfidenzintervall 82 bis 89%). Stärkere Effekte sind nach Inhalation von Fluticasonpropionat zu erwarten. Systemische kortikosteroide Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion wurden bei Patienten berichtet, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal verabreichtem Fluticasonpropionat erhalten hatten; diese könnten auch bei anderen Kortikosteroiden, die über P450 3A verstoffwechselt werden (z. B. Budenosid), auftreten. Infolgedessen wird die gleichzeitige Gabe von Agenerase mit Ritonavir zusammen mit diesen Glukokortikoiden nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer kortikosteroider Wirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Reduktion der Glukokortikoid-Dosis sollte zusammen mit einer engmaschigen Überwachung auf lokale und systemische Wirkungen oder einem Wechsel auf ein Glukokortikoid, das kein Substrat von CYP3A4 darstellt (z. B. Beclometason), in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus muss im Falle eines Absetzens der Glukokortikoide die schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden. Die Wirkung einer hohen systemischen Fluticason-Exposition auf die Plasmaspiegel von Ritonavir ist bisher nicht bekannt.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe: Bei HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffen wie Lovastatin und Simvastatin, deren Verstoffwechselung stark von CYP3A4 abhängig ist, sind ausgeprägte Erhöhungen der Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Verabreichung von Agenerase zu erwarten. Da Plasmaspiegelerhöhungen dieser HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe zu Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse führen können, wird die kombinierte Anwendung dieser Arzneimittel mit Amprenavir nicht empfohlen. Die Verstoffwechselung von Atorvastatin ist weniger von CYP3A4 abhängig. Bei Anwendung zusammen mit Agenerase sollte die niedrigste mögliche Dosis an

Atorvastatin gegeben werden. Die Verstoffwechselung von Pravastatin und Fluvastatin ist nicht von CYP3A4 abhängig, daher sind keine Wechselwirkungen mit Proteasehemmern zu erwarten. Sollte eine Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoff angezeigt sein, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen.

Immunsuppressiva: Es wird eine häufigere Überwachung der therapeutischen Konzentrationen bis zur Stabilisierung der Spiegel empfohlen, da die Plasmakonzentrationen von Cyclosporin, Rapamycin und Tacrolimus bei gleichzeitiger Gabe von Amprenavir erhöht sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Midazolam: Midazolam wird weitgehend durch CYP3A4 verstoffwechselt. Die gemeinsame Anwendung mit Agenerase mit oder ohne Ritonavir kann einen beträchtlichen Anstieg der Konzentrationen dieses Benzodiazepins verursachen. Es wurde keine Interaktionsstudie zur gleichzeitigen Anwendung von Agenerase mit Benzodiazepinen durchgeführt. Auf Basis der Daten zu anderen CYP3A4-Inhibitoren werden nach oraler Gabe von Midazolam signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Midazolam erwartet. Daher darf Agenerase nicht zusammen mit oral eingenommenem Midazolam angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3), während bei gleichzeitiger Anwendung von Agenerase mit parenteralem Midazolam Vorsicht geboten ist. Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen Anstieg der Plasmaspiegel von Midazolam um das 3- bis 4-Fache hin. Die gemeinsame Anwendung von Agenerase mit ohne Ritonavir mit parenteralem Midazolam sollte nur auf einer Intensivstation (ICU) oder einer ähnlichen Einrichtung, in der eine engmaschige klinische Überwachung und angemessene medizinische Maßnahmen im Falle des Auftretens von Atemdepression und/oder verlängerter Sedation sichergestellt werden können, erfolgen. Eine Dosisanpassung von Midazolam muss in Betracht gezogen werden, besonders wenn mehr als eine Dosis von Midazolam gegeben wird.

Methadon und Opiatderivate: Die gleichzeitige Verabreichung von Methadon und Amprenavir führte zu einer Abnahme der C_{max} und der AUC des aktiven Methadon-Enantiomers (R-Enantiomer) um 25% bzw. 13%, während die C_{max} , die AUC und die C_{min} des inaktiven Methadon-Enantiomers (S-Enantiomer) um 48%, 40% bzw. 23% erniedrigt wurden. Wenn Methadon zusammen mit Amprenavir verabreicht wird, sollten die Patienten daher auf Opiatentzugssymptome hin überwacht werden, insbesondere wenn daneben auch noch niedrige Dosen von Ritonavir verabreicht werden.

Im historischen Vergleich mit einer Kontrollgruppe aus einer früheren Studie führte die gleichzeitige Verabreichung von Methadon und Amprenavir zu einer 30%- 27%- bzw. 25%igen Abnahme der AUC, der C_{max} bzw. der C_{min} von Amprenavir im Serum. Wegen der per se geringen Verlässlichkeit von historischen Vergleichen kann derzeit keine Empfehlung gegeben werden, wie die Amprenavir-Dosis anzupassen ist, wenn Amprenavir gleichzeitig mit Methadon verabreicht wird.

Orale Antikoagulanzien: Bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin oder anderen oralen Antikoagulanzien zusammen mit Agenerase wird eine verstärkte Kontrolle der INR (International Normalised Ratio) wegen der Möglichkeit einer Abschwächung oder Verstärkung der antithrombotischen Wirkung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Steroide: Östrogene und Gestagene können Wechselwirkungen mit Amprenavir zeigen. Die vorliegenden Informationen sind jedoch unzureichend, um die Art der Wechselwirkung zu bestimmen. Die gleichzeitige Verabreichung von Ortho-Novum 1/35 (0,035 mg Ethinylestradiol plus 1,0 mg Norethindron) führte zu einer Abnahme der AUC und C_{min} von Amprenavir um 22% bzw. 20%, während die C_{max} unverändert blieb. Die C_{min} von Ethinylestradiol war um 32% erhöht, während die AUC und die C_{min} von Norethindron um 18% bzw. 45% zunahmen. Für Frauen im gebärfähigen Alter wird daher empfohlen, andere Methoden zur Empfängnisverhütung einzusetzen. Die Wirkung einer zusätzlichen Verabreichung von Ritonavir auf hormonelle Kontrazeptiva ist nicht voraussagbar, daher werden ebenso alternative Methoden zur Empfängnisverhütung empfohlen.

Trizyklische Antidepressiva: Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva (zum Beispiel Desipramin und Nortryptilin) wird bei gleichzeitiger Gabe von Agenerase empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Paroxetin: Die Plasmakonzentrationen von Paroxetin können bei gleichzeitiger Anwendung von Amprenavir und Ritonavir signifikant erniedrigt werden. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist noch nicht geklärt. Basierend auf einem historischen Vergleich zeigt sich keine Änderung der Pharmakokinetik von Amprenavir durch Paroxetin. Deshalb wird bei gleichzeitiger Anwendung von Paroxetin mit Agenerase und Ritonavir empfohlen, die Dosis von Paroxetin schrittweise anhand der klinischen Bewertung des antidepressiven Ansprechens zu steigern. Zusätzlich sollten Patienten, die stabil auf Paroxetin eingestellt sind und die eine Behandlung mit Agenerase und Ritonavir beginnen, auf das antidepressive Ansprechen hin überwacht werden.

Andere Arzneimittel: Die Plasmakonzentrationen anderer Arzneimittel können durch Amprenavir erhöht werden. Dazu gehören Arzneimittel wie Clozapin, Cimetidin, Dapson und Loratadin. Einige Stoffe (z. B. (systemisch gegebenes) Lidocain und Halofantrin) können bei gleichzeitiger Anwendung von Agenerase schwere Nebenwirkungen verursachen. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Amprenavir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Dieses Arzneimittel darf während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Abwägung des möglichen Nutzens für die Mutter im Vergleich zu den möglichen Risiken für den Fötus angewendet werden.

Stillzeit: In der Milch laktierender Ratten wurden Amprenavir-verwandte Stoffe nachgewiesen, es ist jedoch nicht bekannt, ob Amprenavir bei Menschen in die Muttermilch übergeht. Eine Reproduktionsstudie an trächtigen Ratten, denen von der Einnistung in den Uterus bis zum Ende der Stillzeit Amprenavir verabreicht wurde, zeigte während der Stillzeit eine verminderte Zunahme des Körpergewichts bei der Nachkommenschaft. Die bei diesem Befund erhobene systemische Exposition ähnelte der Exposition beim Menschen nach Verabreichung der empfohlenen Tagesdosis. Die weitere Entwicklung der Nachkommenschaft einschließlich Fertilität und Reproduktionsfähigkeit wurde durch die Verabreichung von Amprenavir an das Muttertier nicht beeinträchtigt.

Es wird daher empfohlen, dass Mütter, die mit Agenerase behandelt werden, ihre Kinder nicht stillen. Außerdem wird generell empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder nicht stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die Unbedenklichkeit von Agenerase wurde bei Erwachsenen und bei Kindern ab 4 Jahren in kontrollierten klinischen Studien in Kombination mit verschiedenen anderen antiretroviralen Arzneimitteln untersucht. Unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise in Zusammenhang mit der Anwendung von Agenerase stehen, waren gastrointestinale Symptome, Hautausschläge und orale/periorale Parästhesie. Die meisten mit der Agenerase-Behandlung verbundenen Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig ausgeprägt, traten früh auf und führten selten zum Behandlungsabbruch. Bei vielen dieser Ereignisse ist nicht geklärt, ob sie in Zusammenhang mit der Einnahme von Agenerase oder einem anderen gleichzeitig zur HIV-Behandlung angewandten Arzneimittel stehen, oder ob sie eine Folge der Grunderkrankung sind.

Das Sicherheitsprofil bei Kindern ähnelt dem, das man bei Erwachsenen beobachtet hat.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach dem MedDRA-System in Organsysteme sowie nach Häufigkeiten eingeteilt. Die Häufigkeitskategorien wurden wie folgt definiert:

Sehr häufig	≥1/10
Häufig	≥1/100 bis <1/10
Gelegentlich	≥1/1.000 bis <1/100
Selten	≥1/10.000 bis <1/1.000

Die Häufigkeit der unten genannten Nebenwirkungen wurde auf Basis von Studien und nach Markteinführung gewonnenen Daten ermittelt.

Die meisten der unten genannten Nebenwirkungen stammen aus zwei klinischen Studien (PROAB3001, PROAB3006), in denen mit Proteasehemmern nicht vorbehandelte Patienten 1200 mg Agenerator zweimal täglich erhielten. Ereignisse (Grad 2 bis 4), die von den Prüfärzten als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend gewertet wurden und bei mehr als 1% der Patienten auftraten, als auch unter der Behandlung auftretende Laborveränderungen (Grad 3 bis 4) sind aufgeführt. Es sei darauf hingewiesen, dass die Häufigkeiten in den Vergleichsgruppen nicht berücksichtigt wurden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig:	Hypercholesterinämie.
Häufig:	Hypertriglyceridämie, erhöhte Amylase-Werte, abnormale Fettumverteilung, Anorexie.
Gelegentlich:	Hyperglykämie.

Hypertriglyceridämie, erhöhte Amylase-Werte und Hyperglykämie (Grad 3 bis 4) traten vor allem bei Patienten auf, die schon vor Behandlungsbeginn abnormale Laborwerte hatten.

Die beobachteten Erhöhungen der Cholesterinwerte entsprachen etwa Grad 3 bis 4.

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten assoziiert, einschließlich eines Verlustes von peripherem und fazialem Unterhautfettgewebe, vermehrtem intraabdominellen und viszeralen Fettgewebe, Hypertrophie der Brüste und dorsozervikaler Fettansammlung (Stiernacken).

Anzeichen für eine abnormale Fettumverteilung unter Amprenavir waren in der Studie PROAB3001 selten. Unter 113 antiretroviral nicht vorbehandelten Personen, die mit Amprenavir in Kombination mit Lamivudin/Zidovudin über eine mittlere Dauer von 36 Wochen behandelt worden waren, wurde nur ein Fall (Stiernacken) (< 1%) beobachtet. In der Studie PROAB 3006 traten bei 245 NRTI-vorbehandelten Patienten unter Amprenavir 7 Fälle (3%) im Vergleich zu 27 Fällen (11%) bei 241 Patienten unter Indinavir auf, in Kombination mit verschiedenen NRTIs über eine mittlere Dauer von 56 Wochen ($p < 0,001$).

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit Stoffwechselanomalien assoziiert, wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie (siehe Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig:	Affektive Störungen, depressive Störungen.
---------	--

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen.
Häufig: Orale/periorale Parästhesie, Tremor, Schlafstörungen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Durchfall, Übelkeit, Blähungen, Erbrechen.
Häufig: Unterleibsschmerzen, Unwohlsein (abdominal), dyspeptische Symptome, weiche Stühle.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhte Transaminasewerte.
Gelegentlich: Hyperbilirubinämie.

Über erhöhte Transaminasewerte und Hyperbilirubinämie (Grad 3 bis 4) wurde vor allem bei den Patienten, die schon vor Behandlungsbeginn abnorme Laborwerte hatten, berichtet. Fast alle Personen mit abnorm veränderten Leberwerten waren zusätzlich mit dem Hepatitis-B- oder -C-Virus infiziert.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Hauausschlag.
Gelegentlich: Angioödem (Quincke-Ödem).
Selten: Stevens-Johnson-Syndrom.

Hauausschläge waren normalerweise leicht bis mäßig ausgeprägt, erythematöser oder makulopapulöser Natur, mit oder ohne Juckreiz und traten in der Regel während der zweiten Behandlungswöche auf und verschwanden spontan innerhalb von zwei Wochen, ohne dass die Behandlung mit Amprenavir abgebrochen werden musste. Über Hauausschläge wurde häufiger bei Patienten berichtet, die mit Amprenavir in Kombination mit Efavirenz behandelt wurden. Es traten auch schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktionen bei Patienten auf, die mit Amprenavir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Über erhöhte Kreatininphosphokinasewerte (CPK), Myalgie, Myositis und selten Rhabdomyolyse wurde unter Proteasehemmer-Behandlung berichtet, vor allem in Kombination mit Nukleosidanalogika.

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Müdigkeit.

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Bei mit PI vorbehandelten Patienten, die 600 mg Agenerase zweimal täglich zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg zweimal täglich) erhielten, waren Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen (Grad 2 bis 4) und Laborveränderungen (Grad 3 und 4) denen, die unter alleiniger Agenerase-Behandlung beobachtet wurden, vergleichbar; eine Ausnahme bildeten Erhöhungen der

Triglycerid- und CPK-Werte, die bei Patienten, die Agenerase zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir erhielten, sehr häufig auftraten.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Daten zur Überdosierung von Agenerase vor. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Intoxikation (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten, wenn erforderlich, sind notwendige unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Da Amprenavir weitgehend an Plasma-Proteine gebunden wird, ist eine Elimination von Amprenavir aus dem Blut per Dialyse wahrscheinlich nicht möglich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Proteasehemmer, ATC-Code: J05A E05

Wirkmechanismus

Amprenavir ist ein kompetitiver Hemmer der HIV-1-Protease. Amprenavir bindet an das aktive Zentrum der HIV-1-Protease und verhindert dadurch die Prozessierung viraler gag- und gag-pol-Polyproteinvorstufen mit der Folge einer Bildung unreifer, nicht infektiöser Viruspartikel. Die *in vitro* beobachtete antivirale Aktivität von Fosamprenavir beruht auf der Anwesenheit von Spuren an Amprenavir.

Antiretrovirale Aktivität *in vitro*

Die antivirale Aktivität von Amprenavir *in vitro* gegen HIV-1 IIIB wurde sowohl an akut und chronisch infizierten lymphoblastischen Zelllinien (MT-4, CEM-CCRF, H9) wie auch peripheren Blutzellen untersucht. Die 50%ige Hemmkonzentration (IC_{50}) von Amprenavir liegt im Bereich von 0,012 bis 0,08 μM bei akut infizierten Zellen und beträgt 0,41 μM bei chronisch infizierten Zellen (1 μM = 0,50 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Der Zusammenhang zwischen der Aktivität von Amprenavir gegen HIV-1 *in vitro* und der Hemmung der HIV-1-Replikation beim Menschen ist noch nicht definiert.

Resistenz

In vitro

HIV-1-Isolate mit einer verringerten Empfindlichkeit auf Amprenavir wurden in seriellen Passagen *in vitro* selektiert. Die verringerte Empfindlichkeit auf Amprenavir war mit einem Virus, das I50V-, I84V-, V32I+I47V- oder I54M-Mutationen entwickelte, assoziiert.

In vivo

- a) Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten oder mit Proteasehemmern nicht vorbehandelte Patienten

(Hinweis: Agenerase ist nicht zugelassen für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten oder mit Proteasehemmern nicht vorbehandelte Patienten).

Während der Amprenavir/Fosamprenavir Entwicklungsprogramme wurden verschiedene Behandlungsschemas mit und ohne einer zusätzlichen Gabe von Ritonavir bewertet. Die Auswertung der Proben der Patienten, bei denen ein virologisches Versagen auftrat, ergab vier Hauptresistenzpfade: V32I+I47V, I50V, I54L/M und I84V. Zusätzlich beobachtete Mutationen, die zur Resistenz beitragen könnten, waren: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V und I93L.

Bei der Behandlung antiretroviral nicht vorbehandelter Patienten mit den derzeit zugelassenen Fosamprenavir/Ritonavir-Dosierungen wurden - wie bei anderen Ritonavir geboosterten Behandlungsschemas mit Proteaseinhibitoren - die beschriebenen Mutationen nur selten beobachtet. Bei sechzehn von 434 antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten, die 700mg Fosamprenavir mit 100mg Ritonavir zweimal täglich in der Studie ESS100732 erhalten haben, trat ein virologisches Versagen bis Woche 48 auf, wobei 14 Isolate genotypisch untersucht werden konnten. Drei von 14 Isolaten hatten Protease Resistenz-Mutationen. Eine Resistenz-Mutation wurde in jedem der 3 Isolate beobachtet: K20K/R, I54I/L bzw. I93I/L.

Eine genotypische Analyse der Isolate von 13 von 14 Kindern, bei denen ein virologisches Versagen innerhalb der 59 eingeschlossenen, mit Proteasehemmern nicht vorbehandelten Patienten auftrat, zeigte Resistenzmuster, die ähnlich denen bei Erwachsenen waren.

b) Mit Proteasehemmern vorbehandelte Patienten

Amprenavir

In der Studie PRO30017 (600 mg Amprenavir / 100mg Ritonavir zweimal täglich in den Teilstudien A und B mit je 80 bzw. 37 Patienten) an mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten traten bei Patienten mit virologischem Versagen die folgenden Proteasehemmer-Mutationen auf: 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 und I93L/M.

Fosamprenavir

In der Studie APV30003 und ihrer Verlängerung APV30005 (700 mg Fosamprenavir / 100 mg Ritonavir zweimal täglich: n=107) an mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten traten bei Patienten mit virologischem Versagen über 96 Wochen, die folgenden Proteasehemmer-Mutationen auf: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V und L90M.

In den pädiatrischen Studien APV20003 und APV29005 wurden 67 mit Proteasehemmern vorbehandelte Patienten mit Fosamprenavir / Ritonavir behandelt. Bei neun Patienten von 22 Patienten mit virologischem Versagen waren in der genotypisierten Analyse Therapie-assoziierte Protease-Mutationen nachweisbar. Die Resistenzmuster ähnelten denen bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Erwachsenen, die mit Fosamprenavir / Ritonavir behandelt wurden.

Auf genotypischer Resistenztestung basierende Analysen

Genotypische Interpretationssysteme können zur Abschätzung der Aktivität von Amprenavir / Ritonavir oder Fosamprenavir / Ritonavir bei Patienten mit Proteasehemmer-resistenten Isolaten angewendet werden. Der derzeitige (Juli 2006) ANRS-AC-11-Algorithmus für Fosamprenavir / Ritonavir definiert Resistenz als das Vorhandensein der Mutationen V32I+I47A/V, oder I50V, oder mindestens 4 der folgenden Mutationen L10F/I, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V und L90M in Verbindung mit einer gesteigerten phänotypischen Resistenz auf Fosamprenavir mit Ritonavir sowie einer verringerten Wahrscheinlichkeit eines virologischen Ansprechens (Resistenz). Die Schlussfolgerungen hinsichtlich der Relevanz bestimmter Mutationen oder Mutationsmuster können Änderungen durch zusätzliche Daten unterliegen, und es wird empfohlen, immer die aktuellen Interpretationssysteme zur Analyse der Ergebnisse von Resistenztests heranzuziehen.

Auf phänotypischer Resistenztestung basierende Analysen

Klinisch validierte phänotypische Interpretationssysteme können in Verbindung mit den genotypischen Daten zur Abschätzung der Aktivität von Amprenavir / Ritonavir oder Fosamprenavir / Ritonavir bei Patienten mit Proteasehemmer-resistenten Isolaten angewendet werden. Firmen, die diagnostische Resistenztests vertreiben, haben klinisch-phänotypische Cut-offs (Trennpunkte) für FPV/RTV entwickelt, die zur Interpretation von Ergebnissen eines Resistenztests angewendet werden können.

Kreuzresistenz

HIV-1-Isolate mit einer verringerten Empfindlichkeit gegen Amprenavir wurden während serieller Passagen in *In-vitro*-Experimenten selektiert. Eine verringerte Empfindlichkeit gegen Amprenavir wurde mit Viren, die I50V-, I84V-, V32I+I47V- oder I54M-Mutationen entwickelt hatten, in Verbindung gebracht. Jedes dieser vier mit einer verringerten Empfindlichkeit gegen Amprenavir assoziierten genetischen Muster erzeugt eine gewisse Kreuzresistenz gegen Ritonavir, die Empfindlichkeit gegen Indinavir, Nelfinavir und Saquinavir bleibt aber generell erhalten. Es gibt derzeit Daten zur Kreuzresistenz zwischen Amprenavir und anderen Proteasehemmern für alle 4 Fosamprenavir Resistenzpfade, entweder allein oder in Kombination mit anderen Mutationen. Auf Basis von fünfundzwanzig antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten, bei denen ein Fosamprenavir-haltiges Schema versagte (einer davon wies eine Resistenz gegen Lopinavir und Saquinavir zu Behandlungsbeginn auf und ein anderer gegen Tipranavir), scheinen die mit Amprenavir assoziierten Resistenzpfade eine begrenzte Kreuzresistenz gegen Atazanavir/Ritonavir (drei von 25 Isolaten), Darunavir/Ritonavir (vier von 25 Isolaten), Indinavir/Ritonavir (einer von 25 Isolaten), Lopinavir/Ritonavir (drei von 24 Isolaten), Saquinavir (drei von 24 Isolaten) und Tipranavir/Ritonavir (vier von 24 Isolaten) hervorzurufen. Umgekehrt behält Amprenavir seine Aktivität gegen einige andere Proteasehemmer-resistente Isolate bei; der Erhalt dieser Aktivität scheint von der Zahl und vom Typ der Resistenz-Mutationen in den Isolaten abhängig zu sein.

Die Anzahl der Schlüsselmutationen für eine PI-Resistenz steigt deutlich, je länger eine versagende Therapie mit einem Proteasehemmer fortgeführt wird. Der frühzeitige Abbruch einer versagenden Therapie wird empfohlen, um die Anhäufung einer Vielzahl von Mutationen in Grenzen zu halten, die sich auf die nachfolgende Behandlung nachteilig auswirken kann.

Die Entwicklung einer Kreuzresistenz zwischen Amprenavir und Reverse-Transkriptase-Hemmern ist unwahrscheinlich, da die enzymatischen Angriffspunkte unterschiedlich sind.

Agenerase wird wegen des schnellen Auftretens resistenter Viren nicht zur Anwendung als Monotherapie empfohlen.

Klinische Erfahrungen:

Mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelte Erwachsene, „geboosterte“ Agenerase-Kapseln

Der Beleg der Wirksamkeit von Agenerase in Kombination mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich beruht auf der Studie PRO30017, einer randomisierten offenen Studie, in der mit PI vorbehandelte Erwachsene nach virologischem Versagen (Viruslast ≥ 1000 Kopien/ml) entweder Agenerase (600 mg zweimal täglich) zusammen mit Ritonavir (100 mg zweimal täglich) und Nukleosidanalog (NRTI) oder eine Standardtherapie (standard of care, SOC) mit einem PI, vorwiegend mit niedrigdosiertem Ritonavir „geboostert“, erhielten.

Einhundertdreißig (n=163) Patienten mit nachgewiesener Virus-Empfindlichkeit gegenüber Agenerase, mindestens einem anderen PI und mindestens einem NRTI wurden in die Teilstudie A von PRO30017 eingeschlossen. Die primäre Analyse stellte die Nicht-Unterlegenheit von APV/Ritonavir im Vergleich zur SOC-PI-Gruppe im Hinblick auf die Zeit-adjustierte Durchschnittsveränderung vom Ausgangswert (AAUCMB) in der Viruslast (HIV-1-RNA) im Plasma nach 16 Wochen fest, bei einer Nicht-Unterlegenheitsschwelle von 0,4 log₁₀ Kopien/ml.

Ergebnisse in Woche 16

	Amprenavir / Ritonavir (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV (20%)	Behandlungsdifferenz
<i>Kenndaten zu Beginn der Behandlung</i>			
Mediane HIV-1 RNA (log ₁₀ Kopien/ml) (Wertebereich)	4,11 (2.51–5.97)	4,10 (2.34–6.07)	
Mediane CD4-Zahl (Zellen/ml) (Wertebereich)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Zahl der vorher eingenommenen PIs [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Mediane Zahl der primären PI-Mutationen ¹	1,0 (Wertebereich 0-2)	1,0 (Wertebereich 0-2)	
Zahl der vorher eingenommenen NRTIs [n (%)]			
49 (61)	40 (48)		
≥ 4			
<i>Ergebnisse^a</i>			
Mittlere AAUCMB - Plasma-HIV-1-RNA (log ₁₀ Kopien/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c
Plasma-HIV-1-RNA unter 400 Kopien/ml (%)	66	70	6 (-21, 9) ^c

^a Intent-To-Treat (exponierte)-Population: Beobachtungsanalyse

^b Mittlerer stratifizierter Unterschied

^c 95% Konfidenzintervall

¹ Primäre Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Originalanalalyse in 2002 nach dem IAS der USA definiert: D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Stark vorbehandelte Kinder, „ungeboostertes“ Agenerase

Der Beleg der Wirksamkeit von ungeboostertem Agenerase basiert auf zwei unkontrollierten Studien mit insgesamt 288 HIV-infizierten Kindern im Alter von 2 bis 18 Jahren, von denen 152 mit PI vorbehandelt waren. In den Studien wurde Agenerase Lösung zum Einnehmen und Kapseln in Dosierungen von 15 mg/kg dreimal täglich, 20 mg/kg dreimal täglich, 20 mg/kg zweimal täglich und 22,5 mg/kg zweimal täglich untersucht, wobei die Mehrzahl der Patienten 20 mg/kg zweimal täglich erhielt. Kinder von 13 Jahren aufwärts mit einem Gewicht von mindestens 50 kg erhielten 1200 mg Agenerase zweimal täglich. Es wurde kein niedrig dosiertes Ritonavir gleichzeitig gegeben; die Mehrheit der mit PI vorbehandelten Patienten hatte vorher mindestens einen (78%) oder zwei (42%) der zusammen mit Agenerase verabreichten NRTIs erhalten. Nach 48 Wochen hatten ungefähr 25% der in der Studie eingeschlossenen Patienten eine Plasma-HIV-1-RNA-Konzentration <10.000 Kopien/ml und 9% <400 Kopien/ml bei einer medianen Zunahme der CD4-Zellzahl von 26 Zellen/mm³ (n=74) gegenüber dem Ausgangswert.

Basierend auf diesen Daten sollte bei der Therapieoptimierung bei mit PI vorbehandelten Kindern der zu erwartende Nutzen von „ungeboostertem“ Agenerase in Betracht gezogen werden.

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit von „geboostertem“ Agenerase bei Kindern vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Nach oraler Verabreichung wird Amprenavir schnell und gut resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit ist mangels einer akzeptablen intravenösen Formulierung zur Anwendung beim Menschen unbekannt. Ca. 90% einer oral verabreichten, radioaktiv-markierten Amprenavir-Dosis wurden überwiegend in Form von Amprenavir-Metaboliten im Urin und den Faeces wiedergefunden. Nach oraler Verabreichung beträgt die mittlere Dauer (t_{max}) bis zur maximalen Serum-Konzentration von Amprenavir ungefähr 1 bis 2 Stunden für die Kapsel und ungefähr 0,5 bis 1 Stunde für die Lösung. Ein zweiter Peak wird nach zehn bis zwölf Stunden beobachtet, was entweder durch eine verzögerte Resorption oder enterohepatische Rezirkulation bedingt ist.

Bei therapeutischer Dosierung (1200 mg Amprenavir zweimal täglich) beträgt die durchschnittliche Höchstkonzentration im Steady-State ($C_{max, ss}$) von Amprenavir Kapseln ca. 5,36 µg/ml (0,92-9,81) und die minimale Konzentration im Steady-State ($C_{min, ss}$) 0,28 µg/ml (0,12-0,51). Die durchschnittliche AUC über ein Dosierungsintervall von 12 Stunden beträgt 18,46 µg.h/ml (3,02-32,95). Die 50 mg und 150 mg Weichkapseln haben Bioäquivalenz gezeigt. Die Bioverfügbarkeit der Lösung zum Einnehmen ist bei gleicher Dosierung geringer als die der Kapseln und weist eine AUC und C_{max} auf, die um 14% bzw. 19% erniedrigt sind (siehe Abschnitt 4.2).

Im Vergleich zu den nach Verabreichung von 1200 mg Amprenavir zweimal täglich erzielten Werten waren die Werte für AUC und C_{min} von Amprenavir um 64% bzw. 508% erhöht, für C_{max} dagegen um 30% gesenkt, wenn Ritonavir (100 mg zweimal täglich) zusammen mit Amprenavir (600 mg zweimal täglich) verabreicht wurde.

Die Verabreichung von Amprenavir mit einer Mahlzeit führt zu einer 25%igen Abnahme der AUC, hat aber keine Wirkung auf die Konzentration von Amprenavir 12 Stunden nach Dosierung (C_{12}). Daher blieb die minimale Konzentration im Steady-State ($C_{min, ss}$) von der Nahrungsaufnahme unbeeinflusst, obgleich die gleichzeitige Nahrungsaufnahme das Ausmaß und die Rate der Resorption beeinflusst.

Verteilung: Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 430 l (6 l/kg bei einem Körpergewicht von 70 kg) und lässt auf ein großes Verteilungsvolumen sowie eine ungehinderte Penetration von Amprenavir aus dem Blutkreislauf in das Gewebe schließen. Die Amprenavir-Konzentration im Liquor beträgt weniger als 1% der Plasmakonzentration.

In *In-vitro*-Studien beträgt die Proteinbindung von Amprenavir ca. 90%. Amprenavir wird neben Albumin hauptsächlich an das alpha-1-Säure-Glykoprotein (AAG) gebunden. Es hat sich gezeigt, dass die AAG-Konzentrationen im Verlauf der antiretroviralnen Therapie abnehmen. Diese Änderung führt zu einer Abnahme der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs im Plasma, wobei die Menge von ungebundenem Amprenavir, das den aktiven Anteil darstellt, wahrscheinlich unverändert bleibt. Während die absolute Konzentration von ungebundenem Amprenavir konstant bleibt, schwankt der prozentuale Anteil des freien aktiven Bestandteils während des Dosierungsintervalls in Abhängigkeit von der Gesamt-Arzneistoffkonzentration im Steady-State über den Bereich von $C_{max, ss}$ bis $C_{min, ss}$. Dieses führt zu Schwankungen des geschätzten Verteilungsvolumens des gesamten aktiven Bestandteils, das Verteilungsvolumen des freien Anteils bleibt jedoch unverändert.

Klinisch signifikante Wechselwirkungen aufgrund von Proteinverdrängungsmechanismen mit Arzneimitteln, die hauptsächlich an AAG gebunden werden, wurden im Allgemeinen nicht beobachtet, hieraus resultierende Wechselwirkungen mit Amprenavir sind daher sehr unwahrscheinlich.

Metabolisierung: Amprenavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, nur ca. 3% der verabreichten Dosis werden in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Der Abbau über das Enzym Cytochrom-P450 CYP3A4 stellt den Hauptstoffwechselweg dar.

Amprenavir ist sowohl ein Substrat als auch ein Hemmer von CYP3A4. Daher müssen Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren oder inhibieren bzw. ein Substrat von CYP3A4 darstellen, mit Vorsicht verabreicht werden, wenn sie gleichzeitig mit Agenerase gegeben werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Elimination: Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Amprenavir liegt zwischen 7,1 und 10,6 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit von Amprenavir im Plasma wird verlängert, wenn Agenerase Kapseln zusammen mit Ritonavir verabreicht wird. Nach mehrfacher oraler Gabe von Amprenavir (1200 mg zweimal täglich) kommt es nicht zu einer signifikanten Arzneistoffakkumulation. Die Ausscheidung von Amprenavir erfolgt hauptsächlich über den Leberstoffwechsel; weniger als 3% werden unverändert im Urin ausgeschieden. Ca. 14% der verabreichten Amprenavir-Dosis werden in Form von Metaboliten oder als unverändertes Amprenavir mit dem Urin und ca. 75% mit den Faeces ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen:

Kinder: Die Pharmakokinetik von Amprenavir bei Kindern (4 Jahre und älter) ist ähnlich wie bei Erwachsenen. Die Gabe von Agenerase Kapseln, entweder 20 mg/kg zweimal oder 15 mg/kg dreimal täglich, führt zu einer ähnlichen täglichen Amprenavir-Exposition wie bei Erwachsenen mit einer Dosierung von 1200 mg zweimal täglich. Amprenavir ist aus der Lösung 14% weniger bioverfügbar als aus den Kapseln; daher sind Agenerase Lösung und Agenerase Kapseln nicht auf einer Milligrammbasis austauschbar.

Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik von Amprenavir wurde bei Patienten über 65 Jahre noch nicht untersucht.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurden nicht speziell untersucht. Weniger als 3% der therapeutischen Dosis von Amprenavir wird unverändert im Urin ausgeschieden. Der Einfluss einer Nierenfunktionsstörung auf die Ausscheidung von Amprenavir dürfte daher minimal sein, eine Reduzierung der Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird nicht für erforderlich gehalten. Auch ist die renale Clearance von Ritonavir vernachlässigbar; daher dürfte die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Elimination von Amprenavir und Ritonavir gering sein.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen: Die Pharmakokinetik von Amprenavir ist bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen signifikant verändert. Der AUC-Wert stieg bei Patienten mit mittelschweren Leberschäden auf fast das Dreifache und bei Patienten mit schweren Leberschäden auf das Vierfache an. Korrespondierend zur AUC nimmt die Ausscheidung ab. Die Dosierung sollte daher bei diesen Patienten reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Diese Behandlungsschemata führen zu Amprenavir-Plasmaspiegeln vergleichbar denjenigen, die an gesunden Probanden nach einer Dosis von 1200 mg Amprenavir zweimal täglich ohne gleichzeitige Verabreichung von Ritonavir erzielt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Langzeitstudien zur Kanzerogenität mit Amprenavir an Mäusen und Ratten traten bei männlichen Tieren benigne hepatozelluläre Adenome bei Dosierungen auf, die dem 2,0-fachen (Mäuse) oder 3,8-fachen (Ratte) der Exposition am Menschen nach zweimal täglicher Gabe von 1200 mg Amprenavir entsprachen. An männlichen Mäusen wurden fokale hepatozelluläre Strukturveränderungen in Dosierungen beobachtet die dem mindestens 2,0-fachen der humantherapeutischen Dosis entsprachen.

Eine erhöhte Inzidenz an hepatozellulären Karzinomen wurde bei allen männlichen Mäusen in den mit Amprenavir behandelten Gruppen beobachtet. Diese Erhöhung war jedoch in den entsprechenden Tests statistisch nicht signifikant im Vergleich zu männlichen Mäusen der Kontrollgruppe. Der

zugrunde liegende Mechanismus für die Entstehung der hepatozelulären Adenome und Karzinome wurde noch nicht aufgeklärt und die Relevanz dieser beobachteten Effekte für den Menschen ist unklar. Aus den vorliegenden Expositionssdaten am Menschen, sowohl aus klinischen Studien als auch aus der therapeutischen Anwendung ergaben sich jedoch wenig Hinweise für die Annahme einer klinischen Relevanz dieser Befunde.

In einer Standardbatterie von *In-vivo*- und *In-vitro*-Genotoxizitätstests, die bakterielle reverse Mutationstests (Ames-Test), Maus-Lymphom-Test, Mikrokerntest an Ratten und Chromosomenaberrationstest an menschlichen peripheren Lymphozyten beinhaltenden, war Amprenavir weder mutagen noch genotoxisch.

In toxikologischen Studien an geschlechtsreifen Tieren waren klinisch relevante Befunde auf Leberfunktions- und gastrointestinale Störungen beschränkt. Lebertoxizität zeigte sich in einem Anstieg der Leberenzyme und des Lebergewichts sowie in mikroskopisch auffälligen Befunden einschließlich hepatozytischer Nekrose. Diese Lebertoxizität kann im klinischen Alltag durch Messung von AST, ALT und der Aktivität der alkalischen Phosphatase überwacht und nachgewiesen werden. Bisher wurde in klinischen Studien noch keine signifikante Lebertoxizität bei Patienten beobachtet, weder während der Verabreichung von Agenerase noch nach Ende der Behandlung.

Amprenavir beeinflusste nicht die Fertilität.

Lokale Reaktionen und sensibilisierende Eigenschaften traten in Tierversuchen nicht auf. Lediglich bei Kaninchen wurden leichte Irritationen des Auges beobachtet.

Studien zur Toxizität bei Jungtieren, die ab einem Alter von 4 Tagen behandelt wurden, zeigten sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den mit Amprenavir behandelten Tieren eine hohe Mortalität. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass in Jungtieren die Metabolisierungswege noch nicht voll ausgereift sind, so dass Amprenavir oder andere kritische Bestandteile der Formulierung (z. B. Propylenglycol, PEG 400) nicht metabolisiert oder ausgeschieden werden können. Die Möglichkeit anaphylaktischer Reaktionen auf PEG 400 kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. In klinischen Studien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Amprenavir bei Kindern unter vier Jahren nicht belegt.

Bei trächtigen Mäusen, Ratten und Kaninchen wurden keine schwerwiegenden Wirkungen auf die embryo-fetale Entwicklung beobachtet. Bei einer systemischen Plasmaexposition, die signifikant unter (Kaninchen) oder nicht signifikant höher (Ratten) als die erwartete Exposition unter therapeutischer Dosierung beim Menschen lag, wurden jedoch eine Reihe von geringfügigen Veränderungen einschließlich Thymuselongation und geringfügige Skelettveränderungen beobachtet, die auf eine verzögerte Entwicklung hinweisen. Eine dosisabhängige Zunahme des Plazentagewichts mit möglichem Effekt auf die Plazentafunktion wurde bei Kaninchen und Ratten beobachtet. Es wird daher empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter, die Agenerase einnehmen, zuverlässige Verhütungsmethoden (z. B. Barriere-Methoden) anwenden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselhülle:
Gelatine,
Glycerol,
D-Sorbitol (E420) und Sorbitollösung,
Titandioxid,
rote Tinte zum Bedrucken.

Kapselfüllstoffe:
Tocofersolan (TPGS),
Macrogol 400 (PEG 400),
Propylenglycol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

Das Behältnis fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine oder zwei weiße Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), die je 240 Kapseln enthalten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der erstmaligen Zulassung: 20. Oktober 2000
Datum der letzten Verlängerung: 17. November 2005

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur (EMEA) <http://www.emea.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Agenerase 15 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Agenerase Lösung zum Einnehmen enthält 15 mg/ml Amprenavir.

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Die Lösung ist klar, blassgelb bis gelb mit Trauben-, Kaugummi- und Pfefferminzgeschmack.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Agenerase Lösung zum Einnehmen ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten, Proteasehemmer (PI)-vorbehandelten Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren angezeigt. Der Einsatz von Amprenavir sollte unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 5.1).

Der Nutzen von mit Ritonavir „geboosterter“ Agenerase Lösung zum Einnehmen wurde weder bei nicht mit PI vorbehandelten Patienten noch mit PI vorbehandelten Patienten belegt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt.

Allen Patienten sollte verdeutlicht werden, wie wichtig die vollständige Befolgung des empfohlenen Dosierungsplans ist.

Agenerase Lösung zum Einnehmen wird eingenommen und kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Agenerase ist auch als Kapsel erhältlich. Die Bioverfügbarkeit von Amprenavir als Lösung zum Einnehmen ist um 14% geringer als von Amprenavir als Kapsel; daher sind Agenerase Kapseln und Lösung zum Einnehmen auf einer Milligramm pro Milligramm Basis nicht austauschbar (siehe Abschnitt 5.2).

Die Patienten sollten, sobald sie in der Lage sind, die Kapseln zu schlucken, mit der Einnahme der Lösung zum Einnehmen aufhören (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten im Alter von 4 Jahren und älter, die Agenerase Kapseln nicht schlucken können: Die empfohlene Dosis für Agenerase Lösung beträgt 17 mg (1,1 ml) Amprenavir/kg Körpergewicht dreimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bis zu einer Tageshöchstdosis von 2800 mg Amprenavir, die nicht überschritten werden sollte (siehe Abschnitt 5.1).

Die pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Amprenavir und niedrigen Dosen von Ritonavir oder anderen Proteasehemmern wurden bei Kindern nicht untersucht. Zusätzlich muss, da keine Dosisempfehlung für die gleichzeitige Anwendung von Agenerase Lösung zum Einnehmen und niedrig dosiertem Ritonavir gegeben werden kann, diese Kombination bei diesen Patientengruppen vermieden werden.

Kinder unter 4 Jahren: Agenerase Lösung zum Einnehmen ist kontraindiziert bei Kindern unter 4 Jahren (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Amprenavir wurden bei Patienten über 65 Jahre nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Obwohl eine Dosisanpassung für Amprenavir nicht für notwendig erachtet wird, ist eine Anwendung von Agenerase Lösung zum Einnehmen bei Patienten mit Nierenversagen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Agenerase Lösung zum Einnehmen darf bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder Leberversagen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Aufgrund des potentiellen Risikos einer toxischen Reaktion als Folge des hohen Propylenglycolgehalts ist Agenerase Lösung zum Einnehmen bei Kleinkindern und Kindern unter 4 Jahren, bei schwangeren Frauen, bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder Leberversagen und bei Patienten mit Nierenversagen kontraindiziert. Agenerase Lösung zum Einnehmen ist ebenfalls kontraindiziert bei Patienten, die mit Disulfiram oder anderen, den Alkoholabbau hemmenden Arzneimitteln (z. B. Metronidazol) behandelt werden und bei Patienten, die andere alkoholhaltige (z. B. Ritonavir Lösung zum Einnehmen) oder propylenglykolhaltige Zubereitungen erhalten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Agenerase darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und außerdem Substrate des Cytochrom P450-Isoenzyms 3A4 (CYP3A4) darstellen. Die gleichzeitige Verabreichung kann zu einer kompetitiven Hemmung der Metabolisierung dieser Arzneimittel führen und möglicherweise schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen wie Herzrhythmusstörungen (z. B. Amiodaron, Bepridil, Chinidin, Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimoziid), Atemdepression und/oder verlängerte Sedation (z. B. orales Triazolam und orales Midazolam (zu Vorsichtsmaßnahmen bei parenteral verabreichtem Midazolam siehe Abschnitt 4.5)) oder periphere Vasospasmen sowie Ischämie und Ischämie in anderen Geweben, einschließlich zerebrale oder myokardiale Ischämie (z. B. Ergotamin-Derivate).

Die kombinierte Anwendung von Rifampicin zusammen mit Agenerase und niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, dürfen aufgrund des Risikos reduzierter Plasmakonzentrationen und einer verminderten therapeutischen Wirkung von Amprenavir während der Einnahme von Amprenavir nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass Agenerase oder jede andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Die derzeitige antiretrovirale Therapie einschließlich der Behandlung mit Agenerase verhindert nicht das Risiko einer Übertragung von HIV auf andere durch sexuellen Kontakt oder Kontamination mit Blut. Angemessene Vorsichtsmaßnahmen müssten daher weiterhin angewendet werden.

Auf Basis der derzeitig vorliegenden pharmakokinetischen Daten sollte Amprenavir immer in Kombination mit mindestens zwei anderen antiretroviral Wirkstoffen angewendet werden. Wenn Amprenavir als Monotherapie angewendet wird, treten schnell resistente Viren auf (siehe Abschnitt 5.1).

Lebererkrankungen: Amprenavir als auch der Bestandteil Propylenglycol werden in erster Linie über die Leber metabolisiert. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder Leberversagen darf Agenerase Lösung zum Einnehmen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten, die Agenerase Lösung einnehmen, vor allem solche mit Nierenfunktionsstörung oder solche, deren Fähigkeit, Propylenglycol abzubauen vermindert ist (z. B. Personen asiatischen Ursprungs), sollten auf mit dem Propylenglycolgehalt (550 mg/ml) in Verbindung stehende Nebenwirkungen beobachtet werden. Dazu gehören Krampfanfälle, Benommenheit, Tachykardie, Hyperosmolarität, Laktatazidose, Nierenvergiftung, Hämolyse. Zur Anwendung bei Patienten mit Nierenversagen, mit eingeschränkter Leberfunktion oder Leberversagen, bei Kindern und schwangeren Frauen siehe Abschnitt 4.3. Die gleichzeitige Anwendung von Agenerase Lösung zum Einnehmen mit Disulfiram oder anderen Arzneimitteln, die den Alkoholabbau mindern (z. B. Metronidazol) oder Arzneimitteln, die Alkohol enthalten (z. B. Ritonavir Lösung zum Einnehmen) oder die zusätzliche Gabe von Propylenglycol ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Agenerase und Ritonavir mit Fluticason oder anderen Glukokortikoiden, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer kortikosteroide Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Da die Verstoffwechselung der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Lovastatin und Simvastatin stark von CYP3A4 abhängig ist, wird eine gleichzeitige Verabreichung von Agenerase mit Lovastatin und Simvastatin wegen des erhöhten Risikos von Myopathien einschließlich Rhabdomyolysen nicht empfohlen. Vorsicht ist ebenso bei gleichzeitiger Verabreichung von Agenerase mit Atorvastatin, das in geringerem Ausmaß über CYP3A4 verstoffwechselt wird, geboten. Unter diesen Umständen sollte eine Verringerung der Atorvastatindosis in Betracht gezogen werden. Sollte eine Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor angezeigt sein, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Für einige Arzneimittel, die schwerwiegende oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen verursachen können, wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, trizyklische Antidepressiva und Warfarin (unter Überwachung der International Normalised Ratio), stehen Methoden zur Bestimmung der Wirkstoffkonzentration zur Verfügung. Durch die Überwachung der Wirkstoffspiegel bei gleichzeitiger Anwendung der Präparate kann das Risiko für Nebenwirkungen eingedämmt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Agenerase mit Halofantrin oder (systemisch gegebenem) Lidocain wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Anwendung von Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) sollte mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten, die diese Arzneimittel gleichzeitig einnehmen, kann Agenerase wegen verringelter Plasmaspiegel von Amprenavir weniger wirksam sein (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen von immunsuppressiv wirkenden Arzneimitteln (Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin) wird bei gleichzeitiger Gabe von Agenerase empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Agenerase mit PDE5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil und Vardenafil) geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Agenerase mit Delavirdin geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Anwendung zusammen mit Agenerase wird eine Verringerung der Dosis von Rifabutin um mindestens 50% wird empfohlen. Bei zusätzlicher Gabe von Ritonavir können weitere Dosisreduktionen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Aufgrund der Möglichkeit metabolischer Wechselwirkungen mit Amprenavir kann die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva verändert sein, jedoch sind die Informationen nicht ausreichend, um die Art der Wechselwirkungen einschätzen zu können. Daher werden für Frauen im gebärfähigen Alter alternative Verhütungsmethoden empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Verabreichung von Amprenavir mit Methadon führt zu einer Abnahme der Methadonkonzentration. Wenn Methadon gleichzeitig mit Amprenavir gegeben wird, sollten die Patienten daher auf Opiatentzugssymptome hin überwacht werden, insbesondere wenn daneben auch noch niedrige Dosen von Ritonavir verabreicht werden. Derzeit kann keine Empfehlung gegeben werden, wie die Amprenavir-Dosis bei gleichzeitiger Verabreichung mit Methadon angepasst werden sollte.

Agenerase Lösung zum Einnehmen enthält Vitamin E (46 IE/ml), daher wird die zusätzliche Einnahme von Vitamin E nicht empfohlen.

Agenerase Lösung zum Einnehmen enthält 1 mg Kalium pro ml. Dies muss bei der Verordnung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Patienten auf einer Kalium-reduzierten Diät in Betracht gezogen werden.

Agenerase Lösung zum Einnehmen enthält 4 mg Natrium pro ml. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten auf einer Natrium-kontrollierten Diät.

Hautausschläge/Hautreaktionen

Die meisten Patienten mit leichtem oder mittelschwerem Hauthausschlag können die Einnahme von Agenerase fortsetzen. Geeignete Antihistaminika (z. B. Cetirizindihydrochlorid) können den Juckreiz reduzieren und das Abklingen des Hauthausschlags beschleunigen. Agenerase sollte auf Dauer abgesetzt werden, wenn ein Hauthausschlag von systemischen oder allergischen Symptomen begleitet wird oder die Schleimhäute beteiligt sind (siehe Abschnitt 4.8).

Hyperglykämie

Bei Patienten, die eine antiretrovirale Therapie einschließlich Proteasehemmer erhielten, wurde über das Auftreten von Diabetes mellitus, Hyperglykämie oder eine Exazerbation eines bestehenden Diabetes mellitus berichtet. Bei einigen dieser Patienten war die Hyperglykämie schwerwiegend und in einigen Fällen zusätzlich mit einer Ketoazidose verbunden. Viele der Patienten hatten andere Erkrankungen, zu deren Therapie Medikamente erforderlich waren, die mit der Entwicklung eines Diabetes mellitus oder einer Hyperglykämie in Verbindung gebracht werden. Vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen während der Therapie mit Agenerase sollte eine Blutzuckerbestimmung durchgeführt werden.

Lipodystrophie

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Fettumverteilung (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und Proteasehemmern (PI) sowie der Lipoatrophie und nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTI) hergestellt. Ein erhöhtes Risiko für eine Lipodystrophie wurde mit individuellen Faktoren, wie z.B. höherem Alter, und mit Arzneimittel-abhängigen Faktoren, wie eine länger andauernde antiretrovirale Behandlung und den damit verbundenen metabolischen Störungen, assoziiert. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte auf körperliche Anzeichen von Fettumverteilung geachtet werden.

Erhöhungen der Lipidwerte

Die Behandlung mit Amprenavir führte zu Erhöhungen der Triglycerid- und Cholesterinkonzentrationen. Vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen während der Therapie mit Agenerase sollte eine Bestimmung der Triglycerid- und Cholesterinwerte durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Lipidstörungen sollten entsprechend der klinischen Situation behandelt werden.

Hämophilie-Patienten

Bei hämophilen Patienten (Typ A und B), die mit Proteasehemmern behandelt wurden, liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen einschließlich spontaner kutaner Hämatome und Hämarthrosen vor. Bei einigen Patienten war die Gabe von Faktor VIII erforderlich. In über der Hälfte dieser Fälle wurde die Behandlung mit Proteasehemmern fortgesetzt bzw. nach Abbruch wieder aufgenommen. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet, der Wirkmechanismus ist allerdings nicht geklärt. Hämophile Patienten sollten daher auf die Möglichkeit einer Zunahme von Blutungen aufmerksam gemacht werden.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom:

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Osteonekrose:

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Amprenavir wird hauptsächlich in der Leber über CYP3A4 metabolisiert. Daher können Arzneimittel, die entweder auf dem gleichen Weg metabolisiert werden oder die Aktivität von CYP3A4 verändern, die Pharmakokinetik von Amprenavir verändern. Umgekehrt kann Amprenavir in ähnlicher Weise die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln, die über diesen Weg verstoffwechselt werden, beeinflussen.

Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3)

CYP3A4-Substrate mit geringer therapeutischer Breite

Agenerase darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, die eine geringe therapeutische Breite besitzen und außerdem Substrate des Cytochrom P450-Isoenzyms 3A4 (CYP3A4) darstellen. Die gleichzeitige Gabe kann zu einer kompetitiven Hemmung der Metabolisierung dieser Wirkstoffe führen, dadurch deren Plasmaspiegel erhöhen und möglicherweise schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen wie Herzrhythmusstörungen (z. B. Amiodaron, Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Terfenadin) sowie periphere Vasospasmen oder Ischämie (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin).

Rifampicin

Rifampicin ist ein starker CYP3A4-Induktor. Es wurde gezeigt, dass Rifampicin eine 82%-ige Verringerung der AUC von Amprenavir verursacht, die zu einem virologischen Versagen und zu einer Resistenzentwicklung führen kann. Bei dem Versuch, die erniedrigten Plasmaspiegel durch eine Dosiserhöhung anderer Protease-Inhibitoren in Kombination mit Ritonavir auszugleichen, wurden sehr häufig unerwünschte Wirkungen an der Leber beobachtet. Die kombinierte Anwendung von Rifampicin zusammen mit Agenerase und niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Die Serumspiegel von Amprenavir können durch die gleichzeitige Anwendung von pflanzlichen Zubereitungen mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) erniedrigt werden. Der Grund hierfür liegt in der Induktion metabolisierender Enzyme durch Johanniskraut. Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, dürfen daher nicht mit Agenerase kombiniert werden. Wenn ein Patient bereits Johanniskraut einnimmt, sind die Amprenavirspiegel und, wenn möglich, die Viruslast zu überprüfen und das Johanniskraut abzusetzen. Die Amprenavirspiegel könnten durch das Absetzen von Johanniskraut ansteigen. Es kann sein, dass die Amprenavir-Dosis angepasst werden muss. Die induzierende Wirkung von Johanniskraut kann bis zu mindestens 2 Wochen nach Absetzen anhalten (siehe Abschnitt 4.3).

- **Andere Kombinationen**

Folgende Daten zu Wechselwirkungen von besonderer Bedeutung liegen für Erwachsene vor.

Antiretrovirale Arzneimittel

- **Proteasehemmer (PIs):**

Indinavir: Die AUC, die C_{min} und die C_{max} von Indinavir waren um 38%, 27% bzw. 22% erniedrigt, wenn Indinavir zusammen mit Amprenavir verabreicht wurde. Die klinische Relevanz dieser Änderungen ist nicht bekannt. Die AUC, die C_{min} und C_{max} von Amprenavir waren um 33%, 25% bzw. 18% erhöht. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel ist nicht erforderlich, wenn Indinavir zusammen mit Amprenavir verabreicht wird.

Saquinavir: Die AUC und die C_{min} von Saquinavir waren um 19% bzw. 48% erniedrigt und die C_{max} um 21% erhöht, wenn Saquinavir zusammen mit Amprenavir verabreicht wurde. Die klinische Relevanz dieser Änderungen ist nicht bekannt. Die AUC, die C_{min} und die C_{max} von Amprenavir waren um 32%, 14% bzw. 37% erniedrigt. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel ist nicht erforderlich, wenn Saquinavir in Kombination mit Amprenavir angewendet wird.

Nelfinavir: Bei gleichzeitiger Anwendung mit Amprenavir waren die AUC, die C_{min} und die C_{max} von Nelfinavir um 15%, 14% bzw. 12% erhöht. Die C_{max} von Amprenavir war um 14% erniedrigt, während die AUC und die C_{min} um 9% bzw. 189% erhöht waren. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel ist nicht erforderlich, wenn Nelfinavir zusammen mit Amprenavir verabreicht wird (siehe auch Efavirenz unten).

Ritonavir: Im Vergleich zu den nach Dosen von 1200 mg Amprenavir zweimal täglich erreichten Werten waren die Werte für AUC und C_{min} von Amprenavir um 64% bzw. 508% erhöht, für C_{max} dagegen um 30% erniedrigt, wenn Ritonavir (100 mg zweimal täglich) in Kombination mit Amprenavir Kapseln (600 mg zweimal täglich) verabreicht wurde. In klinischen Studien wurden Dosierungen von 600 mg Amprenavir zweimal täglich und Ritonavir 100 mg zweimal täglich angewendet, die die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dieses Behandlungsschemas belegen.

Agenerase Lösung zum Einnehmen und Ritonavir Lösung zum Einnehmen dürfen nicht zusammen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Lopinavir/Ritonavir (Kaletra): In einer offenen pharmakokinetischen Studie waren die AUC, C_{max} und C_{min} von Lopinavir um 38%, 28% bzw. 52% erniedrigt, wenn Amprenavir (750 mg zweimal täglich) in Kombination mit Kaletra (400 mg Lopinavir + 100 mg Ritonavir zweimal täglich) verabreicht wurde. In der gleichen Studie waren die AUC, C_{max} und C_{min} von Amprenavir um 72%, 12% bzw. 483% im Vergleich zur Amprenavir-Standarddosis (1200 mg zweimal täglich) erhöht.

Die C_{min} -Werte von Amprenavir im Plasma, die bei der Kombination von Amprenavir (600 mg zweimal täglich) mit Kaletra (400 mg Lopinavir + 100 mg Ritonavir zweimal täglich) erreicht wurden, sind ungefähr 40 bis 50% niedriger als wenn Amprenavir (600 mg zweimal täglich) in Kombination mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich verabreicht wird. Die zusätzliche Gabe von Ritonavir zu einem Behandlungsschema aus Amprenavir und Kaletra erhöht die C_{min} -Werte von Lopinavir, nicht aber die C_{min} -Werte von Amprenavir. Eine Dosierungsempfehlung für die gleichzeitige Verabreichung von Amprenavir und Kaletra kann nicht gegeben werden, es wird jedoch eine engmaschige Überwachung empfohlen, da die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dieser Kombination nicht bekannt ist.

- **Nukleosidanaloge Reverse Transkriptase-Hemmer (NRTIs):**

Zidovudin: Bei gleichzeitiger Anwendung mit Amprenavir waren AUC und C_{max} von Zidovudin um 31% bzw. 40% erhöht. Die AUC und C_{max} von Amprenavir waren unverändert. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel ist nicht erforderlich, wenn Zidovudin in Kombination mit Amprenavir angewendet wird.

Lamivudin: Die AUC und C_{max} von Lamivudin bzw. Amprenavir waren jeweils unverändert, wenn diese beiden Arzneimittel gleichzeitig verabreicht wurden. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung von Lamivudin und Amprenavir ist nicht erforderlich.

Abacavir: Die AUC, C_{min} und die C_{max} von Abacavir waren unverändert, wenn Abacavir zusammen mit Amprenavir verabreicht wurde. Die AUC, C_{min} und die C_{max} von Amprenavir waren um 29%, 27% bzw. 47% erhöht. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung von Abacavir und Amprenavir ist nicht erforderlich.

Didanosin: Es wurde keine pharmakokinetische Studie zur Anwendung von Agenerase in Kombination mit Didanosin durchgeführt, jedoch wird aufgrund der antaziden Komponente von Didanosin empfohlen, dass die Einnahmen von Didanosin und Agenerase mindestens eine Stunde auseinander liegen (siehe Antazida unten).

- **Nicht-nukleosidanaloge Reverse Transkriptase-Hemmer (NNRTIs):**

Efavirenz: Es hat sich gezeigt, dass Efavirenz bei Erwachsenen die C_{max}, die AUC und die C_{min, ss} von Amprenavir um ca. 40% senkt. Wenn Amprenavir mit Ritonavir kombiniert wird, wird die Wirkung durch den pharmakokinetischen Verstärkungs(„Booster“)-Effekt des Ritonavirs kompensiert. Deshalb ist bei Gabe von Efavirenz in Kombination mit Amprenavir (600 mg zweimal täglich) und Ritonavir (100 mg zweimal täglich) keine Dosisanpassung erforderlich.

Wenn Efavirenz in Kombination mit Amprenavir und Nelfinavir verabreicht wird, ist ferner für keines der Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.

Die Behandlung mit Efavirenz in Kombination mit Amprenavir und Saquinavir wird nicht empfohlen, da sich die Exposition beider Proteasehemmer erniedrigen würde.

Für die gleichzeitige Verabreichung von Amprenavir mit anderen Proteasehemmern und Efavirenz bei Kindern kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Nevirapin: Die Wirkung von Nevirapin auf andere Proteasehemmer und vorhandene begrenzte Daten lassen vermuten, dass Nevirapin die Serumkonzentration von Amprenavir möglicherweise senkt.

Delavirdin: Die gleichzeitige Gabe von Amprenavir verringert die AUC, C_{max} und C_{min} von Delavirdin um 61%, 47% und 88%. Die AUC, C_{max} und C_{min} von Amprenavir werden dagegen um 130%, 40% und 125% erhöht.

Für die gleichzeitige Anwendung von Amprenavir und Delavirdin kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Falls diese Arzneimittel gleichzeitig verwendet werden sollten, ist Vorsicht geboten, da Delavirdin wegen der verringerten beziehungsweise möglicherweise subtherapeutischen Plasmaspiegel weniger wirksam sein könnte.

Antibiotika / Antimykotika:

Rifabutin: Die gleichzeitige Gabe von Amprenavir und Rifabutin führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentration (AUC) von Rifabutin um 193% und damit zu einem Anstieg der mit Rifabutin verbundenen Nebenwirkungen. Der Anstieg der Rifabutin-Plasmakonzentration ist wahrscheinlich auf die Hemmung der Rifabutin-Metabolisierung über CYP3A4 durch Amprenavir zurückzuführen. Wenn es aus klinischen Gründen erforderlich ist, Rifabutin zusammen mit Agenerase zu verabreichen, wird zu einer Reduzierung der Dosierung von Rifabutin auf mindestens die Hälfte der empfohlenen Dosis geraten, obwohl hierzu keine klinischen Daten vorliegen.

Clarithromycin: Die AUC und die C_{min} von Clarithromycin waren unverändert und die C_{max} um 10% erniedrigt, wenn Clarithromycin mit Amprenavir verabreicht wurde. Die AUC, die C_{min} und die C_{max} von Amprenavir waren um 18%, 39% bzw. 15% erhöht. Eine Dosisanpassung für eines der Arzneimittel ist nicht erforderlich, wenn Clarithromycin in Kombination mit Amprenavir verabreicht wird.

Erythromycin: Pharmakokinetische Studien mit Agenerase in Kombination mit Erythromycin wurden nicht durchgeführt, jedoch könnten die Plasmaspiegel beider Arzneimittel im Fall der gleichzeitigen Verabreichung erhöht sein.

Ketoconazol/Itraconazol: Die AUC und C_{max} von Ketoconazol waren um 44% bzw. 19% erhöht, wenn Ketoconazol gleichzeitig mit Amprenavir verabreicht wurde. Es ist zu erwarten, dass die Itraconazol-Spiegel im gleichen Ausmaß ansteigen. Die AUC von Amprenavir war um 31% erhöht und die C_{max} um 16% erniedrigt. Eine Dosisanpassung ist für keines dieser Arzneimittel notwendig, wenn entweder Ketoconazol oder Itraconazol gleichzeitig mit Amprenavir verabreicht wird.

Metronidazol: Agenerase Lösung zum Einnehmen ist bei Patienten, die mit Metronidazol behandelt werden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Andere mögliche Wechselwirkungen

Andere Arzneimittel, die unten aufgeführt werden, darunter auch Substrate, Hemmer oder Induktoren von CYP3A4, können, wenn sie gemeinsam mit Agenerase angewendet werden, möglicherweise zu Wechselwirkungen führen. Die klinische Signifikanz dieser möglichen Wechselwirkungen ist unbekannt und wurde nicht untersucht. Die Patienten sollten daher auf toxische Reaktionen, die mit diesen Arzneimitteln verbunden sind, überwacht werden, wenn sie in Kombination mit Agenerase angewendet werden.

Alkohol und den Alkoholabbau hemmende Arzneimittel: Agenerase Lösung zum Einnehmen enthält Propylenglycol (550 mg/ml), das vor allem über die Alkoholdehydrogenase abgebaut wird. Daher dürfen Disulfiram oder andere Arzneimittel, die den Alkoholabbau hemmen (z. B. Metronidazol) oder Zubereitungen, die Alkohol enthalten (z. B. Ritonavir Lösung zum Einnehmen) oder Propylenglycol nicht gleichzeitig verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Antazida: Basierend auf den Daten anderer Proteasehemmer ist es ratsam, dass Antazida nicht zur gleichen Zeit wie Agenerase eingenommen werden, da es zu Resorptionsstörungen kommen kann. Es wird empfohlen, dass zwischen der Einnahme von Agenerase und eines Antazidums ein Zeitraum von mindestens einer Stunde liegt.

Antikonvulsiva: Die gleichzeitige Anwendung von Antikonvulsiva, die als Enzyminduktoren bekannt sind (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin), mit Amprenavir kann zu einer Erniedrigung der Plasmaspiegel von Amprenavir führen. Bei der Anwendung derartiger Kombinationen ist Vorsicht geboten, eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Calciumkanalblocker: Die Serum-Konzentrationen von Calciumkanalblockern wie Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin und Verapamil können durch Amprenavir erhöht werden, wodurch möglicherweise die Aktivität und Toxizität dieser Arzneimittel erhöht wird.

Arzneimittel zur Behandlung von Erektionsstörungen: Basierend auf den Daten zu anderen Proteasehemmern ist bei der Verordnung von PDE5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil und Vardenafil) für Patienten, die Agenerase erhalten, Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Einnahme mit Agenerase kann deren Plasmakonzentrationen beträchtlich erhöhen und mit PDE5-Inhibitoren in Verbindung stehende Nebenwirkungen einschließlich Hypotension, Sehstörungen und Priapismus führen (siehe Abschnitt 4.4) verstärken.

Fluticasonpropionat (Wechselwirkung mit Ritonavir): In einer klinischen Studie, in der Ritonavir 100 mg Kapseln zweimal täglich zusammen mit 50 µg Fluticasonpropionat intranasal (4-mal täglich) über 7 Tage an Probanden gegeben wurden, stiegen die Fluticasonpropionat-Plasmaspiegel signifikant an, während das endogene Kortisol um ungefähr 86% absank (90%-Konfidenzintervall 82 bis 89%). Stärkere Effekte sind nach Inhalation von Fluticasonpropionat zu erwarten. Systemische kortikosteroide Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion

wurden bei Patienten berichtet, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal verabreichtem Fluticasonpropionat erhalten hatten; diese könnten auch bei anderen Kortikosteroiden, die über P450 3A verstoffwechselt werden (z. B. Budenosid), auftreten. Infolgedessen wird die gleichzeitige Gabe von Agenerase mit Ritonavir zusammen mit diesen Glukokortikoiden nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer kortikosteroider Wirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Reduktion der Glukokortikoid-Dosis sollte zusammen mit einer engmaschigen Überwachung auf lokale und systemische Wirkungen oder einem Wechsel auf ein Glukokortikoid, das kein Substrat von CYP3A4 darstellt (z. B. Beclometason), in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus muss im Falle eines Absetzens der Glukokortikoide die schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden. Die Wirkung einer hohen systemischen Fluticason-Exposition auf die Plasmaspiegel von Ritonavir ist bisher nicht bekannt.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe: Bei HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffen wie Lovastatin und Simvastatin, deren Verstoffwechselung stark von CYP3A4 abhängig ist, sind ausgeprägte Erhöhungen der Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Verabreichung von Agenerase zu erwarten. Da Plasmaspiegelerhöhungen dieser HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe zu Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse führen können, wird die kombinierte Anwendung dieser Arzneimittel mit Amprenavir nicht empfohlen. Die Verstoffwechselung von Atorvastatin ist weniger von CYP3A4 abhängig. Bei Anwendung zusammen mit Agenerase sollte die niedrigste mögliche Dosis an Atorvastatin gegeben werden. Die Verstoffwechselung von Pravastatin und Fluvastatin ist nicht von CYP3A4 abhängig, daher sind keine Wechselwirkungen mit Proteasehemmern zu erwarten. Sollte eine Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoff angezeigt sein, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen.

Immunsuppressiva: Es wird eine häufigere Überwachung der therapeutischen Konzentrationen bis zur Stabilisierung der Spiegel empfohlen, da die Plasmakonzentrationen von Cyclosporin, Rapamycin und Tacrolimus bei gleichzeitiger Gabe von Amprenavir erhöht sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Midazolam: Midazolam wird weitgehend durch CYP3A4 verstoffwechselt. Die gemeinsame Anwendung mit Agenerase mit oder ohne Ritonavir kann einen beträchtlichen Anstieg der Konzentrationen dieses Benzodiazepins verursachen. Es wurde keine Interaktionsstudie zur gleichzeitigen Anwendung von Agenerase mit Benzodiazepinen durchgeführt. Auf Basis der Daten zu anderen CYP3A4-Inhibitoren werden nach oraler Gabe von Midazolam signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Midazolam erwartet. Daher darf Agenerase nicht zusammen mit oral eingenommenem Midazolam angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3), während bei gleichzeitiger Anwendung von Agenerase mit parenteralem Midazolam Vorsicht geboten ist. Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam mit anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen Anstieg der Plasmaspiegel von Midazolam um das 3- bis 4-Fache hin. Die gemeinsame Anwendung von Agenerase mit ohne Ritonavir mit parenteralem Midazolam sollte nur auf einer Intensivstation (ICU) oder einer ähnlichen Einrichtung, in der eine engmaschige klinische Überwachung und angemessene medizinische Maßnahmen im Falle des Auftretens von Atemdepression und/oder verlängerter Sedation sichergestellt werden können, erfolgen. Eine Dosisanpassung von Midazolam muss in Betracht gezogen werden, besonders wenn mehr als eine Dosis von Midazolam gegeben wird.

Methadon und Opiatderivate: Die gleichzeitige Verabreichung von Methadon und Amprenavir führte zu einer Abnahme der C_{max} und der AUC des aktiven Methadon-Enantiomers (R-Enantiomer) um 25% bzw. 13%, während die C_{max} , die AUC und die C_{min} des inaktiven Methadon-Enantiomers (S-Enantiomer) um 48%, 40% bzw. 23% erniedrigt wurden. Wenn Methadon zusammen mit Amprenavir verabreicht wird, sollten die Patienten daher auf Opiatentzugssymptome hin überwacht werden, insbesondere wenn daneben auch noch niedrige Dosen von Ritonavir verabreicht werden.

Im historischen Vergleich mit einer Kontrollgruppe aus einer früheren Studie führte die gleichzeitige Verabreichung von Methadon und Amprenavir zu einer 30%- 27%- bzw. 25%igen Abnahme der AUC, der C_{max} bzw. der C_{min} von Amprenavir im Serum. Wegen der per se geringen Verlässlichkeit von historischen Vergleichen kann derzeit keine Empfehlung gegeben werden, wie die Amprenavir-Dosis anzupassen ist, wenn Amprenavir gleichzeitig mit Methadon verabreicht wird.

Steroide: Östrogene und Gestagene können Wechselwirkungen mit Amprenavir zeigen. Die vorliegenden Informationen sind jedoch unzureichend, um die Art der Wechselwirkung zu bestimmen. Die gleichzeitige Verabreichung von Ortho-Novum 1/35 (0,035 mg Ethinylestradiol plus 1,0 mg Norethindron) führte zu einer Abnahme der AUC und C_{min} von Amprenavir um 22% bzw. 20 %, während die C_{max} unverändert blieb. Die C_{min} von Ethinylestradiol war um 32% erhöht, während die AUC und die C_{min} von Norethindron um 18% bzw. 45% zunahmen. Für Frauen im gebärfähigen Alter wird daher empfohlen, andere Methoden zur Empfängnisverhütung einzusetzen.

Trizyklische Antidepressiva: Eine sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen von trizyklischen Antidepressiva (zum Beispiel Desipramin und Nortryptilin) wird bei gleichzeitiger Gabe von Agenerase empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Paroxetin: Die Plasmakonzentrationen von Paroxetin können bei gleichzeitiger Anwendung von Amprenavir und Ritonavir signifikant erniedrigt werden. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist noch nicht geklärt. Basierend auf einem historischen Vergleich zeigt sich keine Änderung der Pharmakokinetik von Amprenavir durch Paroxetin. Deshalb wird bei gleichzeitiger Anwendung von Paroxetin mit Agenerase und Ritonavir empfohlen, die Dosis von Paroxetin schrittweise anhand der klinischen Bewertung des antidepressiven Ansprechens zu steigern. Zusätzlich sollten Patienten, die stabil auf Paroxetin eingestellt sind und die eine Behandlung mit Agenerase und Ritonavir beginnen, auf das antidepressive Ansprechen hin überwacht werden.

Andere Arzneimittel: Die Plasmakonzentrationen anderer Arzneimittel können durch Amprenavir erhöht werden. Dazu gehören Arzneimittel wie Clozapin, Cimetidin, Dapson und Loratadin. Einige Stoffe (z. B. (systemisch gegebenes) Lidocain und Halofantrin) können bei gleichzeitiger Anwendung von Agenerase schwere Nebenwirkungen verursachen. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Amprenavir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Agenerase Lösung zum Einnehmen darf aufgrund möglicher toxischer Reaktionen des Fetus auf das enthaltene Propylenglycol nicht während der Schwangerschaft angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit: In der Milch laktierender Ratten wurden Amprenavir-verwandte Stoffe nachgewiesen, es ist jedoch nicht bekannt, ob Amprenavir bei Menschen in die Muttermilch übergeht. Eine Reproduktionsstudie an trächtigen Ratten, denen von der Einnistung in den Uterus bis zum Ende der Stillzeit Amprenavir verabreicht wurde, zeigte während der Stillzeit eine verminderte Zunahme des Körpergewichts bei der Nachkommenschaft. Die bei diesem Befund erhobene systemische Exposition ähnelte der Exposition beim Menschen nach Verabreichung der empfohlenen Tagesdosis. Die weitere Entwicklung der Nachkommenschaft einschließlich Fertilität und Reproduktionsfähigkeit wurde durch die Verabreichung von Amprenavir an das Muttertier nicht beeinträchtigt.

Es wird daher empfohlen, dass Mütter, die mit Agenerase behandelt werden, ihre Kinder nicht stillen. Außerdem wird generell empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder nicht stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die Unbedenklichkeit von Agenerase wurde bei Erwachsenen und bei Kindern ab 4 Jahren in kontrollierten klinischen Studien in Kombination mit verschiedenen anderen antiretroviralen Arzneimitteln untersucht. Unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise in Zusammenhang mit der Anwendung von Agenerase stehen, waren gastrointestinale Symptome, Hautausschläge und orale/periorale Parästhesie. Die meisten mit der Agenerase-Behandlung verbundenen Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig ausgeprägt, traten früh auf und führten selten zum Behandlungsabbruch. Bei vielen dieser Ereignisse ist nicht geklärt, ob sie in Zusammenhang mit der Einnahme von Agenerase oder einem anderen gleichzeitig zur HIV-Behandlung angewandten Arzneimittel stehen, oder ob sie eine Folge der Grunderkrankung sind.

Das Sicherheitsprofil bei Kindern ähnelt dem, das man bei Erwachsenen beobachtet hat.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach dem MedDRA-System in Organsysteme sowie nach Häufigkeiten eingeteilt. Die Häufigkeitskategorien wurden wie folgt definiert:

Sehr häufig	≥1/10
Häufig	≥1/100 bis <1/10
Gelegentlich	≥1/1.000 bis <1/100
Selten	≥1/10.000 bis <1/1.000

Die Häufigkeit der unten genannten Nebenwirkungen wurde auf Basis von Studien und nach Markteinführung gewonnenen Daten ermittelt.

Die meisten der unten genannten Nebenwirkungen stammen aus zwei klinischen Studien (PROAB3001, PROAB3006), in denen mit Proteasehemmern nicht vorbehandelte Patienten 1200 mg Agenerase zweimal täglich erhielten. Ereignisse (Grad 2 bis 4), die von den Prüfärzten als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend gewertet wurden und bei mehr als 1% der Patienten auftraten, als auch unter der Behandlung auftretende Laborveränderungen (Grad 3 bis 4) sind aufgeführt. Es sei darauf hingewiesen, dass die Häufigkeiten in den Vergleichsgruppen nicht berücksichtigt wurden.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig:	Hypercholesterinämie.
Häufig:	Hypertriglyceridämie, erhöhte Amylase-Werte, abnorme Fettumverteilung, Anorexie.
Gelegentlich:	Hyperglykämie.

Hypertriglyceridämie, erhöhte Amylase-Werte und Hyperglykämie (Grad 3 bis 4) traten vor allem bei Patienten auf, die schon vor Behandlungsbeginn abnorme Laborwerte hatten.

Die beobachteten Erhöhungen der Cholesterinwerte entsprachen etwa Grad 3 bis 4.

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten assoziiert, einschließlich eines Verlustes von peripherem und fazialem Unterhautfettgewebe, vermehrtem intraabdominellen und viszeralen Fettgewebe, Hypertrophie der Brüste und dorsozervikaler Fettansammlung (Stiernacken).

Anzeichen für eine abnorme Fettumverteilung unter Amprenavir waren in der Studie PROAB3001 selten. Unter 113 antiretroviral nicht vorbehandelten Personen, die mit Amprenavir in Kombination mit Lamivudin/Zidovudin über eine mittlere Dauer von 36 Wochen behandelt worden waren, wurde nur ein Fall (Stiernacken) (< 1%) beobachtet. In der Studie PROAB 3006 traten bei 245 NRTI-vorbehandelten Patienten unter Amprenavir 7 Fälle (3%) im Vergleich zu 27 Fällen (11%) bei 241

Patienten unter Indinavir auf, in Kombination mit verschiedenen NRTIs über eine mittlere Dauer von 56 Wochen ($p < 0,001$).

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit Stoffwechselanomalien assoziiert, wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie (siehe Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Affektive Störungen, depressive Störungen.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen.

Häufig: Orale/periorale Parästhesie, Tremor, Schlafstörungen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Durchfall, Übelkeit, Blähungen, Erbrechen.

Häufig: Unterleibsschmerzen, Unwohlsein (abdominal), dyspeptische Symptome, weiche Stühle.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhte Transaminasewerte.

Gelegentlich: Hyperbilirubinämie.

Über erhöhte Transaminasewerte und Hyperbilirubinämie (Grad 3 bis 4) wurde vor allem bei den Patienten, die schon vor Behandlungsbeginn abnorme Laborwerte hatten, berichtet. Fast alle Personen mit abnorm veränderten Leberwerten waren zusätzlich mit dem Hepatitis-B- oder -C-Virus infiziert.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Hauthausschlag.

Gelegentlich: Angioödem (Quincke-Ödem).

Selten: Stevens-Johnson-Syndrom.

Hauthausschläge waren normalerweise leicht bis mäßig ausgeprägt, erythematöser oder makulopapulöser Natur, mit oder ohne Juckreiz und traten in der Regel während der zweiten Behandlungswöche auf und verschwanden spontan innerhalb von zwei Wochen, ohne dass die Behandlung mit Amprenavir abgebrochen werden musste. Über Hauthausschläge wurde häufiger bei Patienten berichtet, die mit Amprenavir in Kombination mit Efavirenz behandelt wurden. Es traten auch schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktionen bei Patienten auf, die mit Amprenavir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Über erhöhte Kreatininphosphokinasewerte (CPK), Myalgie, Myositis und selten Rhabdomyolyse wurden unter Proteasehemmer-Behandlung berichtet, vor allem in Kombination mit Nukleosidanalogen.

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Müdigkeit.

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Die begrenzten Erfahrungen mit Agenerase Lösung zum Einnehmen weisen auf ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie bei den Kapseln hin.

Bei mit PI vorbehandelten Patienten, die 600 mg Agenerase zweimal täglich zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg zweimal täglich) erhielten, waren Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen (Grad 2 bis 4) und Laborveränderungen (Grad 3 und 4) denen, die unter alleiniger Agenerase-Behandlung beobachtet wurden, vergleichbar; eine Ausnahme bildeten Erhöhungen der Triglycerid- und CPK-Werte, die bei Patienten, die Agenerase zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir erhielten, sehr häufig auftraten.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Daten zur Überdosierung von Agenerase vor. Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Intoxikation (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten, wenn erforderlich, sind notwendige unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Agenerase Lösung zum Einnehmen enthält eine große Menge an Propylenglycol (siehe Abschnitt 4.4). Im Fall einer Überdosierung wird eine Überwachung und gegebenenfalls Behandlung des Säure-Base-Haushalts empfohlen. Propylenglycol kann durch Hämodialyse entfernt werden. Da Amprenavir jedoch weitgehend an Plasma-Proteine gebunden wird, ist eine Elimination von Amprenavir aus dem Blut per Dialyse wahrscheinlich nicht möglich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Proteasehemmer, ATC-Code: J05A E05

Wirkmechanismus

Amprenavir ist ein kompetitiver Hemmer der HIV-1-Protease. Amprenavir bindet an das aktive Zentrum der HIV-1-Protease und verhindert dadurch die Prozessierung viraler gag- und gag-pol-Polyproteinvorstufen mit der Folge einer Bildung unreifer, nicht infektiöser Viruspartikel. Die *in vitro* beobachtete antivirale Aktivität von Fosamprenavir beruht auf der Anwesenheit von Spuren an Amprenavir.

Antiretrovirale Aktivität *in vitro*

Die antivirale Aktivität von Amprenavir *in vitro* gegen HIV-1 IIIB wurde sowohl an akut und chronisch infizierten lymphoblastischen Zelllinien (MT-4, CEM-CCRF, H9) wie auch an peripheren Blutzellen untersucht. Die 50%ige Hemmkonzentration (IC_{50}) von Amprenavir liegt im Bereich von 0,012 bis 0,08 μ M bei akut infizierten Zellen und beträgt 0,41 μ M bei chronisch infizierten Zellen (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Der Zusammenhang zwischen der Aktivität von Amprenavir gegen HIV-1 *in vitro* und der Hemmung der HIV-1-Replikation beim Menschen ist noch nicht definiert.

Resistenz

In vitro

HIV-1-Isolate mit einer verringerten Empfindlichkeit auf Amprenavir wurden in seriellen Passagen *in vitro* selektiert. Die verringerte Empfindlichkeit auf Amprenavir war mit einem Virus, das I50V-, I84V-, V32I+I47V- oder I54M-Mutationen entwickelte, assoziiert.

In vivo

- a) Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten oder mit Proteasehemmern nicht vorbehandelte Patienten

(Hinweis: Agenerase ist nicht zugelassen für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten oder mit Proteasehemmern nicht vorbehandelte Patienten).

Während der Amprenavir/Fosamprenavir Entwicklungsprogramme wurden verschiedene Behandlungsschemas mit und ohne einer zusätzlichen Gabe von Ritonavir bewertet. Die Auswertung der Proben der Patienten, bei denen ein virologisches Versagen auftrat, ergab vier Hauptresistenzpfade: V32I+I47V, I50V, I54L/M und I84V. Zusätzlich beobachtete Mutationen, die zur Resistenz beitragen könnten, waren: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V und I93L.

Bei der Behandlung antiretroviral nicht vorbehandelter Patienten mit den derzeit zugelassenen Fosamprenavir/Ritonavir-Dosierungen wurden - wie bei anderen Ritonavir geboosterten Behandlungsschemas mit Proteaseinhibitoren - die beschriebenen Mutationen nur selten beobachtet. Bei sechzehn von 434 antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten, die 700mg Fosamprenavir mit 100mg Ritonavir zweimal täglich in der Studie ESS100732 erhalten haben, trat ein virologisches Versagen bis Woche 48 auf, wobei 14 Isolate genotypisch untersucht werden konnten. Drei von 14 Isolaten hatten Protease Resistenz-Mutationen. Eine Resistenz-Mutation wurde in jedem der 3 Isolate beobachtet: K20K/R, I54I/L bzw. I93I/L.

Eine genotypische Analyse der Isolate von 13 von 14 Kindern, bei denen ein virologisches Versagen innerhalb der 59 eingeschlossenen, mit Proteasehemmern nicht vorbehandelten Patienten auftrat, zeigte Resistenzmuster, die ähnlich denen bei Erwachsenen waren.

- b) Mit Proteasehemmern vorbehandelte Patienten

Amprenavir

In der Studie PRO30017 (600 mg Amprenavir / 100mg Ritonavir zweimal täglich in den Teilstudien A und B mit je 80 bzw. 37 Patienten) an mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten traten bei Patienten mit virologischem Versagen die folgenden Proteasehemmer-Mutationen auf: 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 und I93L/M.

Fosamprenavir

In der Studie APV30003 und ihrer Verlängerung APV30005 (700 mg Fosamprenavir / 100 mg Ritonavir zweimal täglich: n=107) an mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten traten bei Patienten mit virologischem Versagen über 96 Wochen, die folgenden Proteasehemmer-Mutationen auf: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V und L90M.

In den pädiatrischen Studien APV20003 und APV29005 wurden 67 mit Proteasehemmern vorbehandelte Patienten mit Fosamprenavir / Ritonavir behandelt. Bei neun Patienten von 22 Patienten

mit virologischem Versagen waren in der genotypisierten Analyse Therapie-assoziierte Protease-Mutationen nachweisbar. Die Resistenzmuster ähnelten denen bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Erwachsenen, die mit Fosamprenavir / Ritonavir behandelt wurden.

Auf genotypischer Resistenztestung basierende Analysen

Genotypische Interpretationssysteme können zur Abschätzung der Aktivität von Amprenavir / Ritonavir oder Fosamprenavir / Ritonavir bei Patienten mit Proteasehemmer-resistenten Isolaten angewendet werden. Der derzeitige (Juli 2006) ANRS-AC-11-Algorithmus für Fosamprenavir / Ritonavir definiert Resistenz als das Vorhandensein der Mutationen V32I+147A/V, oder I50V, oder mindestens 4 der folgenden Mutationen L10F/I, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V und L90M in Verbindung mit einer gesteigerten phänotypischen Resistenz auf Fosamprenavir mit Ritonavir sowie einer verringerten Wahrscheinlichkeit eines virologischen Ansprechens (Resistenz). Die Schlussfolgerungen hinsichtlich der Relevanz bestimmter Mutationen oder Mutationsmuster können Änderungen durch zusätzliche Daten unterliegen, und es wird empfohlen, immer die aktuellen Interpretationssysteme zur Analyse der Ergebnisse von Resistenztests heranzuziehen.

Auf phänotypischer Resistenztestung basierende Analysen

Klinisch validierte phänotypische Interpretationssysteme können in Verbindung mit den genotypischen Daten zur Abschätzung der Aktivität von Amprenavir / Ritonavir oder Fosamprenavir / Ritonavir bei Patienten mit Proteasehemmer-resistenten Isolaten angewendet werden. Firmen, die diagnostische Resistenztests vertreiben, haben klinisch-phänotypische Cut-offs (Trennpunkte) für FPV/RTV entwickelt, die zur Interpretation von Ergebnissen eines Resistenztests angewendet werden können.

Kreuzresistenz

HIV-1-Isolate mit einer verringerten Empfindlichkeit gegen Amprenavir wurden während serieller Passagen in *In-vitro*-Experimenten selektiert. Eine verringerte Empfindlichkeit gegen Amprenavir wurde mit Viren, die I50V-, I84V-, V32I+I47V- oder I54M-Mutationen entwickelt hatten, in Verbindung gebracht. Jedes dieser vier mit einer verringerten Empfindlichkeit gegen Amprenavir assoziierten genetischen Muster erzeugt eine gewisse Kreuzresistenz gegen Ritonavir, die Empfindlichkeit gegen Indinavir, Nelfinavir und Saquinavir bleibt aber generell erhalten. Es gibt derzeit Daten zur Kreuzresistenz zwischen Amprenavir und anderen Proteasehemmern für alle 4 Fosamprenavir Resistenzpfade, entweder allein oder in Kombination mit anderen Mutationen. Auf Basis von fünfundzwanzig antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten, bei denen ein Fosamprenavir-haltiges Schema versagte (einer davon wies eine Resistenz gegen Lopinavir und Saquinavir zu Behandlungsbeginn auf und ein anderer gegen Tipranavir), scheinen die mit Amprenavir assoziierten Resistenzpfade eine begrenzte Kreuzresistenz gegen Atazanavir/Ritonavir (drei von 25 Isolaten), Darunavir/Ritonavir (vier von 25 Isolaten), Indinavir/Ritonavir (einer von 25 Isolaten), Lopinavir/Ritonavir (drei von 24 Isolaten), Saquinavir (drei von 24 Isolaten) und Tipranavir/Ritonavir (vier von 24 Isolaten) hervorzurufen. Umgekehrt behält Amprenavir seine Aktivität gegen einige andere Proteasehemmer-resistente Isolate bei; der Erhalt dieser Aktivität scheint von der Zahl und vom Typ der Resistenz-Mutationen in den Isolaten abhängig zu sein. Die Anzahl der Schlüsselmutationen für eine PI-Resistenz steigt deutlich, je länger eine versagende Therapie mit einem Proteasehemmer fortgeführt wird. Der frühzeitige Abbruch einer versagenden Therapie wird empfohlen, um die Anhäufung einer Vielzahl von Mutationen in Grenzen zu halten, die sich auf die nachfolgende Behandlung nachteilig auswirken kann.

Die Entwicklung einer Kreuzresistenz zwischen Amprenavir und Reverse-Transkriptase-Hemmern ist unwahrscheinlich, da die enzymatischen Angriffspunkte unterschiedlich sind.

Agenerase wird wegen des schnellen Auftretens resistenter Viren nicht zur Anwendung als Monotherapie empfohlen.

Klinische Erfahrungen:

Mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelte Erwachsene, „geboosterte“ Agenerase-Kapseln

Der Beleg der Wirksamkeit von Agenerase in Kombination mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich beruht auf der Studie PRO30017, einer randomisierten offenen Studie, in der mit PI vorbehandelte Erwachsene nach virologischem Versagen (Viruslast \geq 1000 Kopien/ml) entweder Agenerase (600 mg zweimal täglich) zusammen mit Ritonavir (100 mg zweimal täglich) und Nukleosidanalogen (NRTI) oder eine Standardtherapie (standard of care, SOC) mit einem PI, vorwiegend mit niedrigdosiertem Ritonavir „geboostert“, erhielten.

Einhundertdreundsechzig (n=163) Patienten mit nachgewiesener Virus-Empfindlichkeit gegenüber Agenerase, mindestens einem anderen PI und mindestens einem NRTI wurden in die Teilstudie A von PRO30017 eingeschlossen. Die primäre Analyse stellte die Nicht-Unterlegenheit von APV/Ritonavir im Vergleich zur SOC-PI-Gruppe im Hinblick auf die Zeit-adjustierte Durchschnittsveränderung vom Ausgangswert (AAUCMB) in der Viruslast (HIV-1-RNA) im Plasma nach 16 Wochen fest, bei einer Nicht-Unterlegenheitsschwelle von 0,4 log₁₀ Kopien/ml.

Ergebnisse in Woche 16

	Amprenavir / Ritonavir (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV (20%)	Behandlungsdifferenz
<i>Kenndaten zu Beginn der Behandlung</i>			
Mediane HIV-1 RNA (log ₁₀ Kopien/ml) (Wertebereich)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Mediane CD4-Zahl (Zellen/ml) (Wertebereich)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Zahl der vorher eingenommenen PIs [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Mediane Zahl der primären PI-Mutationen ¹	1,0 (Wertebereich 0-2)	1,0 (Wertebereich 0-2)	
Zahl der vorher eingenommenen NRTIs [n (%)]			
≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Ergebnisse^a</i>			
Mittlere AAUCMB - Plasma-HIV-1-RNA (log ₁₀ Kopien/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c
Plasma-HIV-1-RNA unter 400 Kopien/ml (%)	66	70	6 (-21, 9) ^c

^a Intent-To-Treat (exponierte)-Population: Beobachtungsanalyse

^b Mittlerer stratifizierter Unterschied

^c 95% Konfidenzintervall

¹ Primäre Mutationen wurden zum Zeitpunkt der Originalanalalyse in 2002 nach dem IAS der USA definiert: D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Stark vorbehandelte Kinder, „ungeboostertes“ Agenerase

Der Beleg der Wirksamkeit von ungeboostertem Agenerase basiert auf zwei unkontrollierten Studien mit insgesamt 288 HIV-infizierten Kindern im Alter von 2 bis 18 Jahren, von denen 152 mit PI vorbehandelt waren. In den Studien wurde Agenerase Lösung zum Einnehmen und Kapseln in Dosierungen von 15 mg/kg dreimal täglich, 20 mg/kg dreimal täglich, 20 mg/kg zweimal täglich und 22,5 mg/kg zweimal täglich untersucht, wobei die Mehrzahl der Patienten 20 mg/kg zweimal täglich erhielt. Kinder von 13 Jahren aufwärts mit einem Gewicht von mindestens 50 kg erhielten 1200 mg Agenerase zweimal täglich. Es wurde kein niedrig dosiertes Ritonavir gleichzeitig gegeben; die Mehrheit der mit PI vorbehandelten Patienten hatte vorher mindestens einen (78%) oder zwei (42%) der zusammen mit Agenerase verabreichten NRTIs erhalten. Nach 48 Wochen hatten ungefähr 25% der in der Studie eingeschlossenen Patienten eine Plasma-HIV-1-RNA-Konzentration <10.000 Kopien/ml und 9% <400 Kopien/ml bei einer medianen Zunahme der CD4-Zellzahl von 26 Zellen/mm³ (n=74) gegenüber dem Ausgangswert.

Basierend auf diesen Daten sollte bei der Therapieoptimierung bei mit PI vorbehandelten Kindern der zu erwartende Nutzen von „ungeboostertem“ Agenerase in Betracht gezogen werden.

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit von „geboostertem“ Agenerase bei Kindern vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Nach oraler Verabreichung wird Amprenavir schnell und gut resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit ist mangels einer akzeptablen intravenösen Formulierung zur Anwendung beim Menschen unbekannt. Ca. 90% einer oral verabreichten, radioaktiv-markierten Amprenavir-Dosis wurden überwiegend in Form von Amprenavir-Metaboliten im Urin und den Faeces wiedergefunden. Nach oraler Verabreichung beträgt die mittlere Dauer (t_{max}) bis zur maximalen Serum-Konzentration von Amprenavir ungefähr 1 bis 2 Stunden für die Kapsel und ungefähr 0,5 bis 1 Stunde für die Lösung. Ein zweiter Peak wird nach zehn bis zwölf Stunden beobachtet, was entweder durch eine verzögerte Resorption oder enterohepatische Rezirkulation bedingt ist.

Bei therapeutischer Dosierung (1200 mg Amprenavir zweimal täglich) beträgt die durchschnittliche Höchstkonzentration im Steady-State ($C_{max, ss}$) von Amprenavir Kapseln ca. 5,36 µg/ml (0,92-9,81) und die minimale Konzentration im Steady-State ($C_{min, ss}$) 0,28 µg/ml (0,12-0,51). Die durchschnittliche AUC über ein Dosierungsintervall von 12 Stunden beträgt 18,46 µg.h/ml (3,02-32,95). Die 50 mg und 150 mg Weichkapseln haben Bioäquivalenz gezeigt. Die Bioverfügbarkeit der Lösung zum Einnehmen ist bei gleicher Dosierung geringer als die der Kapseln und weist eine AUC und C_{max} auf, die um 14% bzw. 19% erniedrigt sind (siehe Abschnitt 4.2).

Die Verabreichung von Amprenavir mit einer Mahlzeit führt zu einer 25%igen Abnahme der AUC, hat aber keine Wirkung auf die Konzentration von Amprenavir 12 Stunden nach Dosierung (C_{12}). Daher blieb die minimale Konzentration im Steady-State ($C_{min, ss}$) von der Nahrungsaufnahme unbeeinflusst, obgleich die gleichzeitige Nahrungsaufnahme das Ausmaß und die Rate der Resorption beeinflusst.

Verteilung: Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 430 l (6 l/kg bei einem Körpergewicht von 70 kg) und lässt auf ein großes Verteilungsvolumensowie eine ungehinderte Penetration von Amprenavir aus dem Blutkreislauf in das Gewebe schließen. Die Amprenavir-Konzentration im Liquor beträgt weniger als 1% der Plasmakonzentration.

In *In-vitro*-Studien beträgt die Proteinbindung von Amprenavir ca. 90%. Amprenavir wird neben Albumin hauptsächlich an das alpha-1-Säure-Glykoprotein (AAG) gebunden. Es wurde gezeigt, dass die AAG-Konzentrationen im Verlauf der antiretroviren Therapie abnehmen. Diese Änderung führt zu einer Abnahme der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs im Plasma, wobei die Menge von ungebundenem Amprenavir, das den aktiven Anteil darstellt, wahrscheinlich unverändert bleibt. Während die absolute Konzentration von ungebundenem Amprenavir konstant bleibt, schwankt der prozentuale Anteil des freien aktiven Bestandteils während des Dosierungsintervalls in Abhängigkeit von der Gesamt-Arzneistoffkonzentration im Steady-State über den Bereich von $C_{max, ss}$ bis $C_{min, ss}$. Dieses führt zu Schwankungen des geschätzten Verteilungsvolumens des gesamten aktiven Bestandteils, das Verteilungsvolumen des freien Anteils bleibt jedoch unverändert.

Klinisch signifikante Wechselwirkungen aufgrund von Proteinverdrängungsmechanismen mit Arzneimitteln, die hauptsächlich an AAG gebunden werden, wurden im Allgemeinen nicht beobachtet, hieraus resultierende Wechselwirkungen mit Amprenavir sind daher sehr unwahrscheinlich.

Metabolisierung: Amprenavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, nur ca. 3% der verabreichten Dosis werden in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Der Abbau über das Enzym Cytochrom-P450 CYP3A4 stellt den Hauptstoffwechselweg dar. Amprenavir ist sowohl ein Substrat als auch ein Hemmer von CYP3A4. Daher müssen Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren oder inhibieren bzw. ein Substrat von CYP3A4 darstellen, mit Vorsicht

verabreicht werden, wenn sie gleichzeitig mit Agenerase gegeben werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Elimination: Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Amprenavir liegt zwischen 7,1 und 10,6 Stunden. Nach mehrfacher oraler Gabe von Amprenavir (1200 mg zweimal täglich) kommt es nicht zu einer signifikanten Arzneistoffakkumulation. Die Ausscheidung von Amprenavir erfolgt hauptsächlich über den Leberstoffwechsel; weniger als 3% werden unverändert im Urin ausgeschieden. Ca. 14% der verabreichten Amprenavir-Dosis werden in Form von Metaboliten oder als unverändertes Amprenavir mit dem Urin und ca. 75% mit den Faeces ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen:

Kinder: Die Pharmakokinetik von Amprenavir bei Kindern (4 Jahre und älter) ist ähnlich wie bei Erwachsenen. Die Gabe von Agenerase Kapseln, entweder 20 mg/kg zweimal oder 15 mg/kg dreimal täglich, führt zu einer ähnlichen täglichen Amprenavir-Exposition wie bei Erwachsenen mit einer Dosierung von 1200 mg zweimal täglich. Amprenavir ist aus der Lösung 14% weniger bioverfügbar als aus den Kapseln; daher sind Agenerase Lösung und Agenerase Kapseln nicht auf einer Milligrammbasis austauschbar.

Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik von Amprenavir wurde bei Patienten über 65 Jahre noch nicht untersucht.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurden nicht speziell untersucht. Weniger als 3% der therapeutischen Dosis von Amprenavir wird unverändert im Urin ausgeschieden. Der Einfluss einer Nierenfunktionsstörung auf die Ausscheidung von Amprenavir dürfte daher minimal sein, eine Reduzierung der Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird nicht für erforderlich gehalten.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen: Die Pharmakokinetik von Amprenavir ist bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen signifikant verändert. Der AUC-Wert stieg bei Patienten mit mittelschweren Leberschäden auf fast das Dreifache und bei Patienten mit schweren Leberschäden auf das Vierfache an. Korrespondierend zur AUC nimmt die Ausscheidung ab. Agenerase Lösung zum Einnehmen darf bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder Leberversagen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

5.3 Prälklinische Daten zur Sicherheit

In Langzeitstudien zur Kanzerogenität mit Amprenavir an Mäusen und Ratten traten bei männlichen Tieren benigne hepatozelluläre Adenome bei Dosierungen auf, die dem 2,0-fachen (Mäuse) oder 3,8-fachen (Ratte) der Exposition am Menschen, nach zweimal täglicher Gabe von 1200 mg Amprenavir, entsprachen. An männlichen Mäusen wurden fokale hepatozelluläre Strukturveränderungen in Dosierungen beobachtet, die dem mindestens 2,0-fachen der humantherapeutischen Dosis entsprachen.

Eine erhöhte Inzidenz an hepatozellulären Karzinomen wurde bei allen männlichen Mäusen in den mit Amprenavir behandelten Gruppen beobachtet. Diese Erhöhung war jedoch in den entsprechenden Tests statistisch nicht signifikant im Vergleich zu männlichen Mäusen der Kontrollgruppe. Der zugrunde liegende Mechanismus für die Entstehung der hepatozellulären Adenome und Karzinome wurde noch nicht aufgeklärt und die Relevanz dieser beobachteten Effekte für den Menschen ist unklar. Aus den vorliegenden Expositionsdaten am Menschen, sowohl aus klinischen Studien als auch aus der therapeutischen Anwendung, ergaben sich jedoch wenig Hinweise für die Annahme einer klinischen Relevanz dieser Befunde.

In einer Standardbatterie von *In-vivo*- und *In-vitro*-Genotoxizitätstests, die bakterielle reverse Mutationstests (Ames-Test), Maus-Lymphom-Test, Mikrokerntest an Ratten und Chromosomenaberrationstest an menschlichen peripheren Lymphozyten beinhalteten, war Amprenavir weder mutagen noch genotoxisch.

In toxikologischen Studien an geschlechtsreifen Tieren waren klinisch relevante Befunde auf Leberfunktions- und gastrointestinale Störungen beschränkt. Lebertoxizität zeigte sich in einem Anstieg der Leberenzyme und des Lebergewichts sowie in mikroskopisch auffälligen Befunden einschließlich hepatozytischer Nekrose. Diese Lebertoxizität kann im klinischen Alltag durch Messung von AST, ALT und der Aktivität der alkalischen Phosphatase überwacht und nachgewiesen werden. Bisher wurde in klinischen Studien noch keine signifikante Lebertoxizität bei Patienten beobachtet, weder während der Verabreichung von Agenerase noch nach Ende der Behandlung.

Amprenavir beeinflusste nicht die Fertilität.

Lokale Reaktionen und sensibilisierende Eigenschaften traten in Tierversuchen nicht auf. Lediglich bei Kaninchen wurden leichte Irritationen des Auges beobachtet.

Studien zur Toxizität bei Jungtieren, die ab einem Alter von 4 Tagen behandelt wurden, zeigten sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den mit Amprenavir behandelten Tieren eine hohe Mortalität. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass in Jungtieren die Metabolisierungsweges noch nicht voll ausgereift sind, so dass Amprenavir oder andere kritische Bestandteile der Formulierung (z. B. Propylenglycol, PEG 400) nicht metabolisiert oder ausgeschieden werden können. Die Möglichkeit anaphylaktischer Reaktionen auf PEG 400 kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. In klinischen Studien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Amprenavir bei Kindern unter vier Jahren nicht belegt.

Bei trächtigen Mäusen, Ratten und Kaninchen wurden keine schwerwiegenden Wirkungen auf die embryo-foetale Entwicklung beobachtet. Bei einer systemischen Plasmaexposition, die signifikant unter (Kaninchen) oder nicht signifikant höher (Ratten) als die erwartete Exposition unter therapeutischer Dosierung beim Menschen lag, wurden jedoch eine Reihe von geringfügigen Veränderungen einschließlich Thymuselongation und geringfügige Skelettveränderungen beobachtet, die auf eine verzögerte Entwicklung hinweisen. Eine dosisabhängige Zunahme des Plazentagewichts mit möglichem Effekt auf die Plazentafunktion wurde bei Kaninchen und Ratten beobachtet. Es wird daher empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter, die Agenerase einnehmen, zuverlässige Verhütungsmethoden (z. B. Barriere-Methoden) anwenden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol,
Macrogol 400 (PEG 400),
Tocofersolan (TPGS),
Acesulfam-Kalium,
Saccharin-Natrium,
Natriumchlorid,
künstliches Kaugummi-Trauben-Aroma,
natürliches Pfefferminz-Aroma,
Levomenthol,
Citronensäure,
Natriumcitrat-Dihydrat,
gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

15 Tage nach Anbruch ist die restliche Lösung zum Einnehmen zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), die 240 ml Lösung zum Einnehmen enthalten. Ein 20 ml Messlöffel wird mitgeliefert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/00/148/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der erstmaligen Zulassung: 20. Oktober 2000

Datum der letzten Verlängerung: 17. November 2005

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur (EMEA) <http://www.emea.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Weichkapseln

- Glaxo Operations UK Limited, trading as Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Vereinigtes Königreich.
Die Herstellungserlaubnis wurde am 30. Juni 1995 durch die Medicines Control Agency,
Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, Vereinigtes Königreich,
erteilt.

Lösung zum Einnehmen

- Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG
Industriestraße 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Deutschland

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**FLASCHENETIKETT MIT BEILAGE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Agenerase 50 mg Weichkapseln
Amprenavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 50 mg Amprenavir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dieses Arzneimittel enthält Glycerol, Sorbitol (E420) und Propylenglycol.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

480 Weichkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

Das Behältnis fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/148/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**FLASCHENETIKETT MIT BEILAGE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Agenerase 150 mg Weichkapseln
Amprenavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 150 mg Amprenavir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dieses Arzneimittel enthält Glycerol, Sorbitol (E420) und Propylenglycol.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

240 Weichkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

Das Behältnis fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/148/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Agenerase 150 mg Weichkapseln
Amprenavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 150 mg Amprenavir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dieses Arzneimittel enthält Glycerol, Sorbitol (E420) und Propylenglycol.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

480 Weichkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

Das Behältnis fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/148/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig :

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**FALTSCHACHTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Agenerase 15 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Amprenavir

2. WIRKSTOFF(E)

15 mg/ml Amprenavir

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dieses Arzneimittel enthält Propylenglycol, Kalium und Natrium.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Flascheninhalt:
240 ml Lösung zum Einnehmen enthalten 15 mg /ml Amprenavir.

In der Packung befindet sich ein 20 ml Messbecher.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern.

15 Tage nach Anbruch ist die restliche Lösung zum Einnehmen zu verwerfen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/148/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**BEILAGE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Agenerase 15 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Amprenavir

2. WIRKSTOFF(E)

15 mg/ml Amprenavir

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dieses Arzneimittel enthält Propylenglycol, Kalium und Natrium.
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Flascheninhalt:
240 ml Lösung zum Einnehmen enthalten 15 mg /ml Amprenavir.

In der Packung befindet sich ein 20 ml Messbecher.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern.

15 Tage nach Anbruch ist die restliche Lösung zum Einnehmen zu verwerfen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/148/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Agenerase 50 mg Weichkapseln Amprenavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

- 1) Was ist Agenerase und wofür wird es angewendet?
- 2) Was müssen Sie vor der Einnahme von Agenerase beachten?
- 3) Wie ist Agenerase einzunehmen?
- 4) Welche Nebenwirkungen sind möglich?
- 5) Wie ist Agenerase aufzubewahren?
- 6) Weitere Informationen

1. WAS IST AGENERASE UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Agenerase gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Proteasehemmer genannt werden. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung der Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) eingesetzt.

Agenerase wird zur Behandlung von HIV-1-infizierten, mit Proteasehemmern vorbehandelten Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren angewendet. Agenerase wird zur Anwendung in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln verschrieben. Ihr Arzt wird Sie normalerweise anweisen, Agenerase Kapseln zusammen mit niedrigen Dosen Ritonavir anzuwenden, um die Wirkung von Agenerase zu verstärken. Der Einsatz von Agenerase wird auf dem von Ihrem Arzt für Sie durchgeführten individuellen viralen Resistenztest und Ihrer Behandlungsvorgeschichte basieren.

Für nicht mit Proteasehemmern vorbehandelte Patienten ist der Vorteil einer Verstärkung der Wirkung von Amprenavir durch Ritonavir (Boosterung) nicht belegt.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON AGENERASE BEACHTEN?

Agenerase darf nicht eingenommen werden

- Sie dürfen Agenerase nicht einnehmen, wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Amprenavir oder einen der sonstigen Bestandteile von Agenerase sind.
- wenn Sie schwere Leberfunktionsstörungen haben (siehe „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Agenerase ist erforderlich“).
- Wenn Sie zur Zeit eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
 - Astemizol oder Terfenadin (üblicherweise zur Behandlung allergischer Symptome – diese Arzneimittel können auch ohne Verschreibung erhältlich sein)
 - Pimozid (zur Behandlung der Schizophrenie)
 - Cisaprid (zur Behandlung von bestimmten Magenproblemen)
 - Ergotaminderivate (zur Behandlung von Kopfschmerzen)

- Rifampicin (zur Behandlung der Tuberkulose)
 - Amiodaron, Chinidin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen)
 - Flecainid und Propafenon (Herzmedikamente)
 - Triazolam und oral anzuwendendes (zum Einnehmen über den Mund) Midazolam (wird zur Schlafförderung und/oder Angstlösung angewendet)
 - Bepridil (zur Behandlung des Bluthochdrucks)
- wenn Sie gegenwärtig Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, einnehmen, da dadurch verhindert wird, dass Agenerase seine volle Wirkung entfaltet (siehe „Bei Einnahme von Agenerase mit anderen Arzneimitteln“).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an einer der oben genannten Erkrankungen leiden oder irgendeines der oben genannten Arzneimittel einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Agenerase ist erforderlich

Sie werden Agenerase jeden Tag einnehmen müssen. Dieses Arzneimittel hilft, Ihre Erkrankung unter Kontrolle zu halten, kann sie aber nicht heilen. Es können auch weiterhin andere Infektionen oder andere mit einer HIV-Infektion verbundene Erkrankungen auftreten. Sie sollten daher in regelmäßiger Kontakt mit Ihrem Arzt bleiben. Beenden Sie die Einnahme nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Ihr Arzt empfohlen hat, dass Sie Agenerase Kapseln zusammen mit niedrigen Dosen von Ritonavir zur Verstärkung der Wirkung (Boosterung) einnehmen, vergewissern Sie sich, dass Sie vor Beginn der Behandlung die Gebrauchsinformation zu Ritonavir sorgfältig gelesen haben.

Die zur Zeit vorliegenden Informationen sind unzureichend, um die Anwendung von Agenerase bei Kindern unter 4 Jahren zu empfehlen. Ebenso liegen keine ausreichenden Informationen vor, um die Anwendung von Agenerase Kapseln zusammen mit Ritonavir zur Wirkungsverstärkung bei Kindern im Alter von 4 bis 12 Jahren oder allgemein bei Patienten unter 50 kg Körpergewicht zu empfehlen.

Agenerase kann zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die Sie einnehmen, führen. Daher ist es wichtig, dass Sie den Abschnitt „Bei Einnahme von Agenerase mit anderen Arzneimitteln“ lesen, bevor Sie mit der Einnahme von Agenerase beginnen.

Informieren Sie Ihren Arzt über jede derzeitige oder frühere andere Erkrankung.

- Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Lebererkrankung in Ihrer Vorgesichte haben. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit antiretroviralen Arzneimitteln behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, dass schwerwiegende oder möglicherweise tödliche Lebererkrankungen als Nebenwirkung auftreten und benötigen möglicherweise Leberfunktionstests zur Kontrolle.
- Die Anwendung von Agenerase zusammen mit Ritonavir wurde bei Patienten mit einer Lebererkrankung nicht untersucht. Wenn Ihre Lebererkrankung schwerwiegend ist, dürfen Sie diese Kombination nicht einnehmen.
- Die Anwendung von Agenerase Kapseln (ohne Ritonavir) wurde bei Patienten mit einer Lebererkrankung untersucht. Wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden und Ihr Arzt entschieden hat, Agenerase ohne Verstärkung durch Ritonavir anzuwenden, muss die Agenerase-Dosis möglicherweise angepasst werden.
- Es liegen Berichte über eine erhöhte Blutungsneigung bei Patienten mit Hämophilie, die Proteasehemmer einnehmen, vor. Der Grund dafür ist nicht bekannt. Möglicherweise benötigen Sie zusätzlichen Faktor VIII, um die Blutungsneigung zu kontrollieren.
- Bei Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie erhalten, können eine Umverteilung, Ansammlung oder ein Verlust von Körperfett auftreten. Suchen Sie Ihren Arzt auf, wenn Sie Veränderungen der Körperfettverteilung bemerken.
- Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleit-Infektionen können kurz nach Beginn der antiretroviraen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es

wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

- Wenn Sie irgendwelche anderen gesundheitlichen Bedenken haben, besprechen Sie diese mit Ihrem Arzt.

Knochenerkrankungen:

Bei einigen Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems oder ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Die Behandlung mit Agenerase verringert nicht das Risiko einer Übertragung von HIV auf andere durch Sexualkontakt oder durch Blut. Daher sollten Sie weiterhin entsprechende Vorsichtsmaßnahmen anwenden.

Bei Einnahme von Agenerase mit anderen Arzneimitteln

Bevor Sie mit der Behandlung beginnen, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Dies ist **sehr wichtig**, da die Anwendung von mehr als einem Arzneimittel zur selben Zeit die Wirkungen einzelner Arzneimittel verstärken oder abschwächen kann. Dies kann mitunter zu ernsthaften medizinischen Folgen führen.

Es gibt einige Arzneimittel, die Sie **nicht** zusammen mit Agenerase **einnehmen dürfen** (für weitere Informationen siehe „Agenerase darf nicht eingenommen werden“).

Agenerase kann auch mit bestimmten anderen Arzneimitteln in Wechselwirkung treten. Die Anwendung der folgenden Arzneimittel zusammen mit Agenerase darf nur auf ärztlichen Rat hin erfolgen: Anästhetika (z. B. Lidocain), Antibiotika (z. B. Rifabutin, Clarithromycin, Dapson und Erythromycin), Mittel gegen Pilze (z. B. Ketoconazol, Itraconazol), Malariamittel (z. B. Halofantrin), Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital), Calciumkanalblockern (z. B. Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin und Verapamil) Cholesterin-senkende Mittel (z. B. Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin), Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (z. B. Sildenafil und Vardenafil), nicht-nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer (z. B. Delavirdin, Efavirenz und Nevirapin), Opate (z. B. Methadon), Hormone wie Östrogene und Gestagene (z. B. hormonelle Kontrazeptiva wie die „Pille“), einige Glukokortikoide (z. B. Fluticasone-17-propionate und Budenosid), trizyklische Antidepressiva (z. B. Desipramin und Nortriptylin), Beruhigungsmittel (z. B. mittels Injektion zu verabreichendes Midazolam), Paroxetin und andere Arzneimittel (z. B. Clozapin und Loratadin).

Wenn Sie bestimmte Arzneimittel, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können, wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Lidocain, Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin, trizyklische Antidepressiva und Warfarin, zur selben Zeit wie Agenerase einnehmen, wird Ihr Arzt vielleicht zusätzliche Bluttests durchführen, um mögliche Sicherheitsprobleme zu minimieren.

Wenn Sie orale Kontrazeptiva (Anti-Baby-Pille, „Pille“) einnehmen, ist es empfehlenswert, dass Sie eine andere Verhütungsmethode (z. B. Kondome) anwenden, um eine Schwangerschaft während der Einnahme von Agenerase zu verhindern. Die gleichzeitige Anwendung von Agenerase und der Anti-Baby-Pille könnte zu einer Abnahme der Wirksamkeit von Agenerase führen.

Bei Einnahme von Agenerase zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nehmen Sie Agenerase Kapseln unzerkaut mit Wasser oder einem anderen Getränk ein. Die Kapseln können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder eine baldige Schwangerschaft planen, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Die sichere Anwendung von Agenerase während der Schwangerschaft ist nicht belegt. Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es wird nicht empfohlen, dass Sie Ihr Baby während der Einnahme von Agenerase stillen. Es wird empfohlen, dass HIV-positive Frauen ihre Kinder unter keinen Umständen stillen sollen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zum Einfluss von Agenerase auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Wenn Ihnen unter der Behandlung mit Agenerase schwindlig wird, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Agenerase Kapseln

Diese Kapseln enthalten Glycerol, das in hohen Dosen zu Nebenwirkungen führen kann. Glycerol kann Kopfschmerzen, Magenverstimmung und Durchfall verursachen.

Diese Kapseln enthalten auch Sorbitol. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Da Agenerase Kapseln Vitamin E enthalten, sollten Sie kein Vitamin E zusätzlich einnehmen.

3. WIE IST AGENERASE EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Agenerase immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Wenn Sie gegen Magenbeschwerden ein Mittel zur Bindung der Magensäure einnehmen müssen oder wenn Sie ein Arzneimittel mit einem Magensäure-bindenden Bestandteil (z. B. Didanosin) einnehmen, ist es ratsam, dass Sie dieses mehr als eine Stunde vor oder nach Agenerase einnehmen, anderenfalls können die Wirkungen von Agenerase vermindert werden.

- Nehmen Sie Agenerase Kapseln unzerkaut mit Wasser oder einem anderen Getränk ein. Die Kapseln können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.
- *Erwachsene und Jugendliche (12 Jahre und älter)(mehr als 50 kg Körpergewicht):* Die normale Dosis von Agenerase Kapseln beträgt 600 mg zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln. Wenn Ihr Arzt entscheidet, dass die Einnahme von Ritonavir für Sie nicht geeignet ist, werden Sie höhere Dosen einnehmen müssen (1200 mg Amprenavir zweimal täglich).
- Kinder (4 bis 12 Jahre) und Patienten mit weniger als 50 kg Körpergewicht: Die Dosis wird von Ihrem Arzt berechnet werden und richtet sich nach dem Körpergewicht. Die übliche Dosis von Agenerase Kapseln beträgt 20 mg für jedes kg Körpergewicht zweimal täglich. Sie dürfen nicht mehr als 2400 mg pro Tag einnehmen.

In einigen Fällen wird Ihr Arzt die Agenerase-Dosis anpassen, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel zusammen mit Agenerase verabreicht werden.

Damit Agenerase einen möglichst großen Nutzen bringt, ist es sehr wichtig, dass Sie die **gesamte** Tagesdosis, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, einnehmen.

Für Kinder und Erwachsene, die keine Kapseln schlucken können, steht Agenerase Lösung zum Einnehmen zur Verfügung.

Wenn Sie eine größere Menge von Agenerase eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr als die verschriebene Dosis von Agenerase eingenommen haben, sollten Sie sofort mit Ihrem Arzt oder Apotheker Kontakt aufnehmen.

Wenn Sie die Einnahme von Agenerase vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von Agenerase vergessen haben, nehmen Sie es ein, sobald Sie daran denken, und setzen Sie dann die Einnahme wie bisher fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Agenerase abbrechen

Sie **dürfen** die Einnahme von Agenerase **nicht** abbrechen, ohne Ihren Arzt zu fragen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Agenerase Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei der Behandlung einer HIV-Infektion ist es nicht immer möglich zu sagen, ob auftretende Nebenwirkungen durch Agenerase, durch andere Arzneimittel, die gleichzeitig eingenommen werden, oder durch die HIV-Erkrankung selbst verursacht werden. Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt über jede Veränderung Ihres Gesundheitszustandes unterrichten.

Sehr häufige Nebenwirkungen (bei mehr als 10 von 100 Patienten)

- Kopfschmerzen, Müdigkeitsgefühl
- Durchfall, Krankheitsgefühl, Erbrechen, Blähungen
- Hautausschlag (Rötung, Blasen oder Juckreiz) - gelegentlich kann der Hautausschlag schwerwiegender Natur sein und Sie zum Abbrechen der Einnahme dieses Arzneimittels zwingen.
- Erhöhungen der Cholesterinwerte im Blut (ein bestimmtes Blutfett). Ihr Arzt wird Ihre Blutfettwerte vor und während der Agenerase-Behandlung überwachen.

Häufige Nebenwirkungen (bei 1 bis 10 von 100 Patienten)

- Erhöhte Triglycerid-Werte (bestimmte Blutfette), Veränderung der Körperform aufgrund einer veränderten Fettverteilung,
- Verstimmung, Depression, Schlafstörungen, Appetitverlust
- Kribbeln in den Lippen und im Mund, unkontrollierte Bewegungen
- Schmerzen, Unwohlsein oder übersäuerter Magen, weiche Stühle,
- Anstieg bestimmter Leberenzyme, die Transaminasen genannt werden, Anstieg eines Enzyms der Bauchspeicheldrüse namens Amylase

Gelegentliche Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 100 Patienten)

- Erhöhte Blutwerte für Zucker. Ihr Arzt wird Ihre Blutzuckerwerte vor und während der Agenerase-Behandlung überwachen.
- Erhöhte Blutwerte eines Stoffes namens Bilirubin
- Schwellung des Gesichtes, der Lippen und der Zunge (Angioödem bzw. Quincke-Ödem)

Seltene Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 1.000 Patienten)

- Eine schwere oder lebensdrohliche Hautreaktion (Stevens-Johnson-Syndrom)

Andere mögliche Nebenwirkungen

Bei Patienten mit Hämophilie Typ A und B liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen während der Einnahme von Proteasehemmern vor. Sollte dies bei Ihnen eintreten, suchen Sie sofort Rat bei Ihrem Arzt.

Es liegen Berichte über Muskelschmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche, vor allem unter antiretroviraler Behandlung einschließlich Proteasehemmern und Nukleosidanalogien, vor. In seltenen Fällen waren diese Muskelerkrankungen schwerwiegend (Rhabdomyolyse).

Eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung kann aufgrund einer veränderten Fettverteilung zu einer Veränderung der Körperform führen. Dies kann Fettverlust an Beinen, Armen und im Gesicht, eine Fettzunahme am Bauch und in anderen inneren Organen, Brustvergrößerung und Fettgeschwülste im Nacken („Stiernacken“) einschließen. Die Ursache dieser Veränderungen und ihre Langzeitauswirkungen auf die Gesundheit sind derzeit nicht bekannt.

Eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung kann auch erhöhte Blutwerte für Milchsäure und Zucker, eine Hyperlipidämie (erhöhte Blutfettwerte) und eine Insulinresistenz verursachen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST AGENERASE AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Nicht über 30°C lagern. Halten Sie den Behälter fest verschlossen, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Agenerase enthält

Der Wirkstoff ist Amprenavir.

Jede Agenerase Kapsel enthält 50 mg Amprenavir.

Die sonstigen Bestandteile in der Kapsel sind Tocofersolan (TPGS), Macrogol 400 (Polyethylenglycol 400) und Propylenglycol. Die Kapselhülle enthält Gelatine, Glycerol, Sorbitol und Sorbitollösung, Titandioxid und rote Tinte zum Bedrucken.

Wie Agenerase aussieht und Inhalt der Packung

Agenerase 50 mg Weichkapseln sind in Plastikflaschen mit 480 Kapseln erhältlich. Diese Weichkapseln sind oblong, opak, von weißlicher bis cremiger Farbe und mit dem Code GX CC1 markiert.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Hersteller

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Vereinigtes Königreich

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

ГлаксоСмитКайн 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

Kύπρος

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Agenerase 150 mg Weichkapseln Amprenavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

- 1) Was ist Agenerase und wofür wird es angewendet?
- 2) Was müssen Sie vor der Einnahme von Agenerase beachten?
- 3) Wie ist Agenerase einzunehmen?
- 4) Welche Nebenwirkungen sind möglich?
- 5) Wie ist Agenerase aufzubewahren?
- 6) Weitere Informationen

1. WAS IST AGENERASE IST UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Agenerase gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Proteasehemmer genannt werden. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung der Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) eingesetzt.

Agenerase wird zur Behandlung von HIV-1-infizierten, mit Proteasehemmern vorbehandelten Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren angewendet. Agenerase wird zur Anwendung in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln verschrieben. Ihr Arzt wird Sie normalerweise anweisen, Agenerase Kapseln zusammen mit niedrigen Dosen Ritonavir anzuwenden, um die Wirkung von Agenerase zu verstärken. Der Einsatz von Agenerase wird auf dem von Ihrem Arzt für Sie durchgeführten individuellen viralen Resistenztest und Ihrer Behandlungsgeschichte basieren.

Für nicht mit Proteasehemmer vorbehandelte Patienten ist der Vorteil einer Verstärkung der Wirkung von Amprenavir durch Ritonavir (Boosterung) nicht belegt.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON AGENERASE BEACHTEN?

Agenerase darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Amprenavir oder einen der sonstigen Bestandteile von Agenerase sind.
- wenn Sie schwere Leberfunktionsstörungen haben (siehe „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Agenerase ist erforderlich“).
- Wenn Sie zur Zeit eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
 - Astemizol oder Terfenadin (üblicherweise zur Behandlung allergischer Symptome – diese Arzneimittel können auch ohne Verschreibung erhältlich sein)
 - Pimozid (zur Behandlung der Schizophrenie)
 - Cisaprid (zur Behandlung von bestimmten Magenproblemen)
 - Ergotaminderivate (zur Behandlung von Kopfschmerzen)

- Rifampicin (zur Behandlung der Tuberkulose)
 - Amiodaron, Chinidin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen)
 - Flecainid und Propafenon (Herzmedikamente)
 - Triazolam und oral anzuwendendes (zum Einnehmen über den Mund) Midazolam (wird zur Schlafförderung und/oder Angstlösung angewendet)
 - Bepridil (zur Behandlung des Bluthochdrucks)
- wenn Sie gegenwärtig Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, einnehmen, da dadurch verhindert wird, dass Agenerase seine volle Wirkung entfaltet (siehe „Bei Einnahme von Agenerase mit anderen Arzneimitteln“).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an einer der oben genannten Erkrankungen leiden oder irgendeines der oben genannten Arzneimittel einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Agenerase ist erforderlich

Sie werden Agenerase jeden Tag einnehmen müssen. Dieses Arzneimittel hilft, Ihre Erkrankung unter Kontrolle zu halten, kann sie aber nicht heilen. Es können also auch weiterhin andere Infektionen oder andere mit einer HIV-Infektion verbundene Erkrankungen auftreten. Sie sollten daher in regelmäßiger Kontakt mit Ihrem Arzt bleiben. Beenden Sie die Einnahme nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Ihr Arzt empfohlen hat, dass Sie Agenerase Kapseln zusammen mit niedrigen Dosen von Ritonavir zur Verstärkung der Wirkung (Boosterung) einnehmen, vergewissern Sie sich, dass Sie vor Beginn der Behandlung die Gebrauchsinformation zu Ritonavir sorgfältig gelesen haben.

Die zur Zeit vorliegenden Informationen sind unzureichend, um die Anwendung von Agenerase bei Kindern unter 4 Jahren zu empfehlen. Ebenso liegen keine ausreichenden Informationen vor, um die Anwendung von Agenerase Kapseln zusammen mit Ritonavir zur Wirkungsverstärkung bei Kindern im Alter von 4 bis 12 Jahren oder allgemein bei Patienten unter 50 kg Körpergewicht zu empfehlen.

Agenerase kann zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die Sie einnehmen, führen. Daher ist es wichtig, dass Sie den Abschnitt „Bei Einnahme von Agenerase mit anderen Arzneimitteln“ lesen, bevor Sie mit der Einnahme von Agenerase beginnen.

Informieren Sie Ihren Arzt über jede derzeitige oder frühere andere Erkrankung.

- Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Lebererkrankung in Ihrer Vorgesichte haben. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit antiretroviralen Arzneimitteln behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, dass schwerwiegende oder möglicherweise tödliche Lebererkrankungen als Nebenwirkung auftreten und benötigen möglicherweise Leberfunktionstests zur Kontrolle.
 - Die Anwendung von Agenerase zusammen mit Ritonavir wurde bei Patienten mit einer Lebererkrankung nicht untersucht. Wenn Ihre Lebererkrankung schwerwiegend ist, dürfen Sie diese Kombination nicht einnehmen.
 - Die Anwendung von Agenerase Kapseln (ohne Ritonavir) wurde bei Patienten mit einer Lebererkrankung untersucht. Wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden und Ihr Arzt entschieden hat, Agenerase ohne Verstärkung durch Ritonavir anzuwenden, muss die Agenerase-Dosis möglicherweise angepasst werden.
- Es liegen Berichte über eine erhöhte Blutungsneigung bei Patienten mit Hämophilie, die Proteasehemmer einnehmen, vor. Der Grund dafür ist nicht bekannt. Möglicherweise benötigen Sie zusätzlichen Faktor VIII, um die Blutungsneigung zu kontrollieren.
- Bei Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie erhalten, können eine Umverteilung, Ansammlung oder ein Verlust von Körperfett auftreten. Suchen Sie Ihren Arzt auf, wenn Sie Veränderungen der Körperfettverteilung bemerken.
- Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleit-Infektionen können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung

- Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.
- Wenn Sie irgendwelche anderen gesundheitlichen Bedenken haben, besprechen Sie diese mit Ihrem Arzt.

Knochenerkrankungen:

Bei einigen Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems oder ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Die Behandlung mit Agenerase verringert nicht das Risiko einer Übertragung von HIV auf andere durch Sexualkontakt oder durch Blut. Daher sollten Sie weiterhin entsprechende Vorsichtsmaßnahmen anwenden.

Bei Einnahme von Agenerase mit anderen Arzneimitteln

Bevor Sie mit der Behandlung beginnen, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Dies ist **sehr wichtig**, da die Anwendung von mehr als einem Arzneimittel zur selben Zeit die Wirkungen einzelner Arzneimittel verstärken oder abschwächen kann. Dies kann mitunter zu ernsthaften medizinischen Folgen führen.

Es gibt einige Arzneimittel, die Sie **nicht** zusammen mit Agenerase **einnehmen dürfen** (für weitere Informationen siehe „Agenerase darf nicht eingenommen werden“).

Agenerase kann auch mit bestimmten anderen Arzneimitteln in Wechselwirkung treten. Die Anwendung der folgenden Arzneimittel zusammen mit Agenerase darf nur auf ärztlichen Rat hin erfolgen: Anästhetika (z. B. Lidocain), Antibiotika (z. B. Rifabutin, Clarithromycin, Dapson und Erythromycin), Mittel gegen Pilze (z. B. Ketoconazol, Itraconazol), Malariamittel (z. B. Halofantrin), Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital), Calciumkanalblockern (z. B. Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin und Verapamil) Cholesterin-senkende Mittel (z. B. Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin), Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (z. B. Sildenafil und Vardenafil), nicht-nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer (z. B. Delavirdin, Efavirenz und Nevirapin), Opiate (z. B. Methadon), Hormone wie Östrogene und Gestagene (z. B. hormonelle Kontrazeptiva wie die „Pille“), einige Glukokortikoide (z. B. Fluticason-17-propionate und Budenosid), trizyklische Antidepressiva (z. B. Desipramin und Nortriptylin), Beruhigungsmittel (z. B. mittels Injektion zu verabreichendes Midazolam), Paroxetin und andere Arzneimittel (z. B. Clozapin und Loratadin).

Wenn Sie bestimmte Arzneimittel, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können, wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Lidocain, Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin, trizyklische Antidepressiva und Warfarin, zur selben Zeit wie Agenerase einnehmen, wird Ihr Arzt vielleicht zusätzliche Bluttests durchführen, um mögliche Sicherheitsprobleme zu minimieren.

Wenn Sie orale Kontrazeptiva (Anti-Baby-Pille, „Pille“) einnehmen, ist es empfehlenswert, dass Sie eine andere Verhütungsmethode (z. B. Kondome) anwenden, um eine Schwangerschaft während der Einnahme von Agenerase zu verhindern. Die gleichzeitige Anwendung von Agenerase und der Anti-Baby-Pille könnte zu einer Abnahme der Wirksamkeit von Agenerase führen.

Bei Einnahme von Agenerase zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nehmen Sie Agenerase Kapseln unzerkaut mit Wasser oder einem anderen Getränk ein. Die Kapseln können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder eine baldige Schwangerschaft planen, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Die sichere Anwendung von Agenerase während der Schwangerschaft ist nicht belegt. Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es wird nicht empfohlen, dass Sie Ihr Baby während der Einnahme von Agenerase stillen. Es wird empfohlen, dass HIV-positive Frauen ihre Kinder unter keinen Umständen stillen sollen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zum Einfluss von Agenerase auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Wenn Ihnen unter der Behandlung mit Agenerase schwindlig wird, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Agenerase Kapseln

Diese Kapseln enthalten Glycerol, das in hohen Dosen zu Nebenwirkungen führen kann. Glycerol kann Kopfschmerzen, Magenverstimmung und Durchfall verursachen.

Diese Kapseln enthalten auch Sorbitol. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Da Agenerase Kapseln Vitamin E enthalten, sollten Sie kein Vitamin E zusätzlich einnehmen.

3. WIE IST AGENERASE EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Agenerase immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Wenn Sie gegen Magenbeschwerden ein Mittel zur Bindung der Magensäure einnehmen müssen oder wenn Sie ein Arzneimittel mit einem Magensäure-bindenden Bestandteil (z. B. Didanosin) einnehmen, ist es ratsam, dass Sie dieses mehr als eine Stunde vor oder nach Agenerase einnehmen, anderenfalls können die Wirkungen von Agenerase vermindert werden.

- Nehmen Sie Agenerase Kapseln unzerkaut mit Wasser oder einem anderen Getränk ein. Die Kapseln können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.
- *Erwachsene und Jugendliche (12 Jahre und älter)(mehr als 50 kg Körpergewicht):* Die normale Dosis von Agenerase Kapseln beträgt 600 mg zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln. Wenn Ihr Arzt entscheidet, dass die Einnahme von Ritonavir für Sie nicht geeignet ist, werden Sie höhere Dosen einnehmen müssen (1200 mg Amprenavir zweimal täglich).
- *Kinder (4 bis 12 Jahre) und Patienten mit weniger als 50 kg Körpergewicht:* Die Dosis wird von Ihrem Arzt berechnet werden und richtet sich nach dem Körpergewicht. Die übliche Dosis von Agenerase Kapseln beträgt 20 mg für jedes kg Körpergewicht zweimal täglich. Sie dürfen nicht mehr als 2400 mg pro Tag einnehmen.

In einigen Fällen wird Ihr Arzt die Agenerase-Dosis anpassen, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel zusammen mit Agenerase verabreicht werden.

Damit Agenerase einen möglichst großen Nutzen bringt, ist es sehr wichtig, dass Sie die **gesamte** Tagesdosis, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, einnehmen.

Für Kinder und Erwachsene, die keine Kapseln schlucken können, steht Agenerase Lösung zum Einnehmen zur Verfügung.

Wenn Sie eine größere Menge von Agenerase eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr als die verschriebene Dosis von Agenerase eingenommen haben, sollten Sie sofort mit Ihrem Arzt oder Apotheker Kontakt aufnehmen.

Wenn Sie die Einnahme von Agenerase vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von Agenerase vergessen haben, nehmen Sie es ein, sobald Sie daran denken, und setzen sie dann die Einnahme wie bisher fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Agenerase abbrechen

Sie **dürfen** die Einnahme von Agenerase **nicht** abbrechen, ohne Ihren Arzt zu fragen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Agenerase Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei der Behandlung einer HIV-Infektion ist es nicht immer möglich zu sagen, ob auftretende Nebenwirkungen durch Agenerase, durch andere Arzneimittel, die gleichzeitig eingenommen werden, oder durch die HIV-Erkrankung selbst verursacht werden. Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt über jede Veränderung Ihres Gesundheitszustandes unterrichten.

Sehr häufige Nebenwirkungen (bei mehr als 10 von 100 Patienten)

- Kopfschmerzen, Müdigkeitsgefühl
- Durchfall, Krankheitsgefühl, Erbrechen, Blähungen
- Hautausschlag (Rötung, Blasen oder Juckreiz) - gelegentlich kann der Hautausschlag schwerwiegender Natur sein und Sie zum Abbrechen der Einnahme dieses Arzneimittels zwingen.
- Erhöhungen der Cholesterinwerte im Blut (ein bestimmtes Blutfett). Ihr Arzt wird Ihre Blutfettwerte vor und während der Agenerase-Behandlung überwachen.

Häufige Nebenwirkungen (bei 1 bis 10 von 100 Patienten)

- Erhöhte Triglycerid-Werte (bestimmte Blutfette), Veränderung der Körperform aufgrund einer veränderten Fettverteilung,
- Verstimmung, Depression, Schlafstörungen, Appetitverlust
- Kribbeln in den Lippen und im Mund, unkontrollierte Bewegungen
- Schmerzen, Unwohlsein oder übersäuerter Magen, weiche Stühle,
- Anstieg bestimmter Leberenzyme, die Transaminasen genannt werden, Anstieg eines Enzyms der Bauchspeicheldrüse namens Amylase

Gelegentliche Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 100 Patienten)

- Erhöhte Blutwerte für Zucker. Ihr Arzt wird Ihre Blutzuckerwerte vor und während der Agenerase-Behandlung überwachen.
- Erhöhte Blutwerte eines Stoffes namens Bilirubin
- Schwellung des Gesichtes, der Lippen und der Zunge (Angioödem bzw. Quincke-Ödem)

Seltene Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 1.000 Patienten)

- Eine schwere oder lebensdrohliche Hautreaktion (Stevens-Johnson-Syndrom)

Andere mögliche Nebenwirkungen

Bei Patienten mit Hämophilie Typ A und B liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen während der Einnahme von Proteasehemmern vor. Sollte dies bei Ihnen eintreten, suchen Sie sofort Rat bei Ihrem Arzt.

Es liegen Berichte über Muskelschmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche, vor allem unter antiretroviraler Behandlung einschließlich Proteasehemmern und Nukleosidanalogien, vor. In seltenen Fällen waren diese Muskelerkrankungen schwerwiegend (Rhabdomyolyse).

Eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung kann aufgrund einer veränderten Fettverteilung zu einer Veränderung der Körperform führen. Dies kann Fettverlust an Beinen, Armen und im Gesicht, eine Fettzunahme am Bauch und in anderen inneren Organen, Brustvergrößerung und Fettgeschwülste im Nacken („Stiernacken“) einschließen. Die Ursache dieser Veränderungen und ihre Langzeitauswirkungen auf die Gesundheit sind derzeit nicht bekannt.

Eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung kann auch erhöhte Blutwerte für Milchsäure und Zucker, eine Hyperlipidämie (erhöhte Blutfettwerte) und eine Insulinresistenz verursachen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST AGENERASE AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Nicht über 30°C lagern. Halten Sie den Behälter fest verschlossen, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Agenerase enthält

Der Wirkstoff ist Amprenavir.

Jede Agenerase Kapsel enthält 150 mg Amprenavir.

Die sonstigen Bestandteile in der Kapsel sind Tocofersolan (TPGS), Macrogol 400 (Polyethylenglycol 400) und Propylenglycol. Die Kapselhülle enthält Gelatine, Glycerol, Sorbitol und Sorbitollösung, Titandioxid und rote Tinte zum Bedrucken.

Wie Agenerase aussieht und Inhalt der Packung

Agenerase 150 mg Weichkapseln sind in Plastikflaschen mit 240 Kapseln erhältlich. Diese Weichkapseln sind oblong, opak, von weißlicher bis cremiger Farbe und mit dem Code GX CC2 markiert.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Hersteller	Pharmazeutischer Unternehmer
Glaxo Wellcome Operations Priory Street Ware Hertfordshire SG12 0DJ Vereinigtes Königreich	Glaxo Group Ltd. Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN Vereinigtes Königreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

ГлаксоСмитКлейн 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

Suomi/Finland

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

Kύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Agenerase 150 mg Weichkapseln Amprenavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

- 1) Was ist Agenerase und wofür wird es angewendet?
- 2) Was müssen Sie vor der Einnahme von Agenerase beachten?
- 3) Wie ist Agenerase einzunehmen?
- 4) Welche Nebenwirkungen sind möglich?
- 5) Wie ist Agenerase aufzubewahren?
- 6) Weitere Informationen

1. WAS IST AGENERASE UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Agenerase gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Proteasehemmer genannt werden. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung der Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) eingesetzt.

Agenerase wird zur Behandlung von HIV-1-infizierten, mit Proteasehemmern vorbehandelten Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren angewendet. Agenerase wird zur Anwendung in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln verschrieben. Ihr Arzt wird Sie normalerweise anweisen, Agenerase Kapseln zusammen mit niedrigen Dosen Ritonavir anzuwenden, um die Wirkung von Agenerase zu verstärken. Der Einsatz von Agenerase wird auf dem von Ihrem Arzt für Sie durchgeführten individuellen viralen Resistenztest und Ihrer Behandlungsgeschichte basieren.

Für nicht mit Proteasehemmer vorbehandelte Patienten ist der Vorteil einer Verstärkung der Wirkung von Amprenavir durch Ritonavir (Boosterung) nicht belegt.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON AGENERASE BEACHTEN?

Agenerase darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Amprenavir oder einen der sonstigen Bestandteile von Agenerase sind.
- wenn Sie schwere Leberfunktionsstörungen haben (siehe „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Agenerase ist erforderlich“).
- Wenn Sie zur Zeit eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
 - Astemizol oder Terfenadin (üblicherweise zur Behandlung allergischer Symptome – diese Arzneimittel können auch ohne Verschreibung erhältlich sein)
 - Pimozid (zur Behandlung der Schizophrenie)
 - Cisaprid (zur Behandlung von bestimmten Magenproblemen)
 - Ergotaminderivate (zur Behandlung von Kopfschmerzen)

- Rifampicin (zur Behandlung der Tuberkulose)
 - Amiodaron, Chinidin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen)
 - Flecainid und Propafenon (Herzmedikamente)
 - Triazolam und oral anzuwendendes (zum Einnehmen über den Mund) Midazolam (wird zur Schlafförderung und/oder Angstlösung angewendet)
 - Bepridil (zur Behandlung des Bluthochdrucks)
- wenn Sie gegenwärtig Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, einnehmen, da dadurch verhindert wird, dass Agenerase seine volle Wirkung entfaltet (siehe „Bei Einnahme von Agenerase mit anderen Arzneimitteln“).

Personen mit einer schweren Lebererkrankung dürfen Agenerase Kapseln nicht zusammen mit Ritonavir einnehmen. Wenn Sie den Schweregrad Ihrer Lebererkrankung nicht kennen, fragen Sie Ihren Arzt; er wird möglicherweise zusätzliche Tests mit Ihnen durchführen um zu sehen, ob die Kombination aus Agenerase und Ritonavir für Sie geeignet ist.

Einige Arzneimittel wie Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Astemizol, Triazolam, Diazepam, Flurazepam, Midazolam, Ergotaminderivate und Rifampicin dürfen nicht zusammen mit Agenerase eingenommen werden.

Patienten, die Agenerase einnehmen, dürfen keine Produkte einnehmen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, da dadurch verhindert wird, dass Agenerase seine volle Wirkung entfaltet.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an einer der oben genannten Erkrankungen leiden oder irgendeines der oben genannten Arzneimittel einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Agenerase ist erforderlich

Sie werden Agenerase jeden Tag einnehmen müssen. Dieses Arzneimittel hilft, Ihre Erkrankung unter Kontrolle zu halten, kann sie aber nicht heilen. Es können also auch weiterhin andere Infektionen oder andere mit einer HIV-Infektion verbundene Erkrankungen auftreten. Sie sollten daher in regelmäßigm Kontakt mit Ihrem Arzt bleiben. Beenden Sie die Einnahme nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Ihr Arzt empfohlen hat, dass Sie Agenerase Kapseln zusammen mit niedrigen Dosen von Ritonavir zur Verstärkung der Wirkung (Boosterung) einnehmen, vergewissern Sie sich, dass Sie vor Beginn der Behandlung die Gebrauchsinformation zu Ritonavir sorgfältig gelesen haben.

Die zur Zeit vorliegenden Informationen sind unzureichend, um die Anwendung von Agenerase bei Kindern unter 4 Jahren zu empfehlen. Ebenso liegen keine ausreichenden Informationen vor, um die Anwendung von Agenerase Kapseln zusammen mit Ritonavir zur Wirkungsverstärkung bei Kindern im Alter von 4 bis 12 Jahren oder allgemein bei Patienten unter 50 kg Körpergewicht zu empfehlen.

Agenerase kann zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die Sie einnehmen, führen. Daher ist es wichtig, dass Sie den Abschnitt „Bei Einnahme von Agenerase mit anderen Arzneimitteln“ lesen, bevor Sie mit der Einnahme von Agenerase beginnen.

Informieren Sie Ihren Arzt über jede derzeitige oder frühere andere Erkrankung.

- Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Lebererkrankung in Ihrer Vorgeschichte haben. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit antiretroviralen Arzneimitteln behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, dass schwerwiegende oder möglicherweise tödliche Lebererkrankungen als Nebenwirkung auftreten und benötigen möglicherweise Leberfunktionstests zur Kontrolle.
- Die Anwendung von Agenerase zusammen mit Ritonavir wurde bei Patienten mit einer Lebererkrankung nicht untersucht. Wenn Ihre Lebererkrankung schwerwiegend ist, dürfen Sie diese Kombination nicht einnehmen.

- Die Anwendung von Agenerase Kapseln (ohne Ritonavir) wurde bei Patienten mit einer Leberkrankung untersucht. Wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden und Ihr Arzt entschieden hat, Agenerase ohne Verstärkung durch Ritonavir anzuwenden, muss die Agenerase-Dosis möglicherweise angepasst werden.
- Es liegen Berichte über eine erhöhte Blutungsneigung bei Patienten mit Hämophilie, die Proteasehemmer einnehmen, vor. Der Grund dafür ist nicht bekannt. Möglicherweise benötigen Sie zusätzlichen Faktor VIII, um die Blutungsneigung zu kontrollieren.
- Bei Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie erhalten, können eine Umverteilung, Ansammlung oder ein Verlust von Körperfett auftreten. Suchen Sie Ihren Arzt auf, wenn Sie Veränderungen der Körperfettverteilung bemerken.
- Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleit-Infektionen können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.
- Wenn Sie irgendwelche anderen gesundheitlichen Bedenken haben, besprechen Sie diese mit Ihrem Arzt.

Knochenerkrankungen:

Bei einigen Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems oder ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Die Behandlung mit Agenerase verringert nicht das Risiko einer Übertragung von HIV auf andere durch Sexualkontakt oder durch Blut. Daher sollten Sie weiterhin entsprechende Vorsichtsmaßnahmen anwenden.

Bei Einnahme von Agenerase mit anderen Arzneimitteln

Bevor Sie mit der Behandlung beginnen, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Dies ist **sehr wichtig**, da die Anwendung von mehr als einem Arzneimittel zur selben Zeit die Wirkungen einzelner Arzneimittel verstärken oder abschwächen kann. Dies kann mitunter zu ernsthaften medizinischen Folgen führen.

Es gibt einige Arzneimittel, die Sie **nicht** zusammen mit Agenerase **einnehmen dürfen** (für weitere Informationen siehe „Agenerase darf nicht eingenommen werden“).

Agenerase kann auch mit bestimmten anderen Arzneimitteln in Wechselwirkung treten. Die Anwendung der folgenden Arzneimittel zusammen mit Agenerase darf nur auf ärztlichen Rat hin erfolgen: Anästhetika (z. B. Lidocain), Antibiotika (z. B. Rifabutin, Clarithromycin, Dapson und Erythromycin), Mittel gegen Pilze (z. B. Ketoconazol, Itraconazol), Malariamittel (z. B. Halofantrin), Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital), Calciumkanalblockern (z. B. Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin und Verapamil) Cholesterin-senkende Mittel (z. B. Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin), Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (z. B. Sildenafil und Vardenafil), nicht-nukleosid analoge Reverse-Transkriptase-Hemmer (z. B. Delavirdin, Efavirenz und Nevirapin), Opate (z. B. Methadon), Hormone wie Östrogene und Gestagene (z. B. hormonelle Kontrazeptiva wie die „Pille“), einige Glukokortikoide (z. B. Fluticasone-17-propionate und Budenosid), trizyklische Antidepressiva (z. B.

Desipramin und Nortriptylin), Beruhigungsmittel (z. B. mittels Injektion zu verabreichendes Midazolam), Paroxetin und andere Arzneimittel (z. B. Clozapin und Loratadin).

Wenn Sie bestimmte Arzneimittel, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können, wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Lidocain, Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin, trizyklische Antidepressiva und Warfarin, zur selben Zeit wie Agenerase einnehmen, wird Ihr Arzt vielleicht zusätzliche Bluttests durchführen, um mögliche Sicherheitsprobleme zu minimieren.

Wenn Sie orale Kontrazeptiva (Anti-Baby-Pille, "Pille") einnehmen, ist es empfehlenswert, dass Sie eine andere Verhütungsmethode (z. B. Kondome) anwenden, um eine Schwangerschaft während der Einnahme von Agenerase zu verhindern. Die gleichzeitige Anwendung von Agenerase und der Anti-Baby-Pille könnte zu einer Abnahme der Wirksamkeit von Agenerase führen.

Bei Einnahme von Agenerase zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nehmen Sie Agenerase Kapseln unzerkaut mit Wasser oder einem anderen Getränk ein. Die Kapseln können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder eine baldige Schwangerschaft planen, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Die sichere Anwendung von Agenerase während der Schwangerschaft ist nicht belegt. Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es wird nicht empfohlen, dass Sie Ihr Baby während der Einnahme von Agenerase stillen. Es wird empfohlen, dass HIV-positive Frauen ihre Kinder unter keinen Umständen stillen sollen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Es wurden keine Studien zum Einfluss von Agenerase auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Wenn Ihnen unter der Behandlung mit Agenerase schwindlig wird, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Agenerase Kapseln:

Diese Kapseln enthalten Glycerol, das in hohen Dosen zu Nebenwirkungen führen kann. Glycerol kann Kopfschmerzen, Magenverstimmung und Durchfall verursachen.

Diese Kapseln enthalten auch Sorbitol. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Da Agenerase Kapseln Vitamin E enthalten, sollten Sie kein Vitamin E zusätzlich einnehmen.

3. WIE IST AGENERASE EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Agenerase immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Wenn Sie gegen Magenbeschwerden ein Mittel zur Bindung der Magensäure einnehmen müssen oder wenn Sie ein Arzneimittel mit einem Magensäure-bindenden Bestandteil (z. B. Didanosin) einnehmen, ist es ratsam, dass Sie dieses mehr als eine Stunde vor oder nach Agenerase einnehmen, anderenfalls können die Wirkungen von Agenerase vermindert werden.

- Nehmen Sie Agenerase Kapseln unzerkaut mit Wasser oder einem anderen Getränk ein. Die Kapseln können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

- *Erwachsene und Jugendliche (12 Jahre und älter) (mehr als 50 kg Körpergewicht):* Die normale Dosis von Agenerase Kapseln beträgt 600 mg zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln. Wenn Ihr Arzt entscheidet, dass die Einnahme von Ritonavir für Sie nicht geeignet ist, werden Sie höhere Dosen einnehmen müssen (1200 mg Amprenavir zweimal täglich).
- *Kinder (4 bis 12 Jahre) und Patienten mit weniger als 50 kg Körpergewicht:* Die Dosis wird von Ihrem Arzt berechnet werden und richtet sich nach dem Körpergewicht. Die übliche Dosis von Agenerase Kapseln beträgt 20 mg für jedes kg Körpergewicht zweimal täglich. Sie dürfen nicht mehr als 2400 mg pro Tag einnehmen.

In einigen Fällen wird Ihr Arzt die Agenerase-Dosis anpassen, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel zusammen mit Agenerase verabreicht werden.

Damit Agenerase einen möglichst großen Nutzen bringt, ist es sehr wichtig, dass Sie die **gesamte** Tagesdosis, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, einnehmen.

Für Kinder und Erwachsene, die keine Kapseln schlucken können, steht Agenerase Lösung zum Einnehmen zur Verfügung.

Wenn Sie größere Mengen von Agenerase eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr als die verschriebene Dosis von Agenerase eingenommen haben, sollten Sie sofort mit Ihrem Arzt oder Apotheker Kontakt aufnehmen.

Wenn Sie die Einnahme von Agenerase vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von Agenerase vergessen haben, nehmen Sie es ein, sobald Sie daran denken, und setzen Sie dann die Einnahme wie bisher fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Agenerase abbrechen

Sie **dürfen** die Einnahme von Agenerase **nicht** abbrechen, ohne Ihren Arzt zu fragen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Agenerase Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei der Behandlung einer HIV-Infektion ist es nicht immer möglich zu sagen, ob auftretende Nebenwirkungen durch Agenerase, durch andere Arzneimittel, die gleichzeitig eingenommen werden, oder durch die HIV-Erkrankung selbst verursacht werden. Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt über jede Veränderung Ihres Gesundheitszustandes unterrichten.

Sehr häufige Nebenwirkungen (bei mehr als 10 von 100 Patienten)

- Kopfschmerzen, Müdigkeitsgefühl
- Durchfall, Krankheitsgefühl, Erbrechen, Blähungen
- Hautausschlag (Rötung, Blasen oder Juckreiz) - gelegentlich kann der Hautausschlag schwerwiegender Natur sein und Sie zum Abbrechen der Einnahme dieses Arzneimittels zwingen.
- Erhöhungen der Cholesterinwerte im Blut (ein bestimmtes Blutfett). Ihr Arzt wird Ihre Blutfettwerte vor und während der Agenerase-Behandlung überwachen.

Häufige Nebenwirkungen (bei 1 bis 10 von 100 Patienten)

- Erhöhte Triglycerid-Werte (bestimmte Blutfette), Veränderung der Körperform aufgrund einer veränderten Fettverteilung,
- Verstimmung, Depression, Schlafstörungen, Appetitverlust
- Kribbeln in den Lippen und im Mund, unkontrollierte Bewegungen
- Schmerzen, Unwohlsein oder übersäuerter Magen, weiche Stühle,
- Anstieg bestimmter Leberenzyme, die Transaminasen genannt werden, Anstieg eines Enzyms der Bauchspeicheldrüse namens Amylase

Gelegentliche Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 100 Patienten)

- Erhöhte Blutwerte für Zucker. Ihr Arzt wird Ihre Blutzuckerwerte vor und während der Agenerase-Behandlung überwachen.
- Erhöhte Blutwerte eines Stoffes namens Bilirubin
- Schwellung des Gesichtes, der Lippen und der Zunge (Angioödem bzw. Quincke-Ödem)

Seltene Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 1.000 Patienten)

- Eine schwere oder lebensdrohliche Hautreaktion (Stevens-Johnson-Syndrom)

Andere mögliche Nebenwirkungen

Bei Patienten mit Hämophilie Typ A und B liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen während der Einnahme von Proteasehemmern vor. Sollte dies bei Ihnen eintreten, suchen Sie sofort Rat bei Ihrem Arzt.

Es liegen Berichte über Muskelschmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche, vor allem unter antiretroviraler Behandlung einschließlich Proteasehemmern und Nukleosidanalogika, vor. In seltenen Fällen waren diese Muskelerkrankungen schwerwiegend (Rhabdomyolyse).

Eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung kann aufgrund einer veränderten Fettverteilung zu einer Veränderung der Körperform führen. Dies kann Fettverlust an Beinen, Armen und im Gesicht, eine Fettzunahme am Bauch und in anderen inneren Organen, Brustvergrößerung und Fettgeschwülste im Nacken („Stiernacken“) einschließen. Die Ursache dieser Veränderungen und ihre Langzeitauswirkungen auf die Gesundheit sind derzeit nicht bekannt.

Eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung kann auch erhöhte Blutwerte für Milchsäure und Zucker, eine Hyperlipidämie (erhöhte Blutfettwerte) und eine Insulinresistenz verursachen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST AGENERASE AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Nicht über 30°C lagern. Halten Sie den Behälter fest verschlossen, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Agenerase enthält

Der Wirkstoff ist Amprenavir.

Jede Agenerase Kapsel enthält 150 mg Amprenavir.

Die sonstigen Bestandteile in der Kapsel sind Tocofersolan (TPGS), Macrogol 400 (Polyethylenglycol 400) und Propylenglycol. Die Kapselhülle enthält Gelatine, Glycerol, Sorbitol und Sorbitollösung, Titandioxid und rote Tinte zum Bedrucken.

Wie Agenerase aussieht und Inhalt der Packung

Agenerase 150 mg Weichkapseln sind einer Packung mit 2 Plastikflaschen zu je 240 Kapseln erhältlich. Diese Weichkapseln sind oblong, opak, von weißlicher bis cremiger Farbe und mit dem Code GX CC2 markiert.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Hersteller

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Vereinigtes Königreich

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

ГлаксоСмитКлейн 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

Kύπρος

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Agenerase 15 mg/ml Lösung zum Einnehmen Amprenavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

- 1) Was ist Agenerase und wofür wird es angewendet?
- 2) Was müssen Sie vor der Einnahme von Agenerase beachten?
- 3) Wie ist Agenerase einzunehmen?
- 4) Welche Nebenwirkungen sind möglich?
- 5) Wie ist Agenerase aufzubewahren?
- 6) Weitere Informationen

1. WAS IST AGENERASE UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Agenerase gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Proteasehemmer genannt werden. Diese Arzneimittel werden zur Behandlung der Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) eingesetzt.

Agenerase wird zur Behandlung von HIV-1-infizierten, mit Proteasehemmern vorbehandelten Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren angewendet. Agenerase wird zur Anwendung in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln verschrieben. Der Einsatz von Agenerase wird auf dem von Ihrem Arzt für Sie durchgeführten individuellen viralen Resistenztest und Ihrer Behandlungsvorgeschichte basieren.

Der Nutzen von mit Ritonavir „geboosterter“ Agenerase Lösung zum Einnehmen wurde weder bei nicht mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten noch mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten belegt.

Bei mit Proteasehemmern nicht vorbehandelten Patienten ist Agenerase weniger wirksam als Indinavir.

Sie sollten, sobald sie Agenerase Kapseln schlucken können, die Kapseln einnehmen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON AGENERASE BEACHTEN?

Agenerase darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Amprenavir oder einen der sonstigen Bestandteile von Agenerase sind.
- Wenn Sie zur Zeit eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
 - Astemizol oder Terfenadin (üblicherweise zur Behandlung allergischer Symptome – diese Arzneimittel können auch ohne Verschreibung erhältlich sein)
 - Pimozid (zur Behandlung der Schizophrenie)
 - Cisaprid (zur Behandlung von bestimmten Magenproblemen)

- Ergotaminderivate (zur Behandlung von Kopfschmerzen)
 - Rifampicin (zur Behandlung der Tuberkulose)
 - Amiodaron, Chinidin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen)
 - Triazolam und oral anzuwendendes (zum Einnehmen über den Mund) Midazolam (wird zur Schlafförderung und/oder Angstlösung angewendet)
 - Bepridil (zur Behandlung des Bluthochdrucks)
- wenn Sie gegenwärtig Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, einnehmen, da dadurch verhindert wird, dass Agenerase seine volle Wirkung entfaltet (siehe „Bei Einnahme von Agenerase mit anderen Arzneimitteln“).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an einer der oben genannten Erkrankungen leiden oder irgendeines der oben genannten Arzneimittel einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Agenerase ist erforderlich

Sie werden Agenerase jeden Tag einnehmen müssen. Dieses Arzneimittel hilft, Ihre Erkrankung unter Kontrolle zu halten, kann sie aber nicht heilen. Es können also auch weiterhin andere Infektionen oder andere mit einer HIV-Infektion verbundene Erkrankungen auftreten. Sie sollten daher in regelmäßiger Kontakt mit Ihrem Arzt bleiben. Beenden Sie die Einnahme nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Für die Anwendung niedriger Dosen von Ritonavir (üblicherweise angewendet zur Verstärkung der Wirkung [Boosterung] von Agenerase Kapseln) zusammen mit Agenerase Lösung zum Einnehmen können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Diese Kombination muss daher vermieden werden.

Agenerase kann zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die Sie einnehmen, führen. Daher ist es wichtig, dass Sie den Abschnitt „Bei Einnahme von Agenerase mit anderen Arzneimitteln“ lesen, bevor Sie mit der Einnahme von Agenerase beginnen.

Agenerase Lösung zum Einnehmen sollte aufgrund möglicher, mit dem Propylenglycolgehalt in Zusammenhang stehender Nebenwirkungen mit Vorsicht angewendet werden, wenn die Aktivität Ihrer Leberenzyme vermindert ist, Sie eine Nierenerkrankung haben oder Ihre Fähigkeit, Alkohol abzubauen, vermindert ist (z. B. bei asiatischer Herkunft).

Aus dem gleichen Grund dürfen Sie weder Disulfiram oder andere Arzneimittel, die den Alkoholabbau hemmen (z. B. Metronidazol), oder Zubereitungen, die Alkohol enthalten (z. B. Ritonavir Lösung zum Einnehmen), oder zusätzlich Propylenglycol während der Einnahme von Agenerase Lösung einnehmen (siehe auch Agenerase darf nicht eingenommen werden).

Ihr Arzt wird Sie möglicherweise auf Nebenwirkungen, die mit dem Propylenglycolgehalt der Agenerase Lösung zum Einnehmen in Zusammenhang stehen, beobachten, insbesondere wenn Sie eine Nieren- oder Lebererkrankung haben. Unter Umständen ist es sogar notwendig, die Behandlung mit Agenerase Lösung zum Einnehmen erneut zu überdenken.

Sobald Sie in der Lage sind, Agenerase Kapseln zu schlucken, sollten Sie diese einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt über jede derzeitige oder frühere andere Erkrankung.

- Wenn bei Ihnen schon einmal eine Lebererkrankung aufgetreten ist, besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt.
- Wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden, dürfen Sie Agenerase Lösung zum Einnehmen nicht anwenden.
- Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Lebererkrankung in Ihrer Vorgeschichte haben. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit antiretroviralen Arzneimitteln behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko, dass schwerwiegende oder möglicherweise tödliche Lebererkrankungen als Nebenwirkung auftreten und benötigen möglicherweise Leberfunktionstests zur Kontrolle.

- Es liegen Berichte über eine erhöhte Blutungsneigung bei Patienten mit Hämophilie, die Proteasehemmer einnehmen, vor. Der Grund dafür ist nicht bekannt. Möglicherweise benötigen Sie zusätzlichen Faktor VIII, um die Blutungsneigung zu kontrollieren.
- Bei Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie erhalten, können eine Umverteilung, Ansammlung oder ein Verlust von Körperfett auftreten. Suchen Sie Ihren Arzt auf, wenn Sie Veränderungen der Körperfettverteilung bemerken.
- Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleit-Infektionen können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.
- Wenn Sie irgendwelche anderen gesundheitlichen Bedenken haben, besprechen Sie diese mit Ihrem Arzt.

Knochenerkrankungen:

Bei einigen Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems oder ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körbergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Die Behandlung mit Agenerase verringert nicht das Risiko einer Übertragung von HIV auf andere durch Sexualkontakt oder durch Blut. Daher sollten Sie weiterhin entsprechende Vorsichtsmaßnahmen anwenden.

Bei Einnahme von Agenerase mit anderen Arzneimitteln

Bevor Sie mit der Behandlung beginnen, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Dies ist **sehr wichtig**, da die Anwendung von mehr als einem Arzneimittel zur selben Zeit die Wirkungen einzelner Arzneimittel verstärken oder abschwächen kann. Dies kann mitunter zu ernsthaften medizinischen Folgen führen.

Es gibt einige Arzneimittel, die Sie **nicht** zusammen mit Agenerase **einnehmen dürfen** (für weitere Informationen siehe „Agenerase darf nicht eingenommen werden“).

Agenerase kann auch mit bestimmten anderen Arzneimitteln in Wechselwirkung treten. Die Anwendung der folgenden Arzneimittel zusammen mit Agenerase darf nur auf ärztlichen Rat hin erfolgen: Anästhetika (z. B. Lidocain), Antibiotika (z. B. Rifabutin, Clarithromycin, Dapson und Erythromycin), Mittel gegen Pilze (z. B. Ketoconazol, Itraconazol), Malariamittel (z. B. Halofantrin), Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital), Calciumkanalblockern (z. B. Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin und Verapamil) Cholesterin-senkende Mittel (z. B. Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin), Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (z. B. Sildenafil und Vardenafil), nicht-nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer (z. B. Delavirdin, Efavirenz und Nevirapin), Opate (z. B. Methadon), Hormone wie Östrogene und Gestagene (z. B. hormonelle Kontrazeptiva wie die „Pille“), einige Glukokortikoide (z. B. Fluticasone-17-propionate und Budenosid), trizyklische Antidepressiva (z. B. Desipramin und Nortriptylin), Beruhigungsmittel (z. B. mittels Injektion zu verabreichendes Midazolam), Paroxetin und andere Arzneimittel (z. B. Clozapin und Loratadin).

Wenn Sie bestimmte Arzneimittel, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können, wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Lidocain, Cyclosporin, Tacrolimus, Rapamycin, trizyklische Antidepressiva und Warfarin, zur selben Zeit wie Agenerase einnehmen, wird Ihr Arzt vielleicht zusätzliche Bluttests durchführen, um mögliche Sicherheitsprobleme zu minimieren.

Aufgrund des Propylenglycolgehalts der Lösung zum Einnehmen dürfen Sie Disulfiram oder andere Arzneimittel, die den Alkoholabbau hemmen (z. B. Metronidazol), oder Zubereitungen, die Alkohol (z. B. Ritonavir Lösung zum Einnehmen) oder zusätzliches Propylenglycol enthalten, während der Einnahme von Agenerase nicht einnehmen (siehe Agenerase darf nicht eingenommen werden).

Wenn Sie orale Kontrazeptiva (Anti-Baby-Pille, "Pille") einnehmen, ist es empfehlenswert, dass Sie eine andere Verhütungsmethode (z. B. Kondome) anwenden, um eine Schwangerschaft während der Einnahme von Agenerase zu verhindern. Die gleichzeitige Anwendung von Agenerase und der Anti-Baby-Pille könnte zu einer Abnahme der Wirksamkeit von Agenerase führen.

Bei Einnahme von Agenerase zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Agenerase Lösung zum Einnehmen kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder eine baldige Schwangerschaft planen, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Die sichere Anwendung von Agenerase während der Schwangerschaft ist nicht belegt. Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.).

Es wird nicht empfohlen, dass Sie Ihr Baby während der Einnahme von Agenerase stillen. Es wird empfohlen, dass HIV-positive Frauen ihre Kinder unter keinen Umständen stillen sollen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zum Einfluss von Agenerase auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Wenn Ihnen unter der Behandlung mit Agenerase schwindlig wird, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Agenerase Lösung zum Einnehmen

Die Lösung zum Einnehmen enthält Propylenglycol, das in hohen Dosen zu Nebenwirkungen führen kann. Propylenglycol kann eine Reihe von Nebenwirkungen einschließlich Krampfanfällen, Benommenheit, Herzrasen und der Verminderung der roten Blutkörperchen verursachen (siehe auch Agenerase darf nicht eingenommen werden, Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Agenerase ist erforderlich Vorsichtsmaßnahmen).

Dieses Arzneimittel enthält 4 mg Natrium pro ml. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel enthält auch 1 mg Kalium pro ml. Wenn Sie an eingeschränkter Nierenfunktion leiden oder eine Kalium kontrollierte Diät (Diät mit niedrigem Kaliumgehalt) einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Da Agenerase Lösung zum Einnehmen Vitamin E enthält, sollten Sie kein Vitamin E zusätzlich einnehmen.

3. WIE IST AGENERASE EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Agenerase immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Die Lösung kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Wenn Sie gegen Magenbeschwerden ein Mittel zur Bindung der Magensäure einnehmen müssen oder wenn Sie ein Arzneimittel mit einer einem Magensäure-bindenden Bestandteil (z. B. Didanosin) einnehmen, ist es ratsam, dass Sie dieses mehr als eine Stunde vor oder nach Agenerase einnehmen, anderenfalls können die Wirkungen von Agenerase vermindert werden.

- *Patienten im Alter von 4 Jahren und älter, die Agenerase Kapseln nicht schlucken können:* Die Dosis wird in Abhängigkeit vom Ihrem Körpergewicht von Ihrem Arzt berechnet werden. Die normale Dosis von Agenerase Lösung beträgt 17 mg (1,1 ml) für jedes Kilogramm Körpergewicht dreimal täglich. Sie dürfen die Tageshöchstdosis von 2800 mg nicht überschreiten.

In einigen Fällen wird Ihr Arzt die Agenerase-Dosis anpassen, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel zusammen mit Agenerase verabreicht werden.

Damit Agenerase einen möglichst großen Nutzen bringt, ist es sehr wichtig, dass Sie die **gesamte** Tagesdosis, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat, einnehmen.

Ein 20 ml Messlöffel wird zur exakten Dosierung der Lösung mitgeliefert.

Wenn Sie eine größere Menge von Agenerase eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr als die verschriebene Dosis von Agenerase eingenommen haben, sollten Sie sofort mit Ihrem Arzt oder Apotheker Kontakt aufnehmen.

Wenn Sie die Einnahme von Agenerase vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von Agenerase vergessen haben, nehmen Sie es ein, sobald Sie daran denken, und setzen Sie dann die Einnahme wie bisher fort. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um vergessene Einnahmen auszugleichen.

Wenn Sie die Einnahme von Agenerase abbrechen

Sie **dürfen** die Einnahme von Agenerase **nicht** abbrechen, ohne Ihren Arzt zu fragen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Agenerase Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei der Behandlung einer HIV-Infektion ist es nicht immer möglich zu sagen, ob auftretende Nebenwirkungen durch Agenerase, durch andere Arzneimittel, die gleichzeitig eingenommen werden, oder durch die HIV-Erkrankung selbst verursacht werden. Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt über jede Veränderung Ihres Gesundheitszustandes unterrichten.

Sehr häufige Nebenwirkungen (bei mehr als 10 von 100 Patienten)

- Kopfschmerzen, Müdigkeitsgefühl
- Durchfall, Krankheitsgefühl, Erbrechen, Blähungen
- Hautausschlag (Rötung, Blasen oder Juckreiz) - gelegentlich kann der Hautausschlag schwerwiegender Natur sein und Sie zum Abbrechen der Einnahme dieses Arzneimittels zwingen.

- Erhöhungen der Cholesterinwerte im Blut (ein bestimmtes Blutfett). Ihr Arzt wird Ihre Blutfettwerte vor und während der Agenerase-Behandlung überwachen.

Häufige Nebenwirkungen (bei 1 bis 10 von 100 Patienten)

- Erhöhte Triglycerid-Werte (bestimmte Blutfette), Veränderung der Körperform aufgrund einer veränderten Fettverteilung,
- Verstimmung, Depression, Schlafstörungen, Appetitverlust
- Kribbeln in den Lippen und im Mund, unkontrollierte Bewegungen
- Schmerzen, Unwohlsein oder übersäuerter Magen, weiche Stühle,
- Anstieg bestimmter Leberenzyme, die Transaminasen genannt werden, Anstieg eines Enzyms der Bauchspeicheldrüse namens Amylase

Gelegentliche Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 100 Patienten)

- Erhöhte Blutwerte für Zucker. Ihr Arzt wird Ihre Blutzuckerwerte vor und während der Agenerase-Behandlung überwachen.
- Erhöhte Blutwerte eines Stoffes namens Bilirubin
- Schwellung des Gesichtes, der Lippen und der Zunge (Angioödem bzw. Quincke-Ödem)

Seltene Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 1.000 Patienten)

- Eine schwere oder lebensdrohliche Hautreaktion (Stevens-Johnson-Syndrom)

Andere mögliche Nebenwirkungen

Bei Patienten mit Hämophilie Typ A und B liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen während der Einnahme von Proteasehemmern vor. Sollte dies bei Ihnen eintreten, suchen Sie sofort Rat bei Ihrem Arzt.

Es liegen Berichte über Muskelschmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche, vor allem unter antiretroviraler Behandlung einschließlich Proteasehemmern und Nukleosidanalogika, vor. In seltenen Fällen waren diese Muskelerkrankungen schwerwiegend (Rhabdomyolyse).

Eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung kann aufgrund einer veränderten Fettverteilung zu einer Veränderung der Körperform führen. Dies kann Fettverlust an Beinen, Armen und im Gesicht, eine Fettzunahme am Bauch und in anderen inneren Organen, Brustvergrößerung und Fettgeschwülste im Nacken („Stiernacken“) einschließen. Die Ursache dieser Veränderungen und ihre Langzeitauswirkungen auf die Gesundheit sind derzeit nicht bekannt.

Eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung kann auch erhöhte Blutwerte für Milchsäure und Zucker, eine Hyperlipidämie (erhöhte Blutfettwerte) und eine Insulinresistenz verursachen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST AGENERASE AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Nicht über 25°C lagern.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Flasche und der Faltschachtel angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. 15 Tage nach Anbruch ist die restliche Lösung zum Einnehmen zu verwerfen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Agenerase enthält

Der Wirkstoff ist Amprenavir.

Die Lösung enthält 15 mg/ml Amprenavir.

Die sonstigen Bestandteile sind Propylenglycol, Macrogol 400 (Polyethylenglycol 400), Tocoferolsolan (TPGS), Acetalsulfam-Kalium, Saccharin-Natrium, Natriumchlorid, künstliches Kaugummi-Trauben-Aroma, natürliches Pfefferminz-Aroma, Levomenthol, Citronensäure, Natriumcitrat-Dihydrat, gereinigtes Wasser.

Wie Agenerase aussieht und Inhalt der Packung

Agenerase Lösung zum Einnehmen ist in Plastikflaschen mit je 240 ml Lösung erhältlich. Die Lösung ist klar, blassgelb bis gelb mit Trauben-, Kaugummi- und Pfefferminzgeschmack.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Hersteller

Glaxo Wellcome GmbH & Co.
KG
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Deutschland

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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

ГлаксоСмитКайн 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

Suomi/Finland

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

Kύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im