

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Agenerase 50 mg μαλακά καψάκια.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg αμπρεναβίρης.

Έκδοχα:

d- σορβιτόλη

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μαλακά καψάκια.

Επιμήκη, αδιαφανή χρώματος υπόλευκου έως κρεμωιδούς και τυπωμένα με τον κωδικό «GX CC1».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Agenerase σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών πάνω από 4 ετών που έχουν ξαναπάρει αναστολέα πρωτεάσης (PI) , με λοίμωξη από τον Ανθρώπινο Ιό της Ανοσοανεπάρκειας Τύπου 1 (HIV-1). Τα καψάκια Agenerase θα πρέπει κανονικά να χορηγούνται με χαμηλή δόση ριτοναβίρης σαν φαρμακοκινητικό ενισχυτή της αμπρεναβίρης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Η επιλογή της αμπρεναβίρης πρέπει να βασίζεται σε ατομικά στοιχεία ελέγχου αντίστασης του ιού και ιστορικού θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το όφελος του ενισχυμένου με ριτοναβίρη Agenerase δεν έχει φανεί σε ασθενείς που δεν έχουν ξαναπάρει PIs (βλέπε παράγραφο 5.1)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να συνταγογραφείται από έμπειρους ιατρούς στην αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Η σημασία της συμμόρφωσης στη συνιστώμενη δοσολογία πρέπει να υπογραμμίζεται σε όλους τους ασθενείς.

Το Agenerase χορηγείται από του στόματος και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Το Agenerase διατίθεται επίσης και ως διάλυμα για λήψη από το στόμα, για παιδιά ή ενήλικες που δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια. Συγκριτικά με τα καψάκια όμως, η βιοδιαθεσιμότητα της αμπρεναβίρης στο πόσιμο διάλυμα είναι κατά 14 % χαμηλότερη. Συνεπώς, τα δύο σκευάσματα (καψάκια και πόσιμο διάλυμα) δεν είναι απολύτως ισοδύναμα σε μία βάση χιλιοστόγραμμα προς χιλιοστόγραμμα (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ενήλικες και έφηβοι άνω των 12 ετών (σωματικό βάρος μεγαλύτερο από 50 kg): Η συνιστώμενη δόση του Agenerase σε καψάκια είναι 600 mg δύο φορές την ημέρα με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα, σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Εάν τα καψάκια Agenerase χρησιμοποιούνται χωρίς την ενισχυτική δράση της ριτοναβίρης, είναι σκόπιμο να χρησιμοποιούνται υψηλότερες δόσεις Agenerase (1200 mg δύο φορές την ημέρα)

Παιδιά (4 έως 12 ετών) και ασθενείς σωματικού βάρους κάτω των 50 kg: Η συνιστώμενη δόση του Agenerase σε καψάκια είναι 20 mg/kg βάρους δύο φορές την ημέρα, σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες, με μέγιστη συνολική ημερήσια δόση 2400 mg (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η φαρμακοκινητική, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Agenerase σε συνδυασμό με χαμηλές δόσεις ριτοναβίρης ή άλλων αναστολέων πρωτεάσης δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί σε παιδιά. Επομένως τέτοιοι συνδυασμοί πρέπει να αποφεύγονται σε παιδιά.

Παιδιά μικρότερα των 4 ετών: Το Agenerase δεν ενδείκνυται σε παιδιά κάτω των 4 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι: Η φαρμακοκινητική, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αμπρεναβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν θεωρείται απαραίτητη, η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική ανεπάρκεια: Η κύρια οδός μεταβολισμού της αμπρεναβίρης είναι μέσω του ήπατος. Τα καψάκια Agenerase θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια δεν έχουν αξιολογηθεί σε αυτή την ομάδα ασθενών. Για άτομα με ηπατική ανεπάρκεια, είναι διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία για τη χρήση καψακίων Agenerase χωρίς την ενισχυτική δράση της ριτοναβίρης. Βάση φαρμακοκινητικών δεδομένων η δόση των καψακίων Agenerase θα πρέπει να μειώνεται σε 450 mg δύο φορές την ημέρα για ενήλικες ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και σε 300 mg δύο φορές την ημέρα για ενήλικες ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Για παιδιά με ηπατική ανεπάρκεια δεν μπορεί να γίνει καμία σύσταση. (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η χρήση της αμπρεναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Δεν είναι δυνατόν να γίνουν συστάσεις για δοσολογία σχετικά με αυτό τον συνδυασμό. Η ταυτόχρονη χορήγηση θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά.

Το Agenerase δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα περιορισμένου θεραπευτικού εύρους, τα οποία αποτελούν υποστρώματα του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4). Η ταυτόχρονη χορήγηση ενδέχεται να οδηγήσει σε ανταγωνιστική αναστολή του μεταβολισμού των συγκεκριμένων φαρμάκων και να εκθέσει σε κίνδυνο σοβαρών ή και επικίνδυνων για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως καρδιακές αρρυθμίες (π.χ αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, κινιδίνη, τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοζίδη), αναπνευστική καταστολή και / ή παρατεταμένη καταστολή (π.χ. από του στόματος χορηγούμενη τριαζολάμη και από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη (για προσοχή στην παρεντερική χορήγηση μιδαζολάμης, βλέπε παράγραφο 4.5)) ή περιφερικός αγγειόσπασμος ή ισχαιμία και ισχαιμία άλλων ιστών περιλαμβανομένης της εγκεφαλικής ή ισχαιμίας του μυοκαρδίου (π.χ παράγωγα εργοταμίνης).

Το Agenerase σε συνδυασμό με ριτοναβίρη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Ο συνδυασμός ριφαμικίνης και Agenerase με ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το Agenerase με την ριτοναβίρη δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με φάρμακα που έχουν μικρό θεραπευτικό εύρος και τα οποία εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τον μεταβολισμό του CYP2D6 π.χ φλεκαινίδη και προπαφόνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν Βότανο του Αγίου Ιωάννη (*Hypericum perforatum*) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν λαμβάνεται αμπρεναβίρη λόγω του κινδύνου μειωμένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα και μειωμένης κλινικής δράσης της αμπρεναβίρης (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Στους ασθενείς θα πρέπει να εξηγείται σαφώς ότι το Agenerase, όπως και οποιοδήποτε άλλο διαθέσιμο αντιρετροϊκό φάρμακο, δεν είναι σε θέση να θεραπεύσει την λοίμωξη από τον HIV και ότι εξακολουθούν να διατρέχουν τον κίνδυνο των ευκαιριακών λοιμώξεων και των άλλων επιπλοκών της νόσου. Επιπλέον, δεν έχει αποδειχθεί ότι τα διαθέσιμα αντιρετροϊκά, συμπεριλαμβανομένου και του Agenerase, περιορίζουν τον κίνδυνο μετάδοσης του HIV, μέσω σεξουαλικής επαφής ή μολυσμένου αίματος. Συνεπώς, θα πρέπει να εξακολουθήσουν να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

Με βάση τα τρέχοντα φαρμακοδυναμικά δεδομένα, η αμπρεναβίρη πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με τουλάχιστον δύο ακόμη αντιρετροϊκά. Η μονοθεραπεία με αμπρεναβίρη οδηγεί σε ταχεία εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών του ιού (βλέπε παράγραφο 5.1).

Τα καψάκια Agenerase θα πρέπει κανονικά να χορηγούνται σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική νόσος: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμπρεναβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές δυσλειτουργίες. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας είναι σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περιπτώσεις ταυτόχρονης χορήγησης αντιικής θεραπείας για ηπατίτιδα B ή C, παρακαλείσθε να αναφέρεσθε επίσης στις σχετικές συνταγογραφικές πληροφορίες για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την κοινή πρακτική. Εάν υπάρχει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε τέτοιους ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται η παροδική ή οριστική διακοπή της θεραπείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα - αλληλεπιδράσεις

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση του Agenerase/ριτοναβίρης και της φλουτικαζόνης ή άλλων γλυκοκορτικοειδών τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4, εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί έναντι του κινδύνου εμφάνισης συστηματικών εκδηλώσεων από τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Οι αναστολείς αναγωγής HMG-CoA λαβοστατίνη και σιμβαστατίνη είναι εξαιρετικά εξαρτώμενοι από το CYP3A4 για μεταβολισμό, επομένως η συγχρήγηση Agenerase με σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη δεν ενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας, περιλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Χρειάζεται επίσης προσοχή εάν το Agenerase χρησιμοποιείται μαζί με ατορβαστατίνη, η οποία μεταβολίζεται σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4. Σε αυτή την περίπτωση, πρέπει να εξετασθεί η χορήγηση μειωμένης δόσης ατορβαστατίνης. Εάν ενδείκνυται θεραπεία με αναστολέα HMG-CoA αναγωγής, συνιστώνται η πραβαστατίνη ή η φλουβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι σε θέση να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες επικίνδυνες για την ζωή, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινοτοΐνη, τα

τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και η βαρφαρίνη (μέσω του προσδιορισμού του INR), υπάρχουν μέθοδοι προσδιορισμού συγκεντρώσεων, πράγμα που ελαχιστοποιεί τα πιθανά προβλήματα ασφάλειας στην περίπτωση της ταυτόχρονης χορήγησης.

Η χρήση του Agenerase μαζί με αλοφαντρίνη ή λιδοκαΐνη (για συστηματική χορήγηση) δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Το Agenerase μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό λόγω των μειωμένων συγκεντρώσεων αμπρεναβίρης στο πλάσμα, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αυτά τα φάρμακα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων για ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, ραπαμυκίνη) όταν συγχωρηγούνται με το Agenerase (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται προσοχή όταν το Agenerase χρησιμοποιείται μαζί με PDE5 αναστολείς (π.χ. σιλδεναφίλη και βαρδεναφίλη) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται προσοχή όταν το Agenerase χρησιμοποιείται μαζί με δελαβιρδίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται μείωση της δοσολογίας της ριφαμπουτίνης, σε ποσοστό τουλάχιστον 50 %, όταν χορηγείται με το Agenerase. Όταν συγχωρηγείται η ριτοναβίρη μπορεί να είναι απαραίτητη περαιτέρω μείωση (βλέπε παράγραφο 4.5).

Λόγω του ενδεχόμενου μεταβολικών αλληλεπιδράσεων με την αμπρεναβίρη, η αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μεταβληθεί, αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για να προβλεφθεί η φύση αυτών των αλληλεπιδράσεων. Συνεπώς, οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης είναι σκόπιμο να εφαρμόζουν αξιόπιστες εναλλακτικές μεθόδους αντισύλληψης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχωρήγηση αμπρεναβίρης με μεθαδόνη οδηγεί σε μείωση των συγκεντρώσεων μεθαδόνης. Επομένως όταν η μεθαδόνη συγχωρηγείται με αμπρεναβίρη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σύνδρομο στέρησης οπιοειδών ιδιαίτερα εάν χορηγείται παράλληλα χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Επί του παρόντος δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις σχετικά με την ρύθμιση της δόσης της αμπρεναβίρης όταν η αμπρεναβίρη συγχωρηγείται με μεθαδόνη.

Τα καψάκια Agenerase περιέχουν βιταμίνη E (36 IU / 50 mg καψάκιο), γι' αυτό δεν συνιστάται επιπροσθέτως συμπλήρωμα βιταμίνης E.

Τα καψάκια Agenerase περιέχουν επίσης σορβιτόλη (E420). Ασθενείς με σπάνιες διαταραχές δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Λόγω του δυνητικού κινδύνου τοξικότητας από την υψηλή συγκέντρωση προπυλενική γλυκόλης στο πόσιμο διάλυμα Agenerase, η μορφή αυτή αντενδίδνεται σε παιδιά κάτω των 4 ετών και πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ορισμένους άλλους πληθυσμούς ασθενών. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Agenerase πόσιμο διάλυμα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες.

Εξάνθημα / δερματικές αντιδράσεις

Οι περισσότεροι ασθενείς με ήπιο ή μέσου βαθμού εξάνθημα είναι σε θέση να εξακολουθήσουν την λήψη Agenerase. Τα κατάλληλα αντιϊσταμινικά (π.χ διϋδροχλωρική κετριζίνη) μπορούν να περιορίσουν τον κνησμό και να επιταχύνουν την ύφεση του εξανθήματος. Το Agenerase θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν το εξάνθημα συνοδεύεται από συστηματικά συμπτώματα ή σε περίπτωση αλλεργικών συμπτωμάτων με συμμετοχή των βλεννογόνων (βλέπε παράγραφο 4.8).

Υπεργλυκαιμία

Σε ασθενείς που έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων πρωτεάσης έχουν αναφερθεί, εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη, υπεργλυκαιμία ή εξάρσεις ήδη υπάρχοντος σακχαρώδους διαβήτη. Σε ορισμένους από αυτούς, η υπεργλυκαιμία ήταν σοβαρή και σε ορισμένες περιπτώσεις συνοδευόταν από κετοοξέωση. Η ιατρική κατάσταση πολλών ασθενών ήταν πολύπλοκη και για ορισμένους απαιτήθηκε θεραπεία με παράγοντες οι οποίοι συνδέονται με την πρόκληση σακχαρώδους διαβήτη ή υπεργλυκαιμίας. Ο έλεγχος της γλυκόζης αίματος θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη της θεραπείας με Agenerase, καθώς και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Λιποδυστροφία

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία έχει συσχετισθεί με την ανακατανομή του λίπους σώματος (λιποδυστροφία) σε ασθενείς με HIV. Τα μακροχρόνια αποτελέσματα αυτών των καταστάσεων είναι προς το παρόν άγνωστα. Η γνώση του μηχανισμού δράσης δεν είναι ολοκληρωμένη. Η σύνδεση μεταξύ σπλαχνικής λιπομάτωσης και αναστολέων πρωτεάσης (PIs) και λιποατροφίας και νουκλεοσιδικών αναλόγων αναστολέων αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) είναι υποθετική. Ένας αυξημένος κίνδυνος λιποδυστροφίας έχει συσχετισθεί με ατομικούς παράγοντες όπως ηλικία και με παράγοντες που έχουν σχέση με φάρμακα όπως μεγαλύτερη διάρκεια αντιρετροϊκής θεραπείας και συνοδές μεταβολικές διαταραχές. Η κλινική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει εκτίμηση των φυσικών σημείων της ανακατανομής λίπους.

Αύξηση λιπιδίων

Η θεραπεία με αμπρεναβίρη είχε ως αποτέλεσμα αύξηση στη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης. Έλεγχος τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη της θεραπείας με Agenerase, καθώς και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι λιπιδαιμικές διαταραχές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως αρμόζει κλινικά.

Αιμοφιλικοί ασθενείς

Υπάρχουν αναφορές αυξημένης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των αυτογενών αιματωμάτων του δέρματος και των αιμάθρων, σε αιμοφιλικούς ασθενείς τύπου A και B που τους χορηγήθηκαν αναστολείς πρωτεάσης. Σε ορισμένους ασθενείς χορηγήθηκε επιπροσθέτως παράγοντας VIII. Σε περισσότερες από τις μισές αναφερθείσες περιπτώσεις, η θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης συνεχίστηκε ή επαναχορηγήθηκε αν είχε διακοπεί. Η αιτιολογική συσχέτιση έχει γίνει, εντούτοις ο μηχανισμός δράσης δεν έχει αποσαφηνισθεί. Οι αιμοφιλικοί ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγίας.

Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis carinii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται.

Οστεονέκρωση:

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να

ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί με η αμπρεναβίρη σαν μόνο αναστολέα πρωτεάσης. Όταν η αμπρεναβίρη και η ριτοναβίρη συγχωρηγούνται, μπορεί να υπερτερεί το προφίλ της μεταβολικής φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης της ριτοναβίρης γιατί η ριτοναβίρη είναι πιο ισχυρός αναστολέας CYP3A4. Η ριτοναβίρη επίσης αναστέλλει το CYP2D6 και επάγει τα CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 και glucuronosyl μεταγραφάση. Επομένως πριν από την έναρξη της θεραπείας με Agenerase και ριτοναβίρη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πλήρης συνταγογραφική πληροφορία για την ριτοναβίρη.

Η αμπρεναβίρη και η ριτοναβίρη μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ από το CYP3A4. Γι' αυτό, φάρμακα τα οποία είτε μοιράζονται αυτή τη μεταβολική οδό είτε τροποποιούν τη δραστηριότητα του CYP3A4, μπορεί να αλλάξουν τη φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης. Με παρόμοιο τρόπο, η αμπρεναβίρη και η ριτοναβίρη μπορεί επίσης να αλλάξουν τη φαρμακοκινητική των άλλων φαρμάκων που μοιράζονται αυτή τη μεταβολική οδό.

Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται (βλέπε παράγραφο 4.3)

Υποστρώματα του CYP3A4 με μικρό θεραπευτικό δείκτη

Το Agenerase δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με φάρμακα με μικρό θεραπευτικό εύρος που περιέχουν δραστικές ουσίες οι οποίες είναι υποστρώματα του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4). Η συγχωρήγηση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ανταγωνιστική αναστολή του μεταβολισμού αυτών των δραστικών ουσιών, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα τους στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή επικίνδυνες για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες όπως καρδιακή αρρυθμία (π.χ αμιοδαρόνη, αστεμιζόλη, βεπριδίλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, τερφεναδίνη) ή περιφερικό αγγειόσπασμο ή ισχαιμία (π.χ εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη).

Υποστρώματα του CYP2D6 με μικρό θεραπευτικό δείκτη

Το Agenerase με ριτοναβίρη δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με φάρμακα που περιέχουν δραστικές ουσίες οι οποίες μεταβολίζονται σε μεγάλο βαθμό από το CYP2D6 και των οποίων οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρές και/ή επικίνδυνες για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές οι δραστικές ουσίες περιλαμβάνουν την φλεκαινίδη και την προπαφόνη.

Ριφαμπικίνη:

Η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και έχει δείχθει ότι προκαλεί μείωση της AUC της αμπρεναβίρης κατά 82%, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη αντοχής. Κατά τη διάρκεια προσπαθειών να ξεπεραστεί η μειωμένη έκθεση με την αύξηση της δόσης άλλων αναστολέων πρωτεάσης με ριτοναβίρη, παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα ηπατικών αντιδράσεων. Ο συνδυασμός ριφαμπικίνης και Agenerase με ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Βότανο του Αγίου Ιωάννη:

Τα επίπεδα αμπρεναβίρης στον ορό μπορεί να μειωθούν από την ταυτόχρονη λήψη του φυτικού παρασκευάσματος Βότανο του Αγίου Ιωάννη (*Hypericum perforatum*). Αυτό συμβαίνει λόγω της επαγωγής των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο από το Βότανο του Αγίου Ιωάννη. Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν Βότανο του Αγίου Ιωάννη δεν πρέπει επομένως να συγχωρηγούνται με το Agenerase. Εάν ο ασθενής λαμβάνει ήδη Βότανο του Αγίου Ιωάννη, ελέγξτε της αμπρεναβίρης και αν είναι δυνατόν τα επίπεδα του ιού και διακόψτε τη λήψη του Βοτάνου του Αγίου Ιωάννη. Τα επίπεδα αμπρεναβίρης μπορεί να αυξηθούν με τη διακοπή του Βοτάνου του Αγίου Ιωάννη. Η δόση της αμπρεναβίρης μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση. Η επαγωγική δράση μπορεί να διαρκέσει για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Βότανο του Αγίου Ιωάννη.

- Άλλοι συνδυασμοί

Τα ακόλουθα δεδομένα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων έχουν ληφθεί από ενήλικες .

Αντιρετροϊκοί παράγοντες

- **Αναστολείς πρωτεάσης (PIs)**

Ινδιναβίρη: Η AUC, η C_{min} και η C_{max} της ινδιναβίρης μειώθηκαν κατά 38 %, 27 % και 22 % αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με αμπρεναβίρη. Η κλινική σημασία αυτών των αλλαγών είναι άγνωστη. Η AUC, η C_{min} και η C_{max} για την αμπρεναβίρη αυξήθηκαν κατά 33 %, 25 % και 18 % αντίστοιχα. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης ινδιναβίρης και αμπρεναβίρης δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για κανένα από τα δύο φάρμακα.

Σακίναβίρη: Η AUC, η C_{min} και η C_{max} ελαττώνονται κατά 19 % και 48 % και αυξάνεται κατά 21 % αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με αμπρεναβίρη. Η κλινική σημασία αυτών των αλλαγών είναι άγνωστη. Η AUC, η C_{min} και η C_{max} της αμπρεναβίρης μειώθηκαν κατά 32 %, 14 % και 37 % αντίστοιχα. Όταν οι δύο ουσίες χορηγούνται ταυτόχρονα δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για κανένα από τα δύο φάρμακα.

Νελφίναβίρη: Η AUC, η C_{min} και η C_{max} της νελφίναβίρης αυξάνονται κατά 15 %, 14 % και 12 % αντίστοιχα όταν λαμβάνεται παράλληλα με αμπρεναβίρη. Η C_{max} της αμπρεναβίρης ελαττώθηκε κατά 14 % ενώ η AUC και η C_{min} αυξήθηκαν κατά 9 % και 189 % αντίστοιχα. Η παράλληλη λήψη των δύο ουσιών δεν επιβάλλει προσαρμογή της δοσολογίας για κανένα από τα δύο φάρμακα (βλέπε παρακάτω εφαβιρένζη).

Ριτοναβίρη: Η AUC και η C_{min} της αμπρεναβίρης αυξάνονται κατά 64% και 508% αντίστοιχα και η C_{max} μειώνεται κατά 30% όταν η ριτοναβίρη (100 mg δύο φορές την ημέρα) συγχωρηγήθηκε με καψάκια αμπρεναβίρης (600 mg δύο φορές την ημέρα) συγκριτικά με τιμές που επιτεύχθηκαν μετά από δόσεις 1200 mg δύο φορές την ημέρα καψακίων αμπρεναβίρης. Σε κλινικές μελέτες δόσεις 600 mg αμπρεναβίρης δύο φορές την ημέρα + 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα έχουν χρησιμοποιηθεί, επιβεβαιώνοντας την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτού του σχήματος.

Λοπιναβίρη / ριτοναβίρη (Kaletra): σε μία ανοιχτή φαρμακοκινητική μελέτη σε κατάσταση μη-νηστείας, τα AUC, C_{max} και C_{min} της λοπιναβίρης μειώθηκαν κατά 38%, 28% και 52% αντίστοιχα όταν χορηγήθηκε αμπρεναβίρη (750 mg δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με Kaletra (400 mg λοπιναβίρης + 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα). Στην ίδια μελέτη, τα AUC, C_{max} και C_{min} της αμπρεναβίρης αυξήθηκαν κατά 72%, 12% και 483%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις τιμές μετά από σταθερές δόσεις αμπρεναβίρης (1200 mg δύο φορές την ημέρα).

Οι C_{min} τιμές της αμπρεναβίρης στο πλάσμα που επιτυγχάνονται με το συνδυασμό αμπρεναβίρης (600 mg δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με Kaletra (400 mg λοπιναβίρης + 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα) είναι περίπου κατά 40-50% χαμηλότερες από ότι όταν χορηγείται αμπρεναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με ριτοναβίρη (100 mg δύο φορές την ημέρα).

Η επιπλέον προσθήκη ριτοναβίρης στο σχήμα αμπρεναβίρης και Kaletra αυξάνει τις C_{min} τιμές της λοπιναβίρης, αλλά όχι τις C_{min} τιμές της αμπρεναβίρης.

Δεν είναι δυνατόν να γίνει σύσταση δόσης για τη συγχωρήγηση αμπρεναβίρης και Kaletra, αλλά συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του συνδυασμού είναι άγνωστη.

- **Ανάλογα νουκλεοσιδίων με δράση αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs):**

Ζιδοβουδίνη: Η AUC και η C_{max} της ζιδοβουδίνης αυξάνονται κατά 31 % και 40 % αντίστοιχα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με αμπρεναβίρη. Η AUC και η C_{max} της αμπρεναβίρης δεν μεταβάλλονται. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης των δύο ουσιών δεν απαιτείται δοσολογική προσαρμογή για κανένα από τα δύο φάρμακα.

Λαμβουδίνη: Η AUC και η C_{max} της λαμβουδίνης και της αμπρεναβίρης ήταν αμετάβλητες όταν τα δύο φάρμακα συγχωρήγησαν. Η ταυτόχρονη χορήγηση των δύο ουσιών δεν επιβάλλει δοσολογική προσαρμογή για κανένα από τα δύο φάρμακα.

Αβακαβίρη: Η AUC, η C_{min} και η C_{max} της αβακαβίρης δεν μεταβάλλονται όταν χορηγείται παράλληλα με αμπρεναβίρη. Η AUC, η C_{min} και η C_{max} της αμπρεναβίρης αυξάνονται κατά 29 %, 27 % και 47 % αντίστοιχα. Η δοσολογική προσαρμογή δεν θεωρείται αναγκαία για κανένα από τα δύο φάρμακα.

Διδανοσίνη: Αν και δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακοκινητικές μελέτες σχετικά με την συγχωρήγηση των δύο ουσιών, λόγω του αντιόξινου παράγοντα της διδανοσίνης είναι σκόπιμο τα δύο φάρμακα να λαμβάνονται με διαφορά τουλάχιστον μίας ώρας (βλέπε Αντιόξινα στην συνέχεια).

- **Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs):**

Εφαβιρένζη: Έχει διαπιστωθεί ότι η εφαβιρένζη ελαττώνει την C_{max} , την AUC και την $C_{min,ss}$ της αμπρεναβίρης κατά 40 % περίπου στους ενήλικες. Όταν η αμπρεναβίρη συνδυάζεται με ριτοναβίρη δράση της εφαβιρένζης αντισταθμίζεται από το φαρμακοκινητικό ενισχυτικό αποτέλεσμα της ριτοναβίρης. Επομένως εάν η εφαβιρένζη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αμπρεναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) και ριτοναβίρη (100 mg δύο φορές την ημέρα), δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.

Επιπλέον, εάν η εφαβιρένζη χορηγείται σε συνδυασμό με αμπρεναβίρη και νελφίναβιρη, δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας για κανένα φάρμακο.

Ο συνδυασμός εφαβιρένζης με αμπρεναβίρη και σακίναβιρη δεν ενδείκνυται καθώς η έκθεση στους δύο αναστολείς πρωτεάσης θα είναι μειωμένη.

Προς το παρόν, δεν είναι δυνατόν να διατυπωθούν συστάσεις σχετικά με την δοσολογία για την περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αμπρεναβίρης, άλλου αναστολέα πρωτεάσης και εφαβιρένζης σε παιδιά. Τέτοιοι συνδυασμοί πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Νεβιραπίνη: Η δράση της νεβιραπίνης σε άλλους αναστολείς πρωτεάσης και τα περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η νεβιραπίνη μπορεί να μειώνει της συγκεντρώσεις της αμπρεναβίρης στον ορό.

Δελαβιρδίνη: η AUC, C_{max} και C_{min} της δελαβιρδίνης μειώθηκαν κατά 61 %, 47 % και 88 % αντίστοιχα όταν χορηγήθηκε με αμπρεναβίρη. Η AUC, C_{max} και C_{min} της αμπρεναβίρης αυξήθηκαν κατά 130 %, 40 % και 125 % αντίστοιχα.

Δεν είναι δυνατόν να συσταθεί δοσολογία για την συγχωρήγηση αμπρεναβίρης και δελαβιρδίνης. Εάν αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα χρειάζεται προσοχή, καθώς η δελαβιρδίνη μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική λόγω των μειωμένων και δυνητικά υποθεραπευτικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Δεν είναι δυνατόν να γίνουν συστάσεις δοσολογία για τη συγχωρήγηση αμπρεναβίρης και χαμηλής δόσης ριτοναβίρης με τη δελαβιρδίνη. Εάν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα, συνιστάται προσοχή και θα πρέπει να διεξάγεται προσεκτικός κλινικός και ιολογικός έλεγχος καθώς είναι δύσκολο να προβλεφθεί η επίδραση του συνδυασμού της αμπρεναβίρης και της ριτοναβίρης στη δελαβιρδίνη.

Αντιβιοτικά/Αντιμυκητιακά

Ριφαβουτίνη: Η συγχωρήγηση αμπρεναβίρης και ριφαβουτίνης οδηγεί σε αύξηση της AUC της ριφαβουτίνης κατά 193 % και συνακόλουθη επίταση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την ριφαβουτίνη. Η αύξηση της συγκεντρώσεως ριφαβουτίνης στο πλάσμα είναι πιθανό να οφείλεται στην αναστολή του μεταβολισμού της ριφαβουτίνης από το CYP3A4 λόγω αμπρεναβίρης. Όπου η

συγχορήγηση κρίνεται κλινικά αναγκαία, η δοσολογία της ριφαβουτίνης θα πρέπει να ελαττώνεται τουλάχιστον κατά το ήμισυ αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία. Όταν συγχορηγείται η ριτοναβίρη μπορεί να εμφανισθεί μεγαλύτερη αύξηση στη συγκέντρωση της ριφαβουτίνης.

Κλαριθρομυκίνη: Η AUC και η C_{min} της κλαριθρομυκίνης δεν μεταβάλλονται, ενώ η C_{max} ελαττώνεται κατά 10 % όταν συγχορηγείται με αμπρεναβίρη. Η AUC, η C_{min} και η C_{max} της αμπρεναβίρης αυξάνονται κατά 18 %, 39 % και 15 % αντίστοιχα. Στην περίπτωση της παράλληλης χορήγησης των δύο φαρμάκων δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας για κανένα από τα δύο φάρμακα. Όταν συγχορηγείται η ριτοναβίρη μπορεί να εμφανισθεί αύξηση στις συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης.

Ερυθρομυκίνη: Δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακοκινητικές μελέτες για λήψη αμπρεναβίρης σε συνδυασμό με ερυθρομυκίνη. Ωστόσο, στην περίπτωση αυτή ενδέχεται να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων πλάσματος και για τα δύο φάρμακα.

Κετοконаζόλη/Ιτραконаζόλη: Η AUC και η C_{max} της κετοконаζόλης αυξήθηκαν κατά 44 % και 19 % αντίστοιχα, όταν η κετοконаζόλη συγχορήθηκε μαζί μόνο με αμπρεναβίρη. Η AUC της αμπρεναβίρης αυξήθηκε κατά 31 %, ενώ η C_{max} της μειώθηκε κατά 16 %. Οι μεταβολές των συγκεντρώσεων της ιτραконаζόλης αναμένονται ότι θα παρουσιάσουν αυξητική πορεία και μάλιστα κατά ανάλογο τρόπο με αυτές της κετοконаζόλης. Δεν επιβάλλεται προσαρμογή δοσολογίας για οποιοδήποτε φάρμακο, όταν συγχορηγείται η αμπρεναβίρη σε συνδυασμό είτε με κετοконаζόλη είτε με ιτραконаζόλη. Η συγχορήγηση φουσαμπρεναβίρης (700 mg δις ημερησίως) και ριτοναβίρης (100 mg δις ημερησίως) μαζί με κετοконаζόλη σε δοσολογία 200 mg εφάπαξ ημερησίως συνοδεύθηκε από αύξηση της C_{max} της κετοконаζόλης κατά 25% και από αύξηση της AUC(0-τ) της κετοконаζόλης σε επίπεδα 2,69 φορές υψηλότερα από τα αντίστοιχα που παρατηρήθηκαν, όταν χορηγήθηκε κετοконаζόλη 200 mg εφάπαξ ημερησίως, χωρίς να συγχορηγηθούν φουσαμπρεναβίρη και ριτοναβίρη. Οι C_{max} , AUC and C_{min} της αμπρεναβίρης παρέμειναν αμετάβλητες. Όταν συγχορηγείται η αμπρεναβίρη με την ριτοναβίρη, δεν συστήνεται η συγχορήγηση υψηλών δόσεων (>200 mg/day) κετοконаζόλης ή ιτραконаζόλης.

Άλλες πιθανές αλληλεπιδράσεις

Άλλα φάρμακα που απαριθμούνται στη συνέχεια, συμπεριλαμβανομένων και των υποστρωμάτων, των αναστολέων και των επαγωγέων του συστήματος CYP3A4, ενδέχεται να αλληλεπιδρούν με το Agenerase σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης. Η κλινική σημασία των πιθανών αλληλεπιδράσεων είναι άγνωστη και δεν έχει μελετηθεί. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τοξικές αντιδράσεις που σχετίζονται με αυτά τα φάρμακα όταν συγχορηγούνται με Agenerase.

Αντιόξινα: Με βάση τα δεδομένα σχετικά με άλλους αναστολείς πρωτεάσης, είναι σκόπιμο να μην λαμβάνονται αντιόξινα την ίδια στιγμή με το Agenerase, για το ενδεχόμενο περιορισμού της απορρόφησης του. Η λήψη αντιοξίνων θα πρέπει να γίνεται με διαφορά τουλάχιστον μίας ώρας.

Αντιεπιληπτικά φάρμακα: η ταυτόχρονη χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων γνωστών ως ενζυματικών επαγωγέων (φαινοϊίνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη) με τη αμπρεναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων αμπρεναβίρης στο πλάσμα. Οι συνδυασμοί αυτοί πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και συνιστάται η παρακολούθηση της θεραπευτικής συγκέντρωσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου: Η αμπρεναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ορού για τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου όπως η αμλοδιπίνη, η διλτιαζέμη, η φελοδιπίνη, η ισραδιπίνη, η νικαρδιπίνη, η νιφεδιπίνη, η νιμοδιπίνη, η νισολδιπίνη και η βεραπαμίλη με πιθανό αποτέλεσμα αυξημένη δραστηριότητα και τοξικότητα αυτών των φαρμάκων.

Παράγοντες για την δυσλειτουργία στύσης: Με βάση τα δεδομένα σχετικά με άλλους αναστολείς πρωτεάσης, η χορήγηση PDE5 αναστολέων (π.χ σιλденаφίλης και βαρδεναφίλης) σε άτομα που λαμβάνουν Agenerase απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Η ταυτόχρονη χορήγηση με το Agenerase μπορεί να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις πλάσματος των PDE5 αναστολέων και των σχετικών

ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβανομένης της υπότασης, των οπτικών διαταραχών και του πριαπισμού (βλέπε παράγραφο 4.4).

Προπιονική φλουטיκαζόνη (αλληλεπίδραση με ριτοναβίρη): Σε μία κλινική μελέτη όπου συγχωρηγήθηκαν καψάκια ριτοναβίρης των 100 mg δύο φορές ημερησίως με 50 μg προπιονικής φλουטיκαζόνης ενδορρινικά (4 φορές ημερησίως) επί 7 ημέρες σε υγιή άτομα, τα επίπεδα της προπιονικής φλουטיκαζόνης στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ τα επίπεδα ενδογενούς κορτιζόλης μειώθηκαν περίπου κατά 86% (90% διάστημα εμπιστοσύνης 82-89%). Όταν η προπιονική φλουטיκαζόνη χορηγείται δι' εισπνοής, μπορεί να αναμένονται μεγαλύτερες επιδράσεις. Έχουν αναφερθεί συστηματικές επιδράσεις από κορτικοστεροειδή συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων σε ασθενείς που λάμβαναν ριτοναβίρη και εισπνεύσιμη ή ενδορρινική χορηγούμενη προπιονική φλουטיκαζόνη· αυτό θα μπορούσε να συμβεί επίσης και με άλλα κορτικοστεροειδή τα οποία μεταβολίζονται μέσω της οδού του P450 3A π.χ. η βουδεσονίδη. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση του Agenerase/ριτοναβίρης και αυτών των γλυκοκορτικοειδών εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί έναντι του κινδύνου για συστηματικές εκδηλώσεις από κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του γλυκοκορτικοειδούς με στενή παρακολούθηση των τοπικών και συστηματικών επιδράσεων, ή αλλαγή σε ένα γλυκοκορτικοειδές, το οποίο δεν αποτελεί υπόστρωμα για το CYP3A4 (π.χ. βεκλομεθαζόνη). Επιπλέον, στην περίπτωση απόσυρσης των γλυκοκορτικοειδών, ενδέχεται να απαιτείται προοδευτική μείωση της δόσης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Δεν είναι ακόμη γνωστές οι επιδράσεις της υψηλής συστηματικής έκθεσης σε φλουטיκαζόνη στα επίπεδα ριτοναβίρης στο πλάσμα.

Αναστολείς HMG-CoA αναγωγής: Οι αναστολείς HMG-CoA αναγωγής οι οποίοι εξαρτώνται εξαιρετικά από το CYP3A4 για τον μεταβολισμό, όπως η λοβαστατίνη και η σιμβαστατίνη, αναμένεται να έχουν σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα όταν συγχωρηγούνται με το Agenerase. Καθώς αυξημένες συγκεντρώσεις των αναστολέων HMG-CoA αναγωγής μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, περιλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, ο συνδυασμός αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το Agenerase δεν ενδείκνυται. Η ατορβαστατίνη είναι λιγότερο εξαρτώμενη από το CYP3A4 για μεταβολισμό. Όταν χρησιμοποιείται με Agenerase, πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη δυνατή δόση ατορβαστατίνης. Ο μεταβολισμός της πραβαστατίνης και φλουβαστατίνης δεν εξαρτάται από το CYP3A4 και δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με αναστολείς πρωτεάσης. Εάν ενδείκνυται θεραπεία με αναστολέα HMG-CoA αναγωγής, συνιστώνται η πραβαστατίνη ή η φλουβαστατίνη.

Ανοσοκατασταλικά: συνιστάται συχνή παρακολούθηση της θεραπευτικής συγκέντρωσης των επιπέδων των ανοσοκατασταλτικών, μέχρι να σταθεροποιηθούν τα επίπεδα καθώς οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης, της ραπαμυκίνης και του τακρόλιμους στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν όταν συγχωρηγούνται με αμπρεναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μιδαζολάμη: Η μιδαζολάμη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το CYP3A4. Η συγχωρήγηση με Agenerase μαζί με ή χωρίς ριτοναβίρη μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτής της βενζοδιαζεπίνης. Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης για τη συγχωρήγηση Agenerase με βενζοδιαζεπίνες. Βάσει στοιχείων από άλλους αναστολείς CYP3A4, οι συγκεντρώσεις μιδαζολάμης στο πλάσμα αναμένονται να είναι σημαντικά υψηλότερες όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από το στόμα. Επομένως το Agenerase δεν θα πρέπει να συγχωρηγούνται με από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη (βλέπε παράγραφο 4.3), ενώ χρειάζεται προσοχή με τη συγχωρήγηση Agenerase και μιδαζολάμης παρεντερικά. Στοιχεία από την ταυτόχρονη χρήση μιδαζολάμης παρεντερικά με άλλους αναστολείς πρωτεάσης υποδεικνύουν μία πιθανή αύξηση των επιπέδων μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά 3-4 φορές. Εάν το Agenerase μαζί με ή χωρίς τη ριτοναβίρη συγχωρηγηθεί με μιδαζολάμη παρεντερικά, αυτό πρέπει να γίνει σε μία μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή σε παρόμοιο περιβάλλον, το οποίο θα διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρύθμισης της δοσολογίας της μιδαζολάμης, ιδιαίτερα εάν χορηγείται περισσότερη από μία δόση μιδαζολάμης.

Μεθαδόνη και παράγωγα οπιοειδών: Συγχωρήγηση μεθαδόνης με αμπρεναβίρη είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση της $C_{\max}$ και AUC του δραστικού εναντιομερούς της μεθαδόνης (R-εναντιομερές) κατά 25 % και 13 % αντίστοιχα, ενώ η $C_{\max}$, AUC και $C_{\min}$ του αδρανούς εναντιομερούς της μεθαδόνης (S-εναντιομερές) μειώθηκαν κατά 48 %, 40 % και 23 % αντίστοιχα. Όταν η μεθαδόνη συγχωρηγείται με αμπρεναβίρη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σύνδρομο στέρησης από οπιοειδή, ιδιαίτερα εάν χορηγείται παράλληλα χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Συγκρινόμενη με μία ομάδα ελέγχου μη ταυτιζόμενη από πλευράς ιστορικού, η συγχωρήγηση μεθαδόνης και αμπρεναβίρης είχε σαν αποτέλεσμα μείωση της AUC, $C_{\max}$ και $C_{\min}$ της αμπρεναβίρης στον ορό κατά 30 %, 27 % και 25 % αντίστοιχα. Επί του παρόντος δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις σχετικά με την ρύθμιση της δόσης της αμπρεναβίρης όταν η αμπρεναβίρη συγχωρηγείται με μεθαδόνη, λόγω της υπάρχουσας χαμηλής αξιοπιστίας της μη ταυτιζόμενης από πλευράς ιστορικού ομάδας ελέγχου.

Από του στόματος αντιπηκτικά: συνιστάται αυξημένη παρακολούθηση του International Normalised Ratio σε περίπτωση χορήγηση του Agenerase με βαρφαρίνη ή άλλων από του στόματος αντιπηκτικών, λόγω της πιθανής μείωσης ή αύξησης της αντιθρομβωτικής δράσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Στεροειδή: Τα οιστρογόνα και τα προγεσταγόνα ενδέχεται να αλληλεπιδρούν με την αμπρεναβίρη. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επαρκούν για τον προσδιορισμό του είδους αυτής της αλληλεπίδρασης. Συγχωρήγηση 0.035 mg αιθυλενο οιστραδιόλη και 1.0 mg νορεθινδρόνη είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση της AUC και $C_{\min}$ της αμπρεναβίρης κατά 22 % και 20 % αντίστοιχα, ενώ η $C_{\max}$ παρέμεινε αμετάβλητη. Η $C_{\min}$ της αιθυλενο οιστραδιόλης αυξήθηκε κατά 32 %, ενώ η AUC και η $C_{\min}$ της νορεθινδρόνης αυξήθηκαν κατά 18 % και 45 % αντίστοιχα. Εναλλακτικές μέθοδοι αντισύλληψης προτινόνται για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης. Όταν συγχωρηγείται η ριτοναβίρη η επίδραση στις ορμονικές αντισυλληπτικές συγκεντρώσεις δεν είναι δυνατόν να προβλεφθούν, επομένως συνιστώνται εναλλακτικές μέθοδοι αντισύλληψης.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά: συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, όταν (για παράδειγμα η δεσιπραμίνη και η νορτριπτίνη) χορηγούνται μαζί με το Agenerase (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παροξετίνη: οι συγκεντρώσεις παροξετίνης στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν σημαντικά όταν συγχωρηγείται με αμπρεναβίρη και ριτοναβίρη. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης παραμένει άγνωστος. Βάσει ιστορικών συγκρίσεων οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της αμπρεναβίρης δεν μεταβλήθηκαν από την παροξετίνη. Επομένως, εάν η παροξετίνη συγχωρηγηθεί με Agenerase και ριτοναβίρη, η συνιστώμενη προσέγγιση είναι η ρύθμιση της δόσης της παροξετίνης βάσει κλινικής αξιολόγησης της αντικαταθλιπτικής ανταπόκρισης. Επιπλέον, ασθενείς σε σταθερή δόση παροξετίνης που αρχίζουν θεραπεία με Agenerase και ριτοναβίρη θα πρέπει να παρακολουθούνται για την αντικαταθλιπτική ανταπόκριση.

Άλλες ουσίες: Η αμπρεναβίρη ενδέχεται να αυξάνει τις συγκεντρώσεις πλάσματος και άλλων ουσιών, όπως η κλοζαπίνη, η σιμεθιδίνη, η δαψόνη και η λοραταδίνη. Μερικές ουσίες (π.χ η λιδοκαΐνη (για συστηματική χορήγηση) και η αλοφαντρίνη) χορηγούμενες με το Agenerase μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ταυτόχρονη χορήγηση δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για τη χρήση της αμπρεναβίρης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν τοξικότητα επί της αναπαραγωγής. (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Σε περίπτωση εγκυμοσύνης, το φάρμακο αυτό θα πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της αναμενόμενης ωφέλειας έναντι των πιθανών κινδύνων για το έμβρυο.

Θηλασμός: Αν και ουσίες συγγενείς προς την αμπρεναβίρη έχουν βρεθεί στο γάλα αρουραίων, δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μία μελέτη για τις επιπτώσεις στην αναπαραγωγή επί εγκύων θηλυκών αρουραίων, στους οποίους το φάρμακο χορηγήθηκε από την

εμφύτευση έως και την γαλουχία, έδειξε ελαττωμένο ρυθμό αύξησης του σωματικού βάρους στα νεογνά κατά την περίοδο του θηλασμού. Η συστηματική έκθεση των θηλυκών που σχετίστηκε με το εύρημα αυτό είναι συγκρίσιμη με την αντίστοιχη που παρατηρείται στον άνθρωπο με την συνιστώμενη δοσολογία. Η ανάπτυξη των νεογνών, συμπεριλαμβανομένης και της γονιμότητας και της αναπαραγωγικής ικανότητας, δεν επηρεάστηκε από την χορήγηση του φαρμάκου στα πειραματόζωα – μητέρες.

Συνιστάται συνεπώς οι μητέρες που λαμβάνουν Agenerase να μην θηλάζουν τα βρέφη τους. Ούτως ή άλλως, συνιστάται στις μητέρες που έχουν μολυνθεί από τον HIV να μην θηλάζουν προκειμένου να αποφύγουν την μετάδοση του ιού.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν κλινικές δοκιμές για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια του Agenerase έχει μελετηθεί σε ενήλικες και παιδιά τουλάχιστον 4 ετών, σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, σε συνδυασμό με διάφορους άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη χρήση του Agenerase είναι γαστρεντερικά συμπτώματα, εξανθήματα και στοματική/περιστοματική παραισθησία. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με Agenerase, ήταν ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα, με ταχεία εμφάνιση και σπάνια περιοριστικές για τη θεραπεία. Για πολλές από αυτές δεν είναι ξεκαθαρισμένο εάν σχετίζονται με το Agenerase, τη συνοδό θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση της HIV πάθησης, ή στην εξέλιξη της νόσου.

Στα παιδιά το προφίλ ασφαλείας είναι παρόμοιας φύσης με εκείνο που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

Οι συχνότερες κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες, σχετικά με τα υπό μελέτη φάρμακα, τουλάχιστον μετρίου βαρύτητας (βαθμός > 2) που αναφέρθηκαν σε δύο μεγάλες κλινικές μελέτες σε ενήλικες δίνονται παρακάτω. Περιλαμβάνονται όλα τα περιστατικά που αναφέρθηκαν σε τουλάχιστον 1 % των ασθενών που έλαβαν αμπρεναβίρη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω κατά σειρά με βάση την κατάταξη MedDRA συστημάτων οργάνων του σώματος και κατά σειρά συχνότητας. Οι κατηγορίες ανάλογα με τη συχνότητα είναι οι παρακάτω:

Πολύ συχνές	≥ 1 στα 10
Συχνές	≥ 1 στα 100 και < 1 στα 10
Όχι συχνές	≥ 1 στα 1.000 και < 1 στα 100
Σπάνιες	≥ 1 στα 10.000 και < 1 στα 1.000

Οι κατηγορίες ως προς τη συχνότητα για τα συμβάντα που αναφέρονται παρακάτω έχουν βασιστεί σε κλινικές μελέτες και σε δεδομένα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Οι περισσότερες από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από δύο κλινικές μελέτες (PROAB3001, PROAB3006) που περιέλαβαν άτομα που δεν είχαν λάβει αναστολέα πρωτεάσης που έλαβαν Agenerase 1200mg δύο φορές την ημέρα. Περιλαμβάνονται περιστατικά (βαθμού 2-4) που αναφέρθηκαν από τους ερευνητές της μελέτης ως οφειλόμενα στο φάρμακο, καθώς επίσης και εργαστηριακές ανωμαλίες βαθμού 3-4 που προκύπτουν από τη θεραπευτική αγωγή. Σημειώστε ότι τα υπάρχοντα ποσοστά στις ομάδες σύγκρισης δεν ελήφθησαν υπόψη.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής

Πολύ συχνές: Υπερχοληστερολαιμία

Συχνές: Αύξηση των τριγλυκεριδίων, αύξηση της αμυλάσης, παθολογική ανακατανομή του λίπους, ανορεξία
Όχι συχνές: Υπεργλυκαιμία

Αύξηση των τριγλυκεριδίων, αύξηση της αμυλάσης και υπεργλυκαιμία (βαθμού 3-4) αναφέρθηκαν κυρίως σε ασθενείς με παθολογικές αρχικές τιμές.

Οι αυξήσεις της χοληστερόλης ήταν βαθμού 3-4.

Η συνηθισμένη αντιρετροϊκή θεραπεία έχει συσχετιστεί με την ανακατανομή του λίπους σώματος (λιποδυστροφία) σε ασθενείς με HIV περιλαμβανομένης της απώλειας περιφερικού λίπους και υποδόριου λίπους του προσώπου, αύξηση του ενδοκοιλιακού και σπλαχνικού λίπους, υπερτροφία του μαστού και συσσώρευση οπισθοαυχενικού λίπους (βοοειδής αυχένas).

Τα συμπτώματα της ανώμαλης ανακατανομής του λίπους ήταν ασυνήθη με την αμπρεναβίρη στην PROAB3001. Μόνο μία περίπτωση (βοοειδούς αυχένas) αναφέρθηκε σε 113 (< 1 %) άτομα που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία και αντιμετωπίζονται με αμπρεναβίρη σε συνδυασμό με λαμβουδίνη/ζιδοβουδίνη για περίοδο κατά μέσο όρο 36 εβδομάδων. Στη μελέτη PROAB3006, αναφέρθηκαν επτά περιπτώσεις (3 %) από τα 245 άτομα με προηγούμενη εμπειρία με NRTI που έλαβαν θεραπεία με αμπρεναβίρη και σε 27 (11 %) από τα 241 άτομα που έλαβαν θεραπεία με ινδιναβίρη, σε συνδυασμό με διάφορα NRTIs για περίοδο κατά μέσο όρο 56 εβδομάδων ($p < 0.001$).

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία έχει συσχετιστεί με μεταβολικές ανωμαλίες όπως υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερχοληστερόλαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία και αύξηση της στάθμης του γαλακτικού οξέος στο αίμα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνές: Διαταραχές του θυμικού, καταθλιπτικές διαταραχές

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία
Συχνές: Στοματική/περίστοματική παραισθησία, τρόμος, διαταραχές του ύπνου

Γαστρεντερικές διαταραχές

Πολύ συχνές: Διάρροια, ναυτία, μετεωρισμός, έμετος
Συχνές: Κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεπτικά ενοχλήματα, μαλακά κόπρανα.

Ηπατοχολικές διαταραχές

Συχνές: Αύξηση των τρανσαμινασών
Όχι συχνές: Υπερχολερυθριναιμία

Αυξημένες τρανσαμινάσες και υπερχολερυθριναιμία αναφέρθηκαν κυρίως σε ασθενείς με παθολογικές αρχικές τιμές. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με παθολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας παρουσίαζαν ταυτόχρονη μόλυνση από τον ιό της Ηπατίτιδας Β ή C.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές: Εξάνθημα
Όχι συχνές: Αγγειοοίδημα
Σπάνιες: Σύνδρομο Stevens Johnson

Τα εξανθήματα ήταν συνήθως ήπια έως μέτριας βαρύτητας, ερυθματώδεις ή κιλιδοβλατιδώδεις δερματικές βλάβες με ή χωρίς κνησμό, που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της δεύτερης εβδομάδας θεραπείας και υποστρέφονται αυτόματα μέσα σε δύο εβδομάδες, χωρίς τη διακοπή της θεραπείας με αμπρεναβίρη. Μεγαλύτερη συχνότητα εξανθήματος αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμπρεναβίρη σε συνδυασμό με εφιαβιρένζη. Σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν επίσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμπρεναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές των συνδετικών ιστών

Αυξημένη CPK, μυαλγία, μυοσίτιδα και σπάνια ραβδομυόλυση έχουν αναφερθεί με τους αναστολείς πρωτεάσης, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με ανάλογα νουκλεοσίδης.

Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης

Πολύ συχνές: Αίσθημα κόπωσης

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς που έχουν εμπειρία από PI οι οποίοι λαμβάνουν καψάκια Agenerase 600 mg δύο φορές την ημέρα και χαμηλή δόση ριτοναβίρης, 100 mg δύο φορές την ημέρα, η φύση και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών (βαθμός 2-4) και οι εργαστηριακές ανωμαλίες βαθμού 3/4 ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με το Agenerase μόνο του, με την εξαίρεση των αυξημένων επιπέδων των τριγλυκεριδίων και αυξημένων επιπέδων CPK που ήταν πολύ συχνά σε ασθενείς που ελάμβαναν Agenerase και χαμηλή δόση ριτοναβίρης.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένες αναφορές υπερδοσολογίας με το Agenerase.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ο ασθενής θα πρέπει να ελέγχεται για συμπτώματα τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.8) και θα πρέπει να χορηγείται η καθιερωμένη υποστηρικτική θεραπεία, αν χρειάζεται. Επειδή η αμπρεναβίρη δεσμεύεται με τι πρωτεΐνες σε μεγάλο βαθμό, η αιμοδιύλιση είναι μάλλον απίθανο να βοηθήσει στη μείωση των επιπέδων στο αίμα της αμπρεναβίρης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία – αναστολέας πρωτεάσης Κωδικός ATC: J05A E05.

Μηχανισμός δράσης

Η αμπρεναβίρη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της HIV-1 πρωτεάσης. Η αμπρεναβίρη συνδέεται με τη δραστικό σημείο της HIV-1 πρωτεάσης και ως εκ τούτου αποτρέπει την εξέλιξη των πολυπρωτεϊνικών πρόδρομων μορίων gag και gag-pol του ιού, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ανώριμων μη λοιμογόνων ιικών σωματιδίων. Η *in vitro* αντιική δραστηριότητα που παρατηρήθηκε με την φοσαμπρεναβίρη οφείλεται στην παρουσία μικροποσοτήτων αμπρεναβίρης.

Αντιική δραστηριότητα *in vitro*

Η *in vitro* αντιϊκή δραστηριότητα της αμπρεναβίρης αξιολογήθηκε έναντι τόσο οξέως όσο και χρονίως HIV-1 ΠΙΒ μολυσμένων λεμφοβλαστικών κυτταρικών σειρών (MT-4, CEM-CCRG, H9) και σε λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος. Η 50 % ανασταλτική συγκέντρωση (IC_{50}) της αμπρεναβίρης κυμάνθηκε από 0,012 έως 0,08 μM σε οξέως μολυσμένα κύτταρα και ήταν 0,41 μM σε χρονίως μολυσμένα κύτταρα (1 μM = 0,50 $\mu g/ml$). Η σχέση μεταξύ *in vitro* anti-HIV-1 δραστηριότητας της αμπρεναβίρης και αναστολής της αναδύπλωσης του HIV-1 στους ανθρώπους δεν έχει ορισθεί.

Αντοχή

In vitro

Στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στην αμπρεναβίρη έχουν επιλεγεί κατά τη διάρκεια *in vitro* πειραμάτων διαδοχικών καλλιέργειών. Η μειωμένη ευαισθησία στην αμπρεναβίρη σχετίστηκε με ιό που είχε αναπτύξει μεταλλάξεις I50V ή I84V ή V32I+I47V ή I54M.

In vivo

α) Ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν ART ή PI

(Σημείωση: Το Agenerase δεν είναι εγκεκριμένο για ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν ART ή PI).

Έχουν αξιολογηθεί διάφορα σχήματα κατά τη διάρκεια των προγραμμάτων ανάπτυξης της αμπρεναβίρης/φοσαμπρεναβίρης με ή χωρίς συγχορήγηση ριτοναβίρης. Η ανάλυση δειγμάτων με ιολογική αποτυχία από αυτά τα σχήματα, καθόρισε τέσσερις κύριες οδούς αντοχής: V32I+I47V, I50V, I54L/M και I84V. Οι επιπρόσθετες μεταλλάξεις που παρατηρήθηκαν, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν στην αντοχή ήταν: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V και I93L.

Όταν ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν ART έλαβαν τις εγκεκριμένες δόσεις φοσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης, όπως και με άλλα σχήματα PI ενισχυμένα με ριτοναβίρη, οι μεταλλάξεις που περιγράφηκαν δεν παρατηρήθηκαν συχνά. Δεκαέξι από 434 ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν ART, οι οποίοι έλαβαν φοσαμπρεναβίρη 700mg/ριτοναβίρη 100mg δύο φορές την ημέρα στην ESS100732 παρουσίασαν ιολογική αποτυχία κατά την Εβδομάδα 48, με 14 γονότυπους στελεχών. Τρία από τα 14 στελέχη είχαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στην πρωτεάση. Μία μετάλλαξη σχετιζόμενη με αντοχή παρατηρήθηκε σε κάθε ένα από τα 3 στελέχη: K20K/R, I54I/L και I93I/L, αντίστοιχα.

Γονοτυπική ανάλυση των στελεχών σε 13 από τους 14 παιδιατρικούς ασθενείς που εμφάνισαν ιολογική αποτυχία μεταξύ των 59 ασθενών που συμμετείχαν και δεν είχαν λάβει στο παρελθόν PI, έδειξε προφίλ αντοχής παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες.

β) Ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν PI

Αμπρεναβίρη

Στις μελέτες με ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν PI, PRO30017 (αμπρεναβίρη 600 mg / ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα στην υπομελέτη A και B με 80 και 37 ασθενείς αντίστοιχα), εμφανίσθηκαν οι παρακάτω μεταλλάξεις σε ασθενείς με ιολογική αποτυχία: 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 και I93L/M.

Φοσαμπρεναβίρη

Στα πλαίσια μελετών με ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν PI, και συγκεκριμένα στη μελέτη APV30003 και την επέκτασή της, APV30005 (φοσαμπρεναβίρη 700 mg / ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα: n=107), εμφανίσθηκαν οι παρακάτω μεταλλάξεις σε ασθενείς που παρουσίασαν

ιολογική αποτυχία σε διάστημα 96 εβδομάδων: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V και L90M.

Στις παιδιατρικές μελέτες APV20003 και APV29005, 67 ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν PI, έλαβαν φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη και από 22 γονότυπους στελεχών με ιολογική αποτυχία, εννέα ασθενείς βρέθηκαν να εμφανίζουν μεταλλάξεις της πρωτεάσης επαγόμενες από τη θεραπεία. Τα προφίλ μεταλλάξεων που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοια με αυτά που περιγράφηκαν σε ενήλικες, οι οποίοι είχαν λάβει στο παρελθόν PI και στους οποίους χορηγήθηκε φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη.

Αναλύσεις με βάση το γονοτυπικό έλεγχο αντοχής.

Τα συστήματα ερμηνείας της γονοτυπικής εκτίμησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να υπολογιστεί η δραστηριότητα της αμπρεναβίρης / ριτοναβίρης ή της φοσαμπρεναβίρης / ριτοναβίρης σε ασθενείς με απομονωθέντα στελέχη με PI-αντοχή. Ο τρέχων (Ιούλιος 2006) αλγόριθμος ANRS AC-11 για τις φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη ορίζει ως αντοχή την παρουσία των μεταλλάξεων V32I+I47A/V, ή I50V, ή τουλάχιστον τέσσερις μεταλλάξεις μεταξύ των L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V και L90M και σχετίζεται με αυξημένη φαινοτυπική αντοχή στη φοσαμπρεναβίρη με ριτοναβίρη καθώς και με μειωμένη πιθανότητα ιολογικής ανταπόκρισης (αντοχή). Τα συμπεράσματα σχετικά με τη σχετικότητα συγκεκριμένων μεταλλάξεων ή προφίλ μετάλλαξης υπόκεινται σε αλλαγές με την προσθήκη νέων δεδομένων και συνιστάται να συμβουλευέστε πάντα τα τρέχοντα συστήματα ερμηνείας κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών αντοχής.

Αναλύσεις με βάση τον φαινοτυπικό έλεγχο αντοχής.

Κλινικά τεκμηριωμένα συστήματα φαινοτυπικής εκτίμησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τα γονοτυπικά δεδομένα για να υπολογισθεί η δραστηριότητα της αμπρεναβίρης / ριτοναβίρης ή της φοσαμπρεναβίρης / ριτοναβίρης σε ασθενείς με απομονωθέντα στελέχη με PI-αντοχή. Εταιρίες που ασχολούνται με διαγνωστικές δοκιμασίες για την εκτίμηση της αντοχής έχουν αναπτύξει κλινικά φαινοτυπικά όρια (cut-offs) για τα φάρμακα FPV/RTV, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών αντοχής.

Διασταυρούμενη αντοχή

Κατά τη διάρκεια *in vitro* πειραμάτων διαδοχικής διέλευσης, έχουν συλλεχθεί απομονωθέντα στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στην αμπρεναβίρη. Η μειωμένη ευαισθησία στην αμπρεναβίρη σχετίστηκε με ιό που είχε αναπτύξει τις μεταλλάξεις I50V, I84V, V32I+I47V ή I54M. Κάθε ένα από αυτά τα τέσσερα γενετικά μοτίβα που σχετίζονται με μειωμένη ευαισθησία στην αμπρεναβίρη οδηγεί σε διασταυρούμενη αντοχή στη ριτοναβίρη, αλλά η ευαισθησία στην ινδιναβίρη, τη νελφίναβιρη και τη σακουιναβίρη γενικά διατηρείται. Επί του παρόντος, υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της αμπρεναβίρης και άλλων αναστολέων της πρωτεάσης και για τους 4 γνωστούς μηχανισμούς εμφάνισης αντοχής στην φοσαμπρεναβίρη, είτε η διασταυρούμενη αντοχή εμφανίζεται μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλες μεταλλάξεις. Με βάση τα δεδομένα από είκοσι πέντε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκά και δεν ανταποκρίθηκαν σε σχήμα που περιείχε φοσαμπρεναβίρη (ένα από τα οποία έδειξε αρχική αντοχή στην λοπιναβίρη και σακουιναβίρη και ένα άλλο στην τιπραναβίρη), οι μηχανισμοί αντοχής που σχετίζονται με την αμπρεναβίρη προκάλεσαν περιορισμένη διασταυρούμενη αντοχή στη αταζαναβίρη/ ριτοναβίρη (τρία από 25 απομονωθέντα στελέχη), δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη (τέσσερα από 25 απομονωθέντα στελέχη), ινδιναβίρη/ ριτοναβίρη (ένα από 25 απομονωθέντα στελέχη), λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη (τρία από 24 απομονωθέντα στελέχη), σακουιναβίρη (τρία από 24 απομονωθέντα στελέχη) και τιπραναβίρη/ ριτοναβίρη (τέσσερα από 24 απομονωθέντα στελέχη). Αντιθέτως, η αμπρεναβίρη εξακολουθεί να είναι δραστική έναντι ορισμένων απομονωθέντων στελεχών με αντοχή σε άλλους PIs και η διατήρηση αυτής της δράσης εξαρτάται από τον αριθμό και το είδος των μεταλλάξεων του αναστολέα της πρωτεάσης που εντοπίζονται στα απομονωθέντα στελέχη.

Ο αριθμός των μεταλλάξεων αντοχής στους αναστολείς πρωτεάσης αυξάνει σημαντικά όσο παρατείνεται ένα αποτυχημένο θεραπευτικό σχήμα με αναστολείς πρωτεάσης. Η έγκαιρη διακοπή των σχημάτων αυτών είναι σκόπιμη προκειμένου να περιορισθεί η πιθανότητα άθροισης πολλαπλών μεταλλάξεων, η οποία ενδέχεται να υπονομεύσει την έκβαση με ένα επόμενο σχήμα διάσωσης.

Είναι απίθανό το ενδεχόμενο διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ της αμπρεναβίρης και των αναστολέων της ανάστροφης τρανσκριπτάσης, επειδή οι ενζυμικοί στόχοι είναι διαφορετικοί.

Η χρήση του Agenerase ως μονοθεραπεία δεν συνιστάται λόγω της ταχείας εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών του ιού.

Κλινική εμπειρία:

Ενισχυμένα καψάκια Agenerase σε ενήλικες που έχουν προηγουμένως λάβει αναστολέα πρωτεάσης.

Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας του Agenerase σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα βασίζεται στη μελέτη PRO30017, μία τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη, στην οποία ενήλικες που είχαν προηγουμένως λάβει αναστολέα πρωτεάσης και παρουσίασαν ιολογική αποτυχία (ϊικό φορτίο ≥ 1000 αντίγραφα/ml), έλαβαν Agenerase (600 mg δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με ριτοναβίρη (100 mg δύο φορές την ημέρα) και νουκλεοσιδικά ανάλογα (NRTI) ή ένα αναστολέα πρωτεάσης αναφοράς (SOC), ενισχυμένο κυρίως με χαμηλή δόση RTV.

Εκατόν εξήντα τρεις (163) ασθενείς με ιό ευαίσθητο στο Agenerase, σε τουλάχιστον άλλο ένα αναστολέα πρωτεάσης και σε τουλάχιστον ένα NRTI συμπεριλήφθηκαν στην υπομελέτη A της PRO30017. Η πρωταρχική ανάλυση αξιολόγησε τη μη κατωτερότητα της APV/r έναντι της ομάδας SOC PI σε σχέση με τη χρονοισοζυγισμένη μέση μεταβολή από την τιμή έναρξης (AAUCMB) στο ιικό φορτίο του πλάσματος (HIV-1 RNA) τη 16^η εβδομάδα, χρησιμοποιώντας ένα όριο μη κατωτερότητας των 0,4 log₁₀ αντίγραφα/ml.

Αποτελέσματα την 16^η εβδομάδα

	Αμπρεναβίρη / ριτοναβίρη (n = 80)	SOC PI (n = 83): Ινδιναβίρη / RTV (29%) Λοπιναβίρη / RTV (36%) Σακουιναβίρη / RTV(20%)	Θεραπευτική Διαφορά
<i>Αρχικά χαρακτηριστικά</i>			
Μέση τιμή HIV-1 RNA (log ₁₀ αντίγραφα/ml) (εύρος)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Μέση τιμή CD4 (κύτταρα/ml) (εύρος)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Αριθμός προηγούμενων PIs που ελήφθησαν [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Μέσος αριθμός πρωτευόντων μεταλλάξεων PI ¹	1,0 (εύρος 0-2)	1,0 (εύρος 0-2)	
Αριθμός προηγούμενων NRTIs που ελήφθησαν [n (%)] ≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Αποτελέσματα^a</i>			
Μέση τιμή HIV-1 RNA AAUCMB στο πλάσμα (log ₁₀ αντίγραφα/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (–0,250, 0,335) ^y

HIV-1 RNA στο πλάσμα κάτω από 400 αντίγραφα/ml (%)	66	70	6 (-21, 9) ^γ
--	----	----	----------------------------

^α Intent To Treat Πληθυσμός: Ανάλυση παρατήρησης

^β Μέση κατανομημένη διαφορά

^γ 95% διάστημα εμπιστοσύνης

¹ Πρωτεύουσες μεταλλάξεις όπως ορίστηκαν από το IAS USA τη στιγμή της αρχικής ανάλυσης, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Παιδιά που είχαν προηγουμένως λάβει εντατική θεραπεία, μη ενισχυμένο Agenerase

Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας του μη ενισχυμένου Agenerase βασίστηκε σε δύο μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που περιελάμβαναν 288 παιδιά με λοίμωξη από τον ιό HIV, ηλικίας 2 έως 18 ετών, 152 από τα οποία είχαν προηγουμένως λάβει αναστολέα πρωτεάσης. Οι δοκιμές αξιολόγησαν το πόσιμο διάλυμα και τα καψάκια Agenerase σε δόσεις 15 mg/kg τρεις φορές την ημέρα, 20 mg/kg τρεις φορές την ημέρα, 20 mg/kg δύο φορές την ημέρα και 22,5 mg/kg δύο φορές την ημέρα, αν και η πλειονότητα έλαβε 20 mg/kg δύο φορές την ημέρα. Τα παιδιά που ήταν τουλάχιστον 13 ετών και βάρους τουλάχιστον 50 kg έλαβαν 1200 mg Agenerase δύο φορές την ημέρα. Δεν συγχωρηγήθηκε χαμηλή δόση ριτοναβίρης και η πλειονότητα των ατόμων που προηγουμένως είχαν λάβει αναστολέα πρωτεάσης, είχαν προηγούμενη έκθεση σε τουλάχιστον ένα (78 %) ή δύο (42 %) από τους NRTIs που συγχωρηγήθηκαν με το Agenerase. Την 48^η Εβδομάδα, περίπου 25 % εκείνων που συμμετείχαν είχαν HIV-1 RNA στο πλάσμα < 10.000 αντίγραφα/ml και 9 % < 400 αντίγραφα/ml, με μέση μεταβολή από την αρχική τιμή, ως προς τα κύτταρα CD4⁺, 26 κύτταρα/mm³ (n=74).

Βάση αυτών των στοιχείων, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το αναμενόμενο όφελος του μη ενισχυμένου Agenerase, όταν βελτιστοποιείται η θεραπεία για παιδιά που έχουν προηγουμένως λάβει αναστολέα πρωτεάσης.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του ενισχυμένου Agenerase στα παιδιά.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Η αμπρεναβίρη απορροφάται άμεσα και ικανοποιητικά μετά την από του στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι άγνωστη, λόγω έλλειψης μιας αποδεχτής φαρμακευτικής μορφής για ενδοφλέβια χορήγηση στον άνθρωπο. Περίπου 90 % μίας από του στόματος χορηγούμενης δόσεως ραδιοσημασμένης αμπρεναβίρης ανακτήθηκε από τα ούρα και τα κόπρανα, κυρίως σαν μεταβολίτες της αμπρεναβίρης. Μετά την από του στόματος χορήγηση, ο μέσος χρόνος (t_{max}) για τις ανώτατες πυκνότητες της αμπρεναβίρης στον ορό είναι μεταξύ 1-2 ώρες για το καψάκιο και περίπου 0,5 έως 1 ώρα για το πόσιμο διάλυμα. Παρατηρείται μία δεύτερη κορυφή μετά 10 έως 12 ώρες και μπορεί να αντιπροσωπεύει είτε βραδεία απορρόφηση είτε εντεροηπατική κυκλοφορία.

Σε θεραπευτικές δοσολογίες (1200 mg δύο φορές ημερησίως), η μέση μέγιστη τιμή της συγκέντρωσης (C_{maxss}) σε σταθεροποιημένη κατάσταση των καψακίων αμπρεναβίρης είναι 5,36 μg/ml (0,92-9,81) και η ελάχιστη (C_{minss}) σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 0,28 μg/ml (0,12-0,51). Τα καψάκια των 50 mg και των 150 mg απεδείχθη ότι είναι βιοϊσοδύναμα. Η βιοδιαθεσιμότητα του πόσιμου διαλύματος, σε ισοδύναμες δόσεις, είναι χαμηλότερη από αυτή των καψακίων με την AUC και τη C_{max} περίπου 14 % και 19 % χαμηλότερες, αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η AUC και C_{min} της αμπρεναβίρης αυξήθηκαν κατά 64% και 508% αντίστοιχα και η C_{max} μειώθηκε κατά 30% όταν συγχωρηγήθηκε ριτοναβίρη (100 mg δύο φορές την ημέρα) με αμπρεναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) συγκριτικά με τις τιμές που επιτεύχθηκαν μετά από δόσεις αμπρεναβίρης 1200 mg δύο φορές την ημέρα.

Ενώ η χορήγηση της αμπρεναβίρης μαζί με τροφή έχει σαν αποτέλεσμα 25 % μείωση της AUC, δεν είχε καμία δράση στη συγκέντρωση της αμπρεναβίρης 12 ώρες μετά τη χορήγηση (C_{12}). Επομένως αν

και η τροφή επιδρά στο μέγεθος και το ρυθμό απορρόφησης, η συγκέντρωση ($C_{min,ss}$) δεν επηρεάστηκε με τη λήψη τροφής.

Κατανομή: Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι περίπου 430 λίτρα (6 l/kg-υποθέτοντας ότι το σωματικό βάρος είναι 70 kg), υποδεικνύοντας μεγάλο όγκο κατανομής με διείσδυση της αμπρεναβίρης ελεύθερα μέσα στους ιστούς, πέρα από τη συστηματική κυκλοφορία. Η συγκέντρωση της αμπρεναβίρης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι μικρότερη από 1 % της συγκέντρωσης στο πλάσμα.

Σε *in vitro* μελέτες η πρωτεϊνική σύνδεση της αμπρεναβίρης είναι περίπου 90 %. Η αμπρεναβίρη κυρίως συνδέεται με το άλφα-1- οξύ της γλυκοπρωτεΐνης (AAG), αλλά και με τη λευκωματίνη. Απεδείχθη ότι οι συγκεντρώσεις του AAG μειώνονται κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας. Αυτή η αλλαγή θα μειώσει τη συνολική συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο πλάσμα, εν τούτοις το ποσό της αδέσμευτης αμπρεναβίρης, η οποία είναι το δραστικό μέρος, μάλλον δεν θα αλλάξει. Ενώ η απόλυτη τιμή της συγκέντρωσης της ελεύθερης δραστικής ουσίας παραμένει σταθερή, το ποσοστό μεταβάλλεται σε αναλογία με την συνολική συγκέντρωση. Μετά την αποκατάσταση φαρμακοκινητικής ισορροπίας θα κυμαίνεται μεταξύ $C_{max,ss}$ και $C_{min,ss}$ για το διάστημα μετά την χορήγηση. Αυτό οδηγεί σε μεταβολές του φαινομενικού όγκου κατανομής για την συνολική ποσότητα της δραστικής ουσίας, αλλά ο όγκος κατανομής της ελεύθερης δραστικής ουσίας δεν μεταβάλλεται.

Γενικώς δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις από εκτόπιση της πρωτεϊνικής δέσμευσης με φάρμακα που δεσμεύονται κυρίως με το AAG. Γι' αυτό, είναι πολύ απίθανο να συμβούν αλληλεπιδράσεις με την αμπρεναβίρη λόγω εκτόπισης της πρωτεϊνικής δέσμευσης.

Μεταβολισμός: Η αμπρεναβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, ενώ λιγότερο από 3 % απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Η κύρια οδός μεταβολισμού είναι μέσω του ενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Η αμπρεναβίρη είναι υπόστρωμα του CYP3A4 και το αναστέλλει. Γι' αυτό φάρμακα που επάγουν, αναστέλλουν ή είναι υποστρώματα του CYP3A4, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με το Agenerase (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Αποβολή: Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμπρεναβίρης έχει εύρος μεταξύ 7,1 έως 10,6 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμπρεναβίρης στο πλάσμα αυξάνεται όταν τα καψάκια Agenerase συγχωτηγούνται με ριτοναβίρη. Μετά από πολλαπλές δόσεις από του στόματος αμπρεναβίρης (1200 mg δύο φορές την ημέρα), δεν υπάρχει σημαντική συσσώρευση της δραστικής ουσίας. Η κύρια οδός αποβολής της αμπρεναβίρης γίνεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού, με λιγότερο από 3 % να απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Οι μεταβολίτες και η αναλλοίωτη αμπρεναβίρη αποτελούν περίπου το 14 % της χορηγηθείσας δόσης της αμπρεναβίρης στα ούρα και περίπου το 75 % στα κόπρανα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιά: Η φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης σε παιδιά (4 ετών και άνω) είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων. Δόσεις των 20 mg/kg δύο φορές την ημέρα και 15 mg/kg τρεις φορές την ημέρα του Agenerase καψάκια, παρέχουν παρόμοιες ημερήσιες εκθέσεις αμπρεναβίρης στο πλάσμα με εκείνες που επιτεύχθηκαν με 1200 mg δύο φορές την ημέρα σε ενήλικες. Η μορφή του πόσιμου διαλύματος αμπρεναβίρης έχει 14 % μικρότερη βιοδιαθεσιμότητα από ότι η μορφή των καψακίων. Επομένως το Agenerase πόσιμο διάλυμα δεν είναι εναλλακτικό σε μία βάση χιλιοστόγραμμα προς χιλιοστόγραμμα.

Ηλικιωμένοι: Η φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν έχουν γίνει ειδικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Λιγότερο από 3 % της θεραπευτικής δόσης της αμπρεναβίρης απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Η επίδραση της νεφρικής ανεπάρκειας στην αποβολή της αμπρεναβίρης θα πρέπει να είναι ελάχιστη, γι' αυτό δεν θεωρείται απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας κατά την έναρξη της θεραπείας. Η νεφρική απέκκριση της ριτοναβίρης είναι επίσης αμελητέα, επομένως η επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας στην αποβολή της αμπρεναβίρης και της ριτοναβίρης θα πρέπει να είναι ελάχιστη.

Ηπατική ανεπάρκεια: Η φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης αλλάζει σημαντικά σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Η AUC αυξάνει σχεδόν τρεις φορές σε ασθενείς με μέτρια ανεπάρκεια και τέσσερις φορές σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Η κάθαρση επίσης, μειώθηκε με τρόπο αντίστοιχο με τη μείωση της AUC. Γι' αυτό η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2). Αυτά τα δοσολογικά σχήματα θα δώσουν επίπεδα αμπρεναβίρης στο πλάσμα συγκρίσιμα με αυτά που επιτυγχάνονται σε υγιή άτομα που έλαβαν δόση 1200 mg δύο φορές την ημέρα χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση ριτοναβίρης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε παρατεταμένες μελέτες καρκινογέννεσης με η αμπρεναβίρη σε ποντίκια και αρουραίους, υπήρχαν καλοήγη ηπατοκυτταρικά αδενώματα σε αρρένες σε επίπεδα έκθεσης ισοδύναμα με 2,0-φορές (ποντίκια) ή 3,8-φορές (αρουραίοι) αυτών σε ανθρώπους χορηγούμενα 1.200 mg μόνο αμπρεναβίρης δύο φορές την ημέρα. Σε αρρένα ποντίκια η μεταβολή των ηπατοκυτταρικών εστιών παρατηρήθηκε σε δόσεις τουλάχιστον 2,0 φορές της ανθρώπινης θεραπευτικής έκθεσης.

Αυξημένη συχνότητα ηπατοκυτταρικού καρκινώματος παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες αρρένων ποντικών που έλαβαν αμπρεναβίρη. Πάντως η αύξηση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την ομάδα ελέγχου αρρένων ποντικών με τις κατάλληλες δοκιμασίες. Ο μηχανισμός για το ηπατοκυτταρικό αδένωμα και το καρκίνωμα που βρέθηκε σε αυτές τις μελέτες δεν αποσαφηνίστηκε και η σημασία αυτών των παρατηρηθέντων επιδράσεων για τους ανθρώπους είναι αβέβαιη. Πάντως υπάρχει μικρή ένδειξη από τα στοιχεία έκθεσης σε ανθρώπους, τόσο από κλινικές μελέτες όσο και από στοιχεία μετά τη κυκλοφορία του φαρμάκου, που να υποστηρίζουν ότι αυτά τα ευρήματα είναι κλινικά σημαντικά.

Η αμπρεναβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή γονιδιοτοξική σε μεγάλο αριθμό *in vivo* και *in vitro* γενετικών προσδιορισμών τοξικότητας, που περιελάμβαναν τις βακτηριδιακές αναστροφές μεταλλάξεις (Ames), τα λεμφώματα στα ποντίκια, τον μικροπυρήνα αρουραίων και τις χρωμοσωμικές ατυπίες σε λεμφοκύτταρα ανθρώπου.

Σε τοξικολογικές μελέτες επί ενήλικων πειραματοζώων, τα ευρήματα με κλινική σημασία αφορούσαν κυρίως ηπατικές και γαστρεντερικές διαταραχές. Η ηπατοτοξικότητα εκδηλώθηκε με άνοδο των ηπατικών ενζύμων και του ηπατικού βάρους και μικροσκοπικές αλλοιώσεις, συμπεριλαμβανομένης και της ηπατοκυτταρικής νέκρωσης. Υπάρχει δυνατότητα παρακολούθησης και εντοπισμού των φαινομένων αυτών στην κλινική πράξη, με προσδιορισμό της ALT, της AST και της αλκαλικής φωσφατάσης. Ωστόσο, μεταξύ των ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκε σημαντική ηπατοτοξικότητα, είτε κατά την διάρκεια χορήγησης του Agenerase είτε μετά την διακοπή του.

Η αμπρεναβίρη δεν επηρεάζει την γονιμότητα.

Αν και στις μελέτες επί πειραματοζώων δεν παρατηρήθηκε τοπική τοξικότητα ή ευαισθητοποίηση, διαπιστώθηκε ότι στα κουνέλια το φάρμακο προκαλεί ήπιο οφθαλμικό ερεθισμό.

Οι μελέτες τοξικότητας σε νεαρά πειραματοζώα, στα οποία το φάρμακο χορηγήθηκε από ηλικία τεσσάρων ημερών, έδειξαν υψηλή θνητότητα τόσο στους μάρτυρες όσο και στα ζώα που εκτέθηκαν στην αμπρεναβίρη. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι στα νεαρά ζώα λείπουν οι πλήρως ανεπτυγμένες μεταβολικές οδοί που επιτρέπουν την αποβολή της αμπρεναβίρης ή ορισμένων κρίσιμων συστατικών του σκευάσματος (π.χ προπυλενική γλυκόλη, PEG 400). Πάντως η πιθανότητα αναφυλακτικής αντίδρασης στην PEG 400 δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Στα πλαίσια κλινικών μελετών, η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αμπρεναβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί σε παιδιά κάτω των 4 ετών.

Με χορήγηση σε έγκυους ποντικούς, κουνέλια και δεν προέκυψε επίδραση στην πρώιμη ή όψιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Ωστόσο, με συστηματική έκθεση σημαντικά κατώτερη (κουνέλια) ή όχι σημαντικά ανώτερη (αρουραίοι) σε σχέση με την αναμενόμενη στον άνθρωπο με θεραπευτική χρήση,

παρατηρήθηκαν περιορισμένες μεταβολές, όπως επιμήκυνση του θύμου και μικρές αλλοιώσεις του σκελετού, φαινόμενα που υποδηλώνουν καθυστέρηση της ανάπτυξης. Μία δοσοεξαρτώμενη αύξηση στο βάρος του πλακούντα, διαπιστώθηκε στο κουνέλι και τον αρουραίο, πράγμα που ενδέχεται να αποτελεί ένδειξη επίδρασης στην πλακουντιακή λειτουργία. Είναι συνεπώς σκόπιμο οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που λαμβάνουν Agenerase να εφαρμόζουν αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους (π.χ μηχανικές).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κέλυφος καψακίου: ζελατίνη, γλυκερόλη, d-σορβιτόλη (E420) και διάλυμα σορβιτανών, διοξείδιο του τιτανίου και κόκκινη χρωστική.

Περιεχόμενο καψακίου: d-α-τοκοφερολική-πολυαιθυλενική γλυκόλη 1000 (TPGS), macrogol 400 (PEG 400), προπυλενική γλυκόλη.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30° C.

Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκές φιάλες από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) που περιέχουν 480 καψάκια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/148/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Οκτωβρίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Νοεμβρίου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Agenerase 150 mg μαλακά καψάκια.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 150 mg αμπρεναβίρη.

Έκδοχα:

d-σορβιτόλη

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μαλακά καψάκια.

Επιμήκη, αδιαφανή χρώματος υπόλευκου έως κρεμωειδές και τυπωμένα με τον κωδικό «GX CC2».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Agenerase σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών πάνω από 4 ετών που έχουν ξαναλάβει αναστολέα πρωτεάσης (PI), με λοίμωξη από τον Ανθρώπινο Ιό της Ανοσοανεπάρκειας Τύπου 1 (HIV-1). Τα καψάκια Agenerase θα πρέπει κανονικά να χορηγούνται με χαμηλή δόση ριτοναβίρης σαν φαρμακοκινητικό ενισχυτή της αμπρεναβίρης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5). Η επιλογή της αμπρεναβίρης πρέπει να βασίζεται σε ατομικά στοιχεία ελέγχου αντίστασης του ιού και ιστορικού θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το όφελος του ενισχυμένου με ριτοναβίρη Agenerase δεν έχει φανεί σε ασθενείς που δεν έχουν ξαναπάρει PIs (βλέπε παράγραφο 5.1)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να συνταγογραφείται από έμπειρους ιατρούς στην αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Το Agenerase χορηγείται από του στόματος και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Η σημασία της συμμόρφωσης στη συνιστώμενη δοσολογία πρέπει να υπογραμμίζεται σε όλους τους ασθενείς.

Το Agenerase διατίθεται επίσης και ως διάλυμα για λήψη από το στόμα, για παιδιά ή ενήλικες που δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια. Συγκριτικά με τα καψάκια όμως, η βιοδιαθεσιμότητα της αμπρεναβίρης στο πόσιμο διάλυμα είναι κατά 14 % χαμηλότερη. Συνεπώς, τα δύο σκευάσματα (καψάκια και πόσιμο διάλυμα) δεν είναι απολύτως ισοδύναμα σε μία βάση χιλιοστόγραμμα προς χιλιοστόγραμμα (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ενήλικες και έφηβοι άνω των 12 ετών (σωματικό βάρος μεγαλύτερο από 50 kg): Η συνιστώμενη δόση του Agenerase σε καψάκια είναι 1200 mg δύο φορές την ημέρα, σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Εάν τα καψάκια Agenerase χρησιμοποιούνται χωρίς την ενισχυτική δράση της ριτοναβίρης, είναι σκόπιμο να χρησιμοποιούνται υψηλότερες δόσεις Agenerase (1200 mg δύο φορές την ημέρα).

Παιδιά (4 έως 12 ετών) και ασθενείς σωματικού βάρους κάτω των 50 kg: Η συνιστώμενη δόση του Agenerase σε καψάκια είναι 20 mg/kg βάρους δύο φορές την ημέρα, σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες, με μέγιστη συνολική ημερήσια δόση 2400 mg (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η φαρμακοκινητική, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Agenerase σε συνδυασμό με χαμηλές δόσεις ριτοναβίρης ή άλλων αναστολέων πρωτεάσης δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί σε παιδιά. Επομένως τέτοιοι συνδυασμοί πρέπει να αποφεύγονται σε παιδιά.

Παιδιά μικρότερα των 4 ετών: Το Agenerase δεν ενδείκνυται σε παιδιά κάτω των 4 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι: Η φαρμακοκινητική η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αμπρεναβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν θεωρείται απαραίτητη, η ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική ανεπάρκεια: Η κύρια οδός μεταβολισμού της αμπρεναβίρης είναι μέσω του ήπατος. Τα καψάκια Agenerase θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια δεν έχουν αξιολογηθεί σε αυτή την ομάδα ασθενών. Για άτομα με ηπατική ανεπάρκεια, είναι διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία για τη χρήση καψακίων Agenerase χωρίς την ενισχυτική δράση της ριτοναβίρης. Βάση φαρμακοκινητικών στοιχείων η δόση των καψακίων Agenerase θα πρέπει να μειώνεται σε 450 mg δύο φορές την ημέρα για ενήλικες ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και σε 300 mg δύο φορές την ημέρα για ενήλικες ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Για παιδιά με ηπατική ανεπάρκεια δεν μπορεί να γίνει καμία σύσταση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η χρήση της αμπρεναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Δεν είναι δυνατόν να γίνουν συστάσεις για δοσολογία σχετικά με αυτό τον συνδυασμό. Η ταυτόχρονη χορήγηση θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά.

Το Agenerase δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα περιορισμένου θεραπευτικού εύρους, τα οποία αποτελούν υποστρώματα του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4). Η ταυτόχρονη χορήγηση ενδέχεται να οδηγήσει σε ανταγωνιστική αναστολή του μεταβολισμού των συγκεκριμένων φαρμάκων και να εκθέσει σε κίνδυνο σοβαρών ή και επικίνδυνων για την ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως καρδιακές αρρυθμίες (π.χ αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, κινιδίνη, τερφεναδίνη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοζίδη), αναπνευστική καταστολή και / ή παρατεταμένη καταστολή (π.χ. από του στόματος χορηγούμενη τριαζολάμη και από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη (για προσοχή στην παρεντερική χορήγηση μιδαζολάμης, βλέπε παράγραφο 4.5)) ή περιφερικός αγγειόσπασμος ή ισχαιμία και ισχαιμία άλλων ιστών περιλαμβανομένης της εγκεφαλικής ή ισχαιμίας του μυοκαρδίου (π.χ παράγωγα εργοταμίνης).

Το Agenerase σε συνδυασμό με ριτοναβίρη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Ο συνδυασμός ριφαμπικίνης και Agenerase με ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το Agenerase με την ριτοναβίρη δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με φάρμακα που έχουν μικρό θεραπευτικό εύρος και τα οποία εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τον μεταβολισμό του CYP2D6 π.χ φλεκαϊνίδη και προπαφόνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν Βότανο του Αγίου Ιωάννη (*Hypericum perforatum*) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν λαμβάνεται αμπρεναβίρη λόγω του κινδύνου μειωμένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα και μειωμένης κλινικής δράσης της αμπρεναβίρης (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Στους ασθενείς θα πρέπει να εξηγείται σαφώς ότι το Agenerase, όπως και οποιοδήποτε άλλο διαθέσιμο αντιρετροϊκό φάρμακο, δεν είναι σε θέση να θεραπεύσει την λοίμωξη από τον HIV και ότι εξακολουθούν να διατρέχουν τον κίνδυνο των ευκαιριακών λοιμώξεων και των άλλων επιπλοκών της νόσου. Επιπλέον, δεν έχει αποδειχθεί ότι τα διαθέσιμα αντιρετροϊκά, συμπεριλαμβανομένου και του Agenerase, περιορίζουν τον κίνδυνο μετάδοσης του HIV, μέσω σεξουαλικής επαφής ή μολυσμένου αίματος. Συνεπώς, θα πρέπει να εξακολουθήσουν να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

Με βάση τα τρέχοντα φαρμακοδυναμικά δεδομένα, η αμπρεναβίρη πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με τουλάχιστον δύο ακόμη αντιρετροϊκά. Η μονοθεραπεία με αμπρεναβίρη οδηγεί σε ταχεία εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών του ιού (βλέπε παράγραφο 5.1).

Τα καψάκια Agenerase θα πρέπει κανονικά να χορηγούνται σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης και σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική νόσος: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμπρεναβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές δυσλειτουργίες. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας είναι σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περιπτώσεις ταυτόχρονης χορήγησης αντιικής θεραπείας για ηπατίτιδα B ή C, παρακαλείσθε να αναφέρεσθε επίσης στις σχετικές συνταγογραφικές πληροφορίες για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας έχουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την κοινή πρακτική. Εάν υπάρχει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε τέτοιους ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται η παροδική ή οριστική διακοπή της θεραπείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα - αλληλεπιδράσεις

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση του Agenerase/ριτοναβίρης και της φλουτακζόνης ή άλλων γλυκοκορτικοειδών τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4, εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί έναντι του κινδύνου εμφάνισης συστηματικών εκδηλώσεων από τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Οι αναστολείς HMG-CoA αναγωγής λαβοστατίνη και σιμβαστατίνη είναι εξαιρετικά εξαρτώμενοι από το CYP3A4 για μεταβολισμό, επομένως η συγχρήγηση Agenerase με σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη δεν ενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας, περιλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Χρειάζεται επίσης προσοχή εάν το Agenerase χρησιμοποιείται μαζί με ατορβαστατίνη, η οποία μεταβολίζεται σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4. Σε αυτή την περίπτωση, πρέπει να εξετασθεί η χορήγηση μειωμένης δόσης ατορβαστατίνης. Εάν ενδείκνυται θεραπεία με αναστολέα HMG-CoA αναγωγής, συνιστώνται η πραβαστατίνη ή η φλουβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι σε θέση να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες επικίνδυνες για την ζωή, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινοτοΐνη, τα

τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και η βαρφαρίνη (μέσω του προσδιορισμού του INR), υπάρχουν μέθοδοι προσδιορισμού συγκεντρώσεων, πράγμα που ελαχιστοποιεί τα πιθανά προβλήματα ασφάλειας στην περίπτωση της ταυτόχρονης χορήγησης.

Η χρήση του Agenerase μαζί με αλοφαντρίνη ή λιδοκαΐνη (για συστηματική χορήγηση) δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Το Agenerase μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό λόγω των μειωμένων συγκεντρώσεων αμπρεναβίρης στο πλάσμα, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αυτά τα φάρμακα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων για ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, ραπαμυκίνη) όταν συγχωρηγούνται με το Agenerase (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται προσοχή όταν το Agenerase χρησιμοποιείται μαζί με PDE5 αναστολείς (π.χ. σιλδεναφίλη και βαρδεναφίλη) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται προσοχή όταν το Agenerase χρησιμοποιείται μαζί με δελαβιρδίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται μείωση της δοσολογίας της ριφαμπουτίνης, σε ποσοστό τουλάχιστον 50 %, όταν χορηγείται με το Agenerase. Όταν συγχωρηγείται η ριτοναβίρη μπορεί να είναι απαραίτητη περαιτέρω μείωση (βλέπε παράγραφο 4.5).

Λόγω του ενδεχόμενου μεταβολικών αλληλεπιδράσεων με την αμπρεναβίρη, η αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μεταβληθεί, αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για να προβλεφθεί η φύση αυτών των αλληλεπιδράσεων. Συνεπώς, οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης είναι σκόπιμο να εφαρμόζουν αξιόπιστες εναλλακτικές μεθόδους αντισύλληψης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχωρήγηση αμπρεναβίρης με μεθαδόνη οδηγεί σε μείωση των συγκεντρώσεων μεθαδόνης. Επομένως όταν η μεθαδόνη συγχωρηγείται με αμπρεναβίρη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σύνδρομο στέρησης οπιοειδών, ιδιαίτερα εάν χορηγείται παράλληλα χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Επί του παρόντος δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις σχετικά με την ρύθμιση της δόσης της αμπρεναβίρης όταν η αμπρεναβίρη συγχωρηγείται με μεθαδόνη.

Τα καψάκια Agenerase περιέχουν βιταμίνη E (109 IU / 150 mg καψάκιο), γι' αυτό δεν συνιστάται επιπροσθέτως συμπλήρωμα βιταμίνης E.

Τα καψάκια Agenerase περιέχουν επίσης σορβιτόλη (E420). Ασθενείς με σπάνιες διαιτητικές διαταραχές δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Λόγω του δυνητικού κινδύνου τοξικότητας από την υψηλή συγκέντρωση προπυλενική γλυκόλης στο πόσιμο διάλυμα Agenerase, η μορφή αυτή αντενδείκνυται σε παιδιά κάτω των 4 ετών και πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ορισμένους άλλους πληθυσμούς ασθενών. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του Agenerase πόσιμο διάλυμα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες.

Εξάνθημα / δερματικές αντιδράσεις

Οι περισσότεροι ασθενείς με ήπιο ή μέσου βαθμού εξάνθημα είναι σε θέση να εξακολουθήσουν την λήψη Agenerase. Τα κατάλληλα αντιϊσταμινικά (π.χ διϋδροχλωρική κετριζίνη) μπορούν να περιορίσουν τον κνησμό και να επιταχύνουν την ύφεση του εξανθήματος. Το Agenerase θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν το εξάνθημα συνοδεύεται από συστηματικά συμπτώματα ή σε περίπτωση αλλεργικών συμπτωμάτων με συμμετοχή των βλεννογόνων (βλέπε παράγραφο 4.8).

Υπεργλυκαιμία

Σε ασθενείς που έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων πρωτεάσης έχουν αναφερθεί εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη, υπεργλυκαιμία ή εξάρσεις ήδη υπάρχοντος σακχαρώδους διαβήτη. Σε ορισμένους από αυτούς, η υπεργλυκαιμία ήταν σοβαρή και σε ορισμένες περιπτώσεις συνοδευόταν από κετοοξέωση. Η ιατρική κατάσταση πολλών ασθενών ήταν πολύπλοκη και για ορισμένους απαιτήθηκε θεραπεία με παράγοντες οι οποίοι συνδέονται με την πρόκληση σακχαρώδους διαβήτη ή υπεργλυκαιμίας. Ο έλεγχος της γλυκόζης αίματος θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη της θεραπείας με Agenerase, καθώς και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Λιποδυστροφία

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία έχει συσχετισθεί με την ανακατανομή του λίπους σώματος (λιποδυστροφία) σε ασθενείς με HIV. Τα μακροχρόνια αποτελέσματα αυτών των καταστάσεων είναι προς το παρόν άγνωστα. Η γνώση του μηχανισμού δράσης δεν είναι ολοκληρωμένη. Η σύνδεση μεταξύ σπλαχνικής λιπομάτωσης και αναστολέων πρωτεάσης (PIs) και λιποατροφίας και νουκλεοσιδικών αναλόγων αναστολέων αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) είναι υποθετική. Ένας αυξημένος κίνδυνος λιποδυστροφίας έχει συσχετισθεί με ατομικούς παράγοντες όπως ηλικία και με παράγοντες που έχουν σχέση με φάρμακα όπως μεγαλύτερη διάρκεια αντιρετροϊκής θεραπείας και συνοδές μεταβολικές διαταραχές. Η κλινική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει εκτίμηση των φυσικών σημείων της ανακατανομής λίπους.

Αύξηση λιπιδίων

Η θεραπεία με αμπρεναβίρη είχε ως αποτέλεσμα αύξηση στη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης. Έλεγχος τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη της θεραπείας με Agenerase, καθώς και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι λιπιδαιμικές διαταραχές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως αρμόζει κλινικά.

Αιμοφιλικόι ασθενείς

Υπάρχουν αναφορές αυξημένης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των αυτογενών αιματωμάτων του δέρματος και των αιμάθρων, σε αιμοφιλικούς ασθενείς τύπου A και B που τους χορηγήθηκαν αναστολείς πρωτεάσης. Σε ορισμένους ασθενείς χορηγήθηκε επιπροσθέτως παράγοντας VIII. Σε περισσότερες από τις μισές αναφερθείσες περιπτώσεις, η θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης συνεχίστηκε ή επαναχορηγήθηκε αν είχε διακοπεί. Η αιτιολογική συσχέτιση έχει γίνει εντούτοις ο μηχανισμός δράσης δεν έχει αποσαφηνισθεί. Οι αιμοφιλικοί ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγίας.

Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis carinii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται.

Οστεονέκρωση:

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να

ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί με την αμπρεναβίρη σαν μόνο αναστολέα πρωτεάσης. Όταν η αμπρεναβίρη και η ριτοναβίρη συγχωρηγούνται, μπορεί να υπερτερεί το προφίλ της μεταβολικής φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης της ριτοναβίρης γιατί η ριτοναβίρη είναι πιο ισχυρός αναστολέας CYP3A4. Η ριτοναβίρη επίσης αναστέλλει το CYP2D6 και επάγει τα CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 και glucuronosyl μεταγραφάση. Επομένως πριν από την έναρξη της θεραπείας με Agenerase και ριτοναβίρη πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πλήρης συνταγογραφική πληροφορία για την ριτοναβίρη.

Η αμπρεναβίρη και η ριτοναβίρη μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ από το CYP3A4. Γι' αυτό, φάρμακα τα οποία είτε μοιράζονται αυτή τη μεταβολική οδό είτε τροποποιούν τη δραστηριότητα του CYP3A4, μπορεί να αλλάξουν τη φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης. Με παρόμοιο τρόπο, η αμπρεναβίρη και η ριτοναβίρη μπορεί επίσης να αλλάξουν τη φαρμακοκινητική των άλλων φαρμάκων που μοιράζονται αυτή τη μεταβολική οδό.

Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται (βλέπε παράγραφο 4.3)

Υποστρώματα του CYP3A4 με μικρό θεραπευτικό δείκτη

Το Agenerase δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με φάρμακα με μικρό θεραπευτικό εύρος που περιέχουν δραστικές ουσίες οι οποίες είναι υποστρώματα του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4). Η συγχωρήγηση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ανταγωνιστική αναστολή του μεταβολισμού αυτών των δραστικών ουσιών, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα τους στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή επικίνδυνες για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες όπως καρδιακή αρρυθμία (π.χ αμιοδαρόνη, αστεμιζόλη, βεπριδίλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, τερφεναδίνη) ή περιφερικό αγγειόσπασμο ή ισχαιμία (π.χ εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη).

Υποστρώματα του CYP2D6 με μικρό θεραπευτικό δείκτη

Το Agenerase με ριτοναβίρη δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με φάρμακα που περιέχουν δραστικές ουσίες οι οποίες μεταβολίζονται σε μεγάλο βαθμό από το CYP2D6 και των οποίων οι αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρές και/ή επικίνδυνες για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές οι δραστικές ουσίες περιλαμβάνουν την φλεκαινίδη και την προπαφόνη.

Ριφαμπικίνη:

Η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και έχει δειχθεί ότι προκαλεί μείωση της AUC της αμπρεναβίρης κατά 82%, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη αντοχής. Κατά τη διάρκεια προσπαθειών να ξεπεραστεί η μειωμένη έκθεση με την αύξηση της δόσης άλλων αναστολέων πρωτεάσης με ριτοναβίρη, παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα ηπατικών αντιδράσεων. Ο συνδυασμός ριφαμπικίνης και Agenerase με ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης αντενδείκνυνται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Βότανο του Αγίου Ιωάννη:

Τα επίπεδα αμπρεναβίρης στον ορό μπορεί να μειωθούν από την ταυτόχρονη λήψη του φυτικού παρασκευάσματος Βότανο του Αγίου Ιωάννη (*Hypericum perforatum*). Αυτό συμβαίνει λόγω της επαγωγής των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο από το Βότανο του Αγίου Ιωάννη. Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν Βότανο του Αγίου Ιωάννη δεν πρέπει επομένως να συγχωρηγούνται με το Agenerase. Εάν ο ασθενής λαμβάνει ήδη Βότανο του Αγίου Ιωάννη, ελέγξτε την αμπρεναβίρη και αν είναι δυνατόν τα επίπεδα του ιού και διακόψτε τη λήψη του Βοτάνου του Αγίου Ιωάννη. Τα επίπεδα αμπρεναβίρης μπορεί να αυξηθούν με τη διακοπή του Βοτάνου του Αγίου Ιωάννη. Η δόση της αμπρεναβίρης μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση. Η επαγωγική δράση μπορεί να διαρκέσει για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Βότανο του Αγίου Ιωάννη.

• Άλλοι συνδυασμοί

Τα ακόλουθα δεδομένα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων έχουν ληφθεί από ενήλικες.

Αντιρετροϊκοί παράγοντες

- **Αναστολείς πρωτεάσης. (PIs)**

Ινδιναβίρη: Η AUC, η C_{min} και η C_{max} της ινδιναβίρης μειώθηκαν κατά 38 %, 27 % και 22 % αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με αμπρεναβίρη. Η κλινική σημασία αυτών των αλλαγών είναι άγνωστη. Η AUC, η C_{min} και η C_{max} για την αμπρεναβίρη αυξήθηκαν κατά 33 %, 25 % και 18 % αντίστοιχα. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης ινδιναβίρης και αμπρεναβίρης δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για κανένα από τα δύο φάρμακα.

Σακίναβίρη: Η AUC, η C_{min} και η C_{max} ελαττώνονται κατά 19 % και 48 % και αυξάνεται κατά 21 % αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με αμπρεναβίρη. Η κλινική σημασία αυτών των αλλαγών είναι άγνωστη. Η AUC, η C_{min} και η C_{max} της αμπρεναβίρης μειώθηκαν κατά 32 %, 14 % και 37 % αντίστοιχα. Όταν οι δύο ουσίες χορηγούνται ταυτόχρονα δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για κανένα από τα δύο φάρμακα.

Νελφίναβιρη: Η AUC, η C_{min} και η C_{max} της νελφίναβιρης αυξάνονται κατά 15 %, 14 % και 12 % αντίστοιχα όταν λαμβάνεται παράλληλα με αμπρεναβίρη. Η C_{max} της αμπρεναβίρης ελαττώθηκε κατά 14 % ενώ η AUC και η C_{min} αυξήθηκαν κατά 9 % και 189 % αντίστοιχα. Η παράλληλη λήψη των δύο ουσιών δεν επιβάλλει προσαρμογή της δοσολογίας για κανένα από τα δύο φάρμακα (βλέπε παρακάτω εφαβιρένζη).

Ριτοναβίρη: Η AUC και η C_{min} της αμπρεναβίρης αυξάνονται κατά 64% και 508% αντίστοιχα και η C_{max} μειώνεται κατά 30% όταν η ριτοναβίρη (100 mg δύο φορές την ημέρα) συγχωρηγήθηκε με καψάκια αμπρεναβίρης (600 mg δύο φορές την ημέρα) συγκριτικά με τιμές που επιτεύχθηκαν μετά από δόσεις 1200 mg δύο φορές την ημέρα καψακίων αμπρεναβίρης. Σε κλινικές μελέτες δόσεις 600 mg αμπρεναβίρης δύο φορές την ημέρα + 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα έχουν χρησιμοποιηθεί, επιβεβαιώνοντας την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του σχήματος.

Λοπιναβίρη / ριτοναβίρη (Kaletra): σε μία ανοιχτή φαρμακοκινητική μελέτη σε κατάσταση μη-νηστείας, τα AUC, C_{max} και C_{min} της λοπιναβίρης μειώθηκαν κατά 38%, 28% και 52% αντίστοιχα όταν χορηγήθηκε αμπρεναβίρη (750 mg δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με Kaletra (400 mg λοπιναβίρης + 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα). Στην ίδια μελέτη, τα AUC, C_{max} και C_{min} της αμπρεναβίρης αυξήθηκαν κατά 72%, 12% και 483%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις τιμές μετά από σταθερές δόσεις αμπρεναβίρης (1200 mg δύο φορές την ημέρα).

Οι C_{min} τιμές της αμπρεναβίρης στο πλάσμα που επιτυγχάνονται με το συνδυασμό αμπρεναβίρης (600 mg δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με Kaletra (400 mg λοπιναβίρης + 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα) είναι περίπου κατά 40-50% χαμηλότερες από ότι όταν χορηγείται αμπρεναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με ριτοναβίρη (100 mg δύο φορές την ημέρα).

Η επιπλέον προσθήκη ριτοναβίρης στο σχήμα αμπρεναβίρης και Kaletra αυξάνει τις C_{min} τιμές της λοπιναβίρης, αλλά όχι τις C_{min} τιμές της αμπρεναβίρης. Δεν είναι δυνατόν να γίνει σύσταση δόσης για τη συγχωρηγή αμπρεναβίρης και Kaletra, αλλά συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του συνδυασμού είναι άγνωστη.

- **Ανάλογα νουκλεοσιδίων με δράση αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs):**

Ζιδοβουδίνη: Η AUC και η C_{max} της ζιδοβουδίνης αυξάνονται κατά 31 % και 40 % αντίστοιχα όταν τα δύο φάρμακα συγχωρηγήθηκαν. Η AUC και η C_{min} της αμπρεναβίρης δεν μεταβάλλονται. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης των δύο ουσιών δεν απαιτείται δοσολογική προσαρμογή για κανένα από τα δύο φάρμακα.

Λαμβιβουδίνη: Η AUC και η C_{max} της λαμβιβουδίνης και της αμπρεναβίρης ήταν αμετάβλητες όταν τα δύο φάρμακα συγχωρηγήθηκαν. Η ταυτόχρονη χορήγηση των δύο ουσιών δεν επιβάλλει δοσολογική προσαρμογή για κανένα από τα δύο φάρμακα.

Αβακαβίρη: Η AUC, η C_{min} και η C_{max} της αβακαβίρης δεν μεταβάλλονται όταν χορηγείται παράλληλα με αμπρεναβίρη. Η AUC, η C_{min} και η C_{max} της αμπρεναβίρης αυξάνονται κατά 29 %, 27 % και 47 % αντίστοιχα. Η δοσολογική προσαρμογή δεν θεωρείται αναγκαία για κανένα από τα δύο φάρμακα.

Διδανοσίνη: Αν και δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακοκινητικές μελέτες σχετικά με την συγχορήγηση των δύο ουσιών, λόγω του αντιόξινου παράγοντα της διδανοσίνης είναι σκόπιμο τα δύο φάρμακα να λαμβάνονται με διαφορά τουλάχιστον μίας ώρας (βλέπε Αντιόξινα στην συνέχεια).

- **Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs):**

Εφαβιρένζη: Έχει διαπιστωθεί ότι η εφαβιρένζη ελαττώνει την $C_{max,ss}$, την AUC_{ss} και την $C_{min,ss}$ της αμπρεναβίρης κατά 40 % περίπου στους ενήλικες. Όταν αμπρεναβίρη συνδυάζεται με ριτοναβίρη η δράση της εφαβιρένζης αντισταθμίζεται από το φαρμακοκινητικό ενισχυτικό αποτέλεσμα της ριτοναβίρης. Επομένως εάν η εφαβιρένζη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αμπρεναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) και ριτοναβίρη (100 mg δύο φορές την ημέρα) δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.

Επιπλέον εάν η εφαβιρένζη χορηγείται σε συνδυασμό με αμπρεναβίρη και νελοφναβίρη, δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας για κανένα φάρμακο.

Ο συνδυασμός εφαβιρένζης με αμπρεναβίρη και σακίναβίρη δεν ενδείκνυται καθώς η έκθεση στους δύο αναστολείς πρωτεάσης θα είναι μειωμένη.

Προς το παρόν, δεν είναι δυνατόν να διατυπωθούν συστάσεις σχετικά με την δοσολογία για την περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αμπρεναβίρης, άλλου αναστολέα πρωτεάσης και εφαβιρένζης σε παιδιά. Τέτοιοι συνδυασμοί πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Νεβιραπίνη: Η δράση της νεβιραπίνης σε άλλους αναστολείς πρωτεάσης και τα περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η νεβιραπίνη μπορεί να μειώνει της συγκεντρώσεις της αμπρεναβίρης στον ορό.

Δελαβιδίνη: η AUC, C_{max} και C_{min} της δελαβιδίνης μειώθηκαν κατά 61 %, 47 % και 88 % αντίστοιχα όταν χορηγήθηκε με αμπρεναβίρη. Η AUC, C_{max} και C_{min} της αμπρεναβίρης αυξήθηκαν κατά 130 %, 40 % και 125 % αντίστοιχα.

Δεν είναι δυνατόν να συσταθεί δοσολογία για την συγχορήγηση αμπρεναβίρης και δελαβιδίνης. Εάν αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα χρειάζεται προσοχή, καθώς η δελαβιδίνη μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική λόγω των μειωμένων και δυνητικά υποθεραπευτικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Δεν είναι δυνατόν να γίνουν συσταθεί δοσολογία για τη συγχορήγηση αμπρεναβίρης και χαμηλής δόσης ριτοναβίρης με τη δελαβιδίνη. Εάν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα, συνιστάται προσοχή και θα πρέπει να διεξάγεται προσεκτικός κλινικός και ιολογικός έλεγχος καθώς είναι δύσκολο να προβλεφθεί η επίδραση του συνδυασμού της αμπρεναβίρης και της ριτοναβίρης στη δελαβιδίνη.

Αντιβιοτικά/Αντιμυκητιακά

Ριφαβουτίνη: Η συγχορήγηση αμπρεναβίρης και ριφαβουτίνης οδηγεί σε αύξηση της AUC της ριφαβουτίνης κατά 193 % και συνακόλουθη επίταση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την ριφαβουτίνη. Η αύξηση της συγκέντρωσης ριφαβουτίνης στο πλάσμα είναι πιθανό να οφείλεται στην αναστολή του μεταβολισμού της ριφαβουτίνης από το CYP3A4 λόγω αμπρεναβίρης. Όπου η συγχορήγηση κρίνεται κλινικά αναγκαία, η δοσολογία της ριφαβουτίνης θα πρέπει να ελαττώνεται τουλάχιστον κατά το ήμισυ αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία. Όταν συγχορηγείται η ριτοναβίρη μπορεί να εμφανισθεί μεγαλύτερη αύξηση στη συγκέντρωση της ριφαβουτίνης.

Κλαριθρομυκίνη: Η AUC και η C_{min} της κλαριθρομυκίνης δεν μεταβάλλονται, ενώ η C_{max} ελαττώνεται κατά 10 % όταν συγχωρηγείται με αμπρεναβίρη. Η AUC, η C_{min} και η C_{max} της αμπρεναβίρης αυξάνονται κατά 18 %, 39 % και 15 % αντίστοιχα. Στην περίπτωση της παράλληλης χορήγησης των δύο φαρμάκων δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας για κανένα από τα δύο φάρμακα. Όταν συγχωρηγείται η ριτοναβίρη μπορεί να εμφανισθεί αύξηση στις συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκίνης.

Ερυθρομυκίνη: Δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακοκινητικές μελέτες για λήψη αμπρεναβίρης σε συνδυασμό με ερυθρομυκίνη. Ωστόσο, στην περίπτωση αυτή ενδέχεται να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων πλάσματος και για τα δύο φάρμακα.

Κετοконаζόλη/Ιτραконаζόλη: Η AUC και η C_{max} της κετοконаζόλης αυξήθηκαν κατά 44 % και 19 % αντίστοιχα, όταν η κετοконаζόλη συγχωρήθηκε μαζί μόνο με αμπρεναβίρη. Η AUC της αμπρεναβίρης αυξήθηκε κατά 31 % , ενώ η C_{max} της μειώθηκε κατά 16 %. Οι μεταβολές των συγκεντρώσεων της ιτραконаζόλης αναμένονται ότι θα παρουσιάσουν αυξητική πορεία και μάλιστα κατά ανάλογο τρόπο με αυτές της κετοконаζόλης. Δεν επιβάλλεται προσαρμογή δοσολογίας για οποιοδήποτε φάρμακο, όταν συγχωρηγείται η αμπρεναβίρη σε συνδυασμό είτε με κετοконаζόλη είτε με ιτραконаζόλη. Η συγχωρήγηση φουσεμίδης (700 mg δις ημερησίως) και ριτοναβίρης (100 mg δις ημερησίως) μαζί με κετοконаζόλη σε δοσολογία 200 mg εφάπαξ ημερησίως συνοδεύθηκε από αύξηση της C_{max} της κετοконаζόλης κατά 25% και από αύξηση της AUC(0-τ) της κετοконаζόλης σε επίπεδα 2,69 φορές υψηλότερα από τα αντίστοιχα που παρατηρήθηκαν, όταν χορηγήθηκε κετοконаζόλη 200 mg εφάπαξ ημερησίως, χωρίς να συγχωρηγθούν φουσεμίδης και ριτοναβίρη. Οι C_{max} , AUC and C_{min} της αμπρεναβίρης παρέμειναν αμετάβλητες. Όταν συγχωρηγείται η αμπρεναβίρη με την ριτοναβίρη, δεν συστήνεται η συγχωρήγηση υψηλών δόσεων (>200 mg/day) κετοконаζόλης ή ιτραконаζόλης.

Άλλες πιθανές αλληλεπιδράσεις

Άλλα φάρμακα που απαριθμούνται στη συνέχεια, συμπεριλαμβανομένων και των υποστρωμάτων, των αναστολέων και των επαγωγέων του συστήματος CYP3A4, ενδέχεται να αλληλεπιδρούν με το Agenerase σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης. Η κλινική σημασία των πιθανών αλληλεπιδράσεων είναι άγνωστη και δεν έχει μελετηθεί. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τοξικές αντιδράσεις που σχετίζονται με αυτά τα φάρμακα όταν συγχωρηγούνται με Agenerase.

Αντιόξινα: Με βάση τα δεδομένα σχετικά με άλλους αναστολείς πρωτεάσης, είναι σκόπιμο να μην λαμβάνονται αντιόξινα την ίδια στιγμή με το Agenerase, για το ενδεχόμενο περιορισμού της απορρόφησης του. Η λήψη αντιοξινών θα πρέπει να γίνεται με διαφορά τουλάχιστον μίας ώρας.

Αντιεπιληπτικά φάρμακα: η ταυτόχρονη χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων γνωστών ως ενζυματικών επαγωγέων (φαινοϊίνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη) με την αμπρεναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων αμπρεναβίρης στο πλάσμα. Οι συνδυασμοί αυτοί πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και συνιστάται η παρακολούθηση της θεραπευτικής συγκέντρωσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου: Η αμπρεναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ορού για τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου όπως η αμλοδιπίνη, η διλτιαζέμη, η φελοδιπίνη, η ισραδιπίνη, η νικαρδιπίνη, η νιφεδιπίνη, η νιμοδιπίνη, η νισολδιπίνη και η βεραπαμίλη με πιθανό αποτέλεσμα αυξημένη δραστηριότητα και τοξικότητα αυτών των φαρμάκων.

Παράγοντες για την δυσλειτουργία στύσης: Με βάση τα δεδομένα σχετικά με άλλους αναστολείς πρωτεάσης, η χορήγηση PDE5 αναστολέων (π.χ σιλденаφίλης και βαρδεναφίλης) σε άτομα που λαμβάνουν Agenerase απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Η ταυτόχρονη χορήγηση με το Ageneraset μπορεί να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις πλάσματος των PDE5 αναστολέων και των σχετικών ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβανομένης της υπότασης, των οπτικών διαταραχών και του πριαπισμού (βλέπε παράγραφο 4.4).

Προπιονική φλουτικάζονη (αλληλεπίδραση με ριτοναβίρη): Σε μία κλινική μελέτη όπου συγχωρήθηκαν καψάκια ριτοναβίρης των 100 mg δύο φορές ημερησίως με 50 μg προπιονικής φλουτικάζονης ενδορρινικά (4 φορές ημερησίως) επί 7 ημέρες σε υγιή άτομα, τα επίπεδα της προπιονικής φλουτικάζονης στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ τα επίπεδα ενδογενούς κορτιζόλης μειώθηκαν περίπου κατά 86% (90% διάστημα εμπιστοσύνης 82-89%). Όταν η προπιονική φλουτικάζονη χορηγείται δι' εισπνοής, μπορεί να αναμένονται μεγαλύτερες επιδράσεις. Έχουν αναφερθεί συστηματικές επιδράσεις από κορτικοστεροειδή συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων σε ασθενείς που λάμβαναν ριτοναβίρη και εισπνεύσιμη ή ενδορρινική χορηγούμενη προπιονική φλουτικάζονη· αυτό θα μπορούσε να συμβεί επίσης και με άλλα κορτικοστεροειδή τα οποία μεταβολίζονται μέσω της οδού του P450 3A π.χ. η βουδεσονίδη. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση του Agenerase/ριτοναβίρης και αυτών των γλυκοκορτικοειδών εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί έναντι του κινδύνου για συστηματικές εκδηλώσεις από κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του γλυκοκορτικοειδούς με στενή παρακολούθηση των τοπικών και συστηματικών επιδράσεων, ή αλλαγή σε ένα γλυκοκορτικοειδές, το οποίο δεν αποτελεί υπόστρωμα για το CYP3A4 (π.χ. βεκλομεθαζόνη). Επιπλέον, στην περίπτωση απόσυρσης των γλυκοκορτικοειδών, ενδέχεται να απαιτείται προοδευτική μείωση της δόσης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Δεν είναι ακόμη γνωστές οι επιδράσεις της υψηλής συστηματικής έκθεσης σε φλουτικάζονη στα επίπεδα ριτοναβίρης στο πλάσμα.

Αναστολείς HMG-CoA αναγωγής: Οι αναστολείς HMG-CoA αναγωγής, οι οποίοι εξαρτώνται εξαιρετικά από το CYP3A4 για τον μεταβολισμό, όπως η λοβαστατίνη και η σιμβαστατίνη, αναμένεται να έχουν σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα όταν συγχωρηθούν με το Agenerase. Καθώς αυξημένες συγκεντρώσεις των αναστολέων HMG-CoA αναγωγής μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, περιλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, ο συνδυασμός αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το Agenerase δεν ενδείκνυται. Η ατορβαστατίνη είναι λιγότερο εξαρτώμενη από το CYP3A4 για μεταβολισμό. Όταν χρησιμοποιείται με Agenerase, πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη δυνατή δόση ατορβαστατίνης. Ο μεταβολισμός της πραβαστατίνης και φλουβαστατίνης δεν εξαρτάται από το CYP3A4 και δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με αναστολείς πρωτεάσης. Εάν ενδείκνυται θεραπεία με αναστολέα HMG-CoA αναγωγής, συνιστώνται η πραβαστατίνη ή η φλουβαστατίνη.

Ανοσοκατασταλτικά: συνιστάται συχνή παρακολούθηση της θεραπευτικής συγκέντρωσης των επιπέδων των ανοσοκατασταλτικών, μέχρι να σταθεροποιηθούν τα επίπεδα καθώς οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης, της ραπαμυκίνης και του τακρόλιμου στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν όταν συγχωρηθούν με αμπρεναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μιδαζολάμη: Η μιδαζολάμη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το CYP3A4. Η συγχωρήγηση με Agenerase μαζί με ή χωρίς ριτοναβίρη μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτής της βενζοδιαζεπίνης. Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης για τη συγχωρήγηση Agenerase με βενζοδιαζεπίνες. Βάσει στοιχείων από άλλους αναστολείς CYP3A4, οι συγκεντρώσεις μιδαζολάμης στο πλάσμα αναμένονται να είναι σημαντικά υψηλότερες όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από το στόμα. Επομένως το Agenerase δεν θα πρέπει να συγχωρηθούν με από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη (βλέπε παράγραφο 4.3), ενώ χρειάζεται προσοχή με τη συγχωρήγηση Agenerase και μιδαζολάμης παρεντερικά. Στοιχεία από την ταυτόχρονη χρήση μιδαζολάμης παρεντερικά με άλλους αναστολείς πρωτεάσης υποδεικνύουν μία πιθανή αύξηση των επιπέδων μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά 3-4 φορές. Εάν το Agenerase μαζί με ή χωρίς ριτοναβίρη συγχωρηγεί με μιδαζολάμη παρεντερικά, αυτό πρέπει να γίνει σε μία μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή σε παρόμοιο περιβάλλον, το οποίο θα διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρύθμισης της δοσολογίας της μιδαζολάμης, ιδιαίτερα εάν χορηγείται περισσότερη από μία δόση μιδαζολάμης.

Μεθαδόνη και παράγωγα οπιοειδών: Συγχωρήγηση μεθαδόνης με αμπρεναβίρη είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση της C_{max} και AUC του δραστικού εναντιομερούς της μεθαδόνης (R-εναντιομερές) κατά 25 % και 13 % αντίστοιχα, ενώ η C_{max} , AUC και C_{min} του αδρανούς εναντιομερούς της μεθαδόνης (S-εναντιομερές) μειώθηκαν κατά 48 %, 40 % και 23 % αντίστοιχα. Όταν η μεθαδόνη συγχωρηγείται με

αμπρεναβίρη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σύνδρομο στέρησης από οπιοειδή, ιδιαίτερα εάν χορηγείται παράλληλα χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Συγκρινόμενη με μία ομάδα ελέγχου μη ταυτιζόμενη από πλευράς ιστορικού, η συγχορήγηση μεθαδόνης και αμπρεναβίρης είχε σαν αποτέλεσμα μείωση της AUC, $C_{\max}$ και $C_{\min}$ της αμπρεναβίρης στον ορό κατά 30 %, 27 % και 25 % αντίστοιχα. Επί του παρόντος δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις σχετικά με την ρύθμιση της δόσης της αμπρεναβίρης όταν η αμπρεναβίρη συγχορηγείται με μεθαδόνη, λόγω της υπάρχουσας χαμηλής αξιοπιστίας της μη ταυτιζόμενης από πλευράς ιστορικού ομάδας ελέγχου.

Από του στόματος αντιπηκτικά: συνιστάται αυξημένη παρακολούθηση του International Normalised Ratio σε περίπτωση χορήγηση του Agenerase με βαρφαρίνη ή άλλων από του στόματος αντιπηκτικών, λόγω της πιθανής μείωσης ή αύξησης της αντιθρομβωτικής δράσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Στεροειδή: Τα οιστρογόνα και τα προγεσταγόνα ενδέχεται να αλληλεπιδρούν με την αμπρεναβίρη. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επαρκούν για τον προσδιορισμό του είδους αυτής της αλληλεπίδρασης. Συγχορήγηση 0.035 mg αιθυλενο οιστραδιόλη και 1.0 mg νορεθινδρόμη είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση της AUC και $C_{\min}$ της αμπρεναβίρης κατά 22 % και 20 % αντίστοιχα, ενώ η $C_{\max}$ παρέμεινε αμετάβλητη. Η $C_{\min}$ της αιθυλενο οιστραδιόλης αυξήθηκε κατά 32 %, ενώ η AUC και η $C_{\min}$ της νορεθινδρόμης αυξήθηκαν κατά 18 % και 45 % αντίστοιχα. Εναλλακτικές μέθοδοι αντισύλληψης προτιμώνται για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης. Όταν συγχορηγείται η ριτοναβίρη η επίδραση στις ορμονικές αντισυλληπτικές συγκεντρώσεις δεν είναι δυνατόν να προβλεφθούν, επομένως συνιστώνται εναλλακτικές μέθοδοι αντισύλληψης.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά: συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, όταν (για παράδειγμα η δεσιπραμίνη και η νορτριπτίνη) χορηγούνται μαζί με το Agenerase (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παροξετίνη: οι συγκεντρώσεις παροξετίνης στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν σημαντικά όταν συγχορηγείται με αμπρεναβίρη και ριτοναβίρη. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης παραμένει άγνωστος. Βάσει ιστορικών συγκρίσεων οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της αμπρεναβίρης δεν μεταβλήθηκαν από την παροξετίνη. Επομένως, εάν η παροξετίνη συγχορηγηθεί με Agenerase και ριτοναβίρη, η συνιστώμενη προσέγγιση είναι η ρύθμιση της δόσης της παροξετίνης βάσει κλινικής αξιολόγησης της αντικαταθλιπτικής ανταπόκρισης. Επιπλέον, ασθενείς σε σταθερή δόση παροξετίνης που αρχίζουν θεραπεία με Agenerase και ριτοναβίρη θα πρέπει να παρακολουθούνται για την αντικαταθλιπτική ανταπόκριση.

Άλλες ουσίες: Η αμπρεναβίρη ενδέχεται να αυξάνει τις συγκεντρώσεις πλάσματος και άλλων ουσιών, όπως η κλοζαπίνη, η σιμεθιδίνη, η δαψόνη και η λοραταδίνη. Μερικές ουσίες (π.χ η λιδοκαΐνη (για συστηματική χορήγηση) και η αλοφαντρίνη) χορηγούμενες με το Agenerase μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ταυτόχρονη χορήγηση δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για τη χρήση της αμπρεναβίρης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν τοξικότητα επί της αναπαραγωγής (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Σε περίπτωση εγκυμοσύνης, το φάρμακο αυτό θα πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της αναμενόμενης ωφέλειας έναντι των πιθανών κινδύνων για το έμβρυο.

Θηλασμός: Αν και ουσίες συγγενείς προς την αμπρεναβίρη έχουν βρεθεί στο γάλα αρουραίων, δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μία μελέτη για τις επιπτώσεις στην αναπαραγωγή επί εγκύων θηλυκών αρουραίων, στους οποίους το φάρμακο χορηγήθηκε από την εμφύτευση έως και την γαλουχία, έδειξε ελαττωμένο ρυθμό αύξησης του σωματικού βάρους στα νεογνά κατά την περίοδο του θηλασμού. Η συστηματική έκθεση των θηλυκών που σχετίστηκε με το εύρημα αυτό είναι συγκρίσιμη με την αντίστοιχη που παρατηρείται στον άνθρωπο με την συνιστώμενη δοσολογία. Η ανάπτυξη των νεογνών, συμπεριλαμβανομένης και της γονιμότητας και

της αναπαραγωγικής ικανότητας, δεν επηρεάστηκε από την χορήγηση του φαρμάκου στα πειραματόζωα – μητέρες.

Συνιστάται συνεπώς οι μητέρες που λαμβάνουν Agenerase να μην θηλάζουν τα βρέφη τους. Ούτως ή άλλως, συνιστάται στις μητέρες που έχουν μολυνθεί από τον HIV να μην θηλάζουν προκειμένου να αποφύγουν την μετάδοση του ιού.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν κλινικές δοκιμές για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια του Agenerase έχει μελετηθεί σε ενήλικες και παιδιά τουλάχιστον 4 ετών, σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, σε συνδυασμό με διάφορους άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη χρήση του Agenerase είναι γαστρεντερικά συμπτώματα, εξανθήματα και στοματική/περιστοματική παραισθησία. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με Agenerase, ήταν ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα, με ταχεία εμφάνιση και σπάνια περιοριστικές για τη θεραπεία. Για πολλές από αυτές δεν είναι ξεκαθαρισμένο εάν σχετίζονται με το Agenerase, τη συνοδό θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση της HIV πάθησης, ή στην εξέλιξη της νόσου.

Στα παιδιά το προφίλ ασφαλείας είναι παρόμοιας φύσης με εκείνο που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω κατά σειρά με βάση την κατάταξη MedDRA συστημάτων οργάνων του σώματος και κατά σειρά συχνότητας. Οι κατηγορίες ανάλογα με τη συχνότητα είναι οι παρακάτω:

Πολύ συχνές	≥ 1 στα 10
Συχνές	≥ 1 στα 100 και < 1 στα 10
Όχι συχνές	≥ 1 στα 1.000 και < 1 στα 100
Σπάνιες	≥ 1 στα 10.000 και < 1 στα 1.000

Οι κατηγορίες ως προς τη συχνότητα για τα συμβάντα που αναφέρονται παρακάτω έχουν βασιστεί σε κλινικές μελέτες και σε δεδομένα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Οι περισσότερες από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από δύο κλινικές μελέτες (PROAB3001, PROAB3006) που περιέλαβαν άτομα που δεν είχαν λάβει αναστολέα πρωτεάσης που έλαβαν Agenerase 1200mg δύο φορές την ημέρα. Περιλαμβάνονται περιστατικά (βαθμού 2-4) που αναφέρθηκαν από τους ερευνητές της μελέτης ως οφειλόμενα στο φάρμακο, καθώς επίσης και εργαστηριακές ανωμαλίες βαθμού 3-4 που προκύπτουν από τη θεραπευτική αγωγή. Σημειώστε ότι τα υπάρχοντα ποσοστά στις ομάδες σύγκρισης δεν ελήφθησαν υπόψη.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής

Πολύ συχνές:	Υπερχοληστερολαιμία
Συχνές:	Αύξηση των τριγλυκεριδίων, αύξηση της αμυλάσης, παθολογική ανακατανομή του λίπους, ανορεξία
Όχι συχνές:	Υπεργλυκαιμία

Αύξηση των τριγλυκεριδίων, αύξηση της αμυλάσης και υπεργλυκαιμία (βαθμού 3-4) αναφέρθηκαν κυρίως σε ασθενείς με παθολογικές αρχικές τιμές.

Οι αυξήσεις της χοληστερόλης ήταν βαθμού 3-4.

Η συνηθισμένη αντιρετροϊκή θεραπεία έχει συσχετιστεί με την ανακατανομή του λίπους σώματος (λιποδυστροφία) σε ασθενείς με HIV περιλαμβανομένης της απώλειας περιφερικού λίπους και υποδόριου λίπους του προσώπου, αύξηση του ενδοκοιλιακού και σπλαχνικού λίπους, υπερτροφία του μαστού και συσσώρευση οπισθοαυχενικού λίπους (βοοειδής αυχέννας).

Τα συμπτώματα της ανώμαλης ανακατανομής του λίπους ήταν ασυνήθη με την αμπρεναβίρη στην PROAB3001. Μόνο μία περίπτωση (βοοειδούς αυχέννας) αναφέρθηκε σε 113 (< 1 %) άτομα που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία και αντιμετωπίζονται με αμπρεναβίρη σε συνδυασμό με λαμιβουδίνη/ζιδοβουδίνη για περίοδο κατά μέσο όρο 36 εβδομάδων. Στη μελέτη PROAB3006, αναφέρθηκαν επτά περιπτώσεις (3 %) από τα 245 άτομα με προηγούμενη εμπειρία με NRTI που έλαβαν θεραπεία με αμπρεναβίρη και σε 27 (11 %) από τα 241 άτομα που έλαβαν θεραπεία με ινδιναβίρη, σε συνδυασμό με διάφορα NRTIs για περίοδο κατά μέσο όρο 56 εβδομάδων ($p < 0.001$).

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία έχει συσχετιστεί με μεταβολικές ανωμαλίες όπως υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερχοληστερόλαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία και αύξηση της στάθμης του γαλακτικού οξέος στο αίμα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνές: Διαταραχές του θυμικού, καταθλιπτικές διαταραχές

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία

Συχνές: Στοματική/περιστοματική παραισθησία, τρόμος, διαταραχές του ύπνου

Γαστρεντερικές διαταραχές

Πολύ συχνές: Διάρροια, ναυτία, μετεωρισμός, έμετος

Συχνές: Κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεπτικά ενοχλήματα, μαλακά κόπρανα

Ηπατοχολικές διαταραχές

Συχνές: Αύξηση των τρανσαμινασών

Όχι συχνές: Υπερχολερυθριναιμία

Αυξημένες τρανσαμινάσες και υπερχολερυθριναιμία αναφέρθηκαν κυρίως σε ασθενείς με παθολογικές αρχικές τιμές. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με παθολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας παρουσίαζαν ταυτόχρονη μόλυνση από τον ιό της Ηπατίτιδας Β ή C.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές: Εξάνθημα

Όχι συχνές: Αγγειοοίδημα

Σπάνιες: Σύνδρομο Stevens Johnson

Τα εξανθήματα ήταν συνήθως ήπια έως μέτριας βαρύτητας, ερυθματώδεις ή κλιδοβλατιδώδεις δερματικές βλάβες με ή χωρίς κνησμό, που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της δεύτερης εβδομάδας θεραπείας και υποστρέφονται αυτόματα μέσα σε δύο εβδομάδες, χωρίς τη διακοπή της θεραπείας με αμπρεναβίρη. Μεγαλύτερη συχνότητα εξανθήματος αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμπρεναβίρη σε συνδυασμό με εφαιβιρένζη. Σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν επίσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμπρεναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές των συνδετικών ιστών

Αυξημένη CPK, μυαλγία, μυοσίτιδα και σπάνια ραβδομυόλυση έχουν αναφερθεί με τους αναστολείς πρωτεάσης, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με ανάλογα νουκλεοσίδης.

Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης

Πολύ συχνές: Αίσθημα κόπωσης

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς που έχουν εμπειρία από PI οι οποίοι λαμβάνουν καψάκια Agenerase 600 mg δύο φορές την ημέρα και χαμηλή δόση ριτοναβίρης, 100 mg δύο φορές την ημέρα, η φύση και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών (βαθμός 2-4) και οι εργαστηριακές ανωμαλίες βαθμού 3/4 ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με το Agenerase μόνο του, με την εξαίρεση των αυξημένων επιπέδων των τριγλυκεριδίων και αυξημένων επιπέδων CPK που ήταν πολύ συχνά σε ασθενείς που ελάμβαναν Agenerase και χαμηλή δόση ριτοναβίρης.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4)

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένες αναφορές υπερδοσολογίας με το Agenerase. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ο ασθενής θα πρέπει να ελέγχεται για συμπτώματα τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.8) και θα πρέπει να χορηγείται η καθιερωμένη υποστηρικτική θεραπεία, αν χρειάζεται. Επειδή η αμπρεναβίρη δεσμεύεται με τι πρωτεΐνες σε μεγάλο βαθμό, η αιμοδιύλιση είναι μάλλον απίθανο να βοηθήσει στη μείωση των επιπέδων στο αίμα της αμπρεναβίρης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία – αναστολέας πρωτεάσης Κωδικός ATC: J05A E05.

Μηχανισμός δράσης

Η αμπρεναβίρη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της HIV-1 πρωτεάσης. Η αμπρεναβίρη συνδέεται με τη δραστικό σημείο της HIV-1 πρωτεάσης και ως εκ τούτου αποτρέπει την εξέλιξη των πολυπρωτεϊνικών πρόδρομων μορίων gag και gag-pol του ιού, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ανώριμων μη λοιμογόνων ιϊκών σωματιδίων. Η *in vitro* αντιική δραστηριότητα που παρατηρήθηκε με την φουσαμπρεναβίρη οφείλεται στην παρουσία μικροποσοτήτων αμπρεναβίρης.

Αντιική δραστηριότητα *in vitro*

Η *in vitro* αντιική δραστηριότητα της αμπρεναβίρης αξιολογήθηκε έναντι τόσο οξέως όσο και χρονίως HIV-1 ΠΙΒ μολυσμένων λεμφοβλαστικών κυτταρικών σειρών (MT-4, CEM-CCRG, H9) και σε λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος. Η 50 % ανασταλτική συγκέντρωση (IC₅₀) της αμπρεναβίρης κυμάνθηκε από 0,012 έως 0,08 μM σε οξέως μολυσμένα κύτταρα και ήταν 0,41 μM σε χρονίως μολυσμένα κύτταρα (1 μM = 0,50 μg/ml). Η σχέση μεταξύ *in vitro* anti-HIV-1 δραστηριότητας της αμπρεναβίρης και αναστολής της αναδύλωσης του HIV-1 στους ανθρώπους δεν έχει οριστεί.

Αντοχή

In vitro

Στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στην αμπρεναβίρη έχουν επιλεγεί κατά τη διάρκεια *in vitro* πειραμάτων διαδοχικών καλλιέργειών. Η μειωμένη ευαισθησία στην αμπρεναβίρη σχετίστηκε με ιό που είχε αναπτύξει μεταλλάξεις I50V ή I84V ή V32I+I47V ή I54M.

In vivo

α) Ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν ART ή PI

(Σημείωση: Το Agenerase δεν είναι εγκεκριμένο για ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν ART ή PI).

Έχουν αξιολογηθεί διάφορα σχήματα κατά τη διάρκεια των προγραμμάτων ανάπτυξης της αμπρεναβίρης/φοσαμπρεναβίρης με ή χωρίς συγχορήγηση ριτοναβίρης. Η ανάλυση δειγμάτων με ιολογική αποτυχία από αυτά τα σχήματα, καθόρισε τέσσερις κύριες οδούς αντοχής: V32I+I47V, I50V, I54L/M και I84V. Οι επιπρόσθετες μεταλλάξεις που παρατηρήθηκαν, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν στην αντοχή ήταν: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V και I93L.

Όταν ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν ART έλαβαν τις εγκεκριμένες δόσεις φοσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης, όπως και με άλλα σχήματα PI ενισχυμένα με ριτοναβίρη, οι μεταλλάξεις που περιγράφηκαν δεν παρατηρήθηκαν συχνά. Δεκαέξι από 434 ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν ART, οι οποίοι έλαβαν φοσαμπρεναβίρη 700mg/ριτοναβίρη 100mg δύο φορές την ημέρα στην ESS100732 παρουσίασαν ιολογική αποτυχία κατά την Εβδομάδα 48, με 14 γονότυπους στελεχών. Τρία από τα 14 στελέχη είχαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στην πρωτεάση. Μία μετάλλαξη σχετιζόμενη με αντοχή παρατηρήθηκε σε κάθε ένα από τα 3 στελέχη: K20K/R, I54I/L και I93I/L, αντίστοιχα.

Γονοτυπική ανάλυση των στελεχών σε 13 από τους 14 παιδιατρικούς ασθενείς που εμφάνισαν ιολογική αποτυχία μεταξύ των 59 ασθενών που συμμετείχαν και δεν είχαν λάβει στο παρελθόν PI, έδειξε προφίλ αντοχής παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες.

β) Ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν PI

Αμπρεναβίρη

Στις μελέτες με ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν PI, PRO30017 (αμπρεναβίρη 600 mg / ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα στην υπομελέτη A και B με 80 και 37 ασθενείς αντίστοιχα), εμφανίσθηκαν οι παρακάτω μεταλλάξεις σε ασθενείς με ιολογική αποτυχία: 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 και I93L/M.

Φοσαμπρεναβίρη

Στα πλαίσια μελετών με ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν PI, και συγκεκριμένα στη μελέτη APV30003 και την επέκτασή της, APV30005 (φοσαμπρεναβίρη 700 mg / ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα: n=107), εμφανίσθηκαν οι παρακάτω μεταλλάξεις σε ασθενείς που παρουσίασαν ιολογική αποτυχία σε διάστημα 96 εβδομάδων: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V και L90M.

Στις παιδιατρικές μελέτες APV20003 και APV29005, 67 ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν PI, έλαβαν φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη και από 22 γονότυπους στελεχών με ιολογική αποτυχία, εννέα ασθενείς βρέθηκαν να εμφανίζουν μεταλλάξεις της πρωτεάσης επαγόμενες από τη θεραπεία. Τα προφίλ μεταλλάξεων που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοια με αυτά που περιγράφηκαν σε ενήλικες, οι οποίοι είχαν λάβει στο παρελθόν PI και στους οποίους χορηγήθηκε φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη.

Αναλύσεις με βάση το γονοτυπικό έλεγχο αντοχής.

Τα συστήματα ερμηνείας της γονοτυπικής εκτίμησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να υπολογιστεί η δραστηριότητα της αμπρεναβίρης / ριτοναβίρης ή της φοσαμπρεναβίρης / ριτοναβίρης σε ασθενείς με απομονωθέντα στελέχη με PI-αντοχή. Ο τρέχων (Ιούλιος 2006) αλγόριθμος ANRS AC-11 για τις φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη ορίζει ως αντοχή την παρουσία των μεταλλάξεων V32I+I47A/V, ή I50V, ή τουλάχιστον τέσσερις μεταλλάξεις μεταξύ των L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V και L90M και σχετίζεται με αυξημένη φαινοτυπική αντοχή στη φοσαμπρεναβίρη με ριτοναβίρη καθώς και με μειωμένη πιθανότητα ιολογικής ανταπόκρισης (αντοχή). Τα συμπεράσματα σχετικά με τη σχετικότητα συγκεκριμένων μεταλλάξεων ή προφίλ μετάλλαξης υπόκεινται σε αλλαγές με την προσθήκη νέων δεδομένων και συνιστάται να συμβουλευέστε πάντα τα τρέχοντα συστήματα ερμηνείας κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών αντοχής.

Αναλύσεις με βάση τον φαινοτυπικό έλεγχο αντοχής.

Κλινικά τεκμηριωμένα συστήματα φαινοτυπικής εκτίμησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τα γονοτυπικά δεδομένα για να υπολογισθεί η δραστηριότητα της αμπρεναβίρης / ριτοναβίρης ή της φοσαμπρεναβίρης / ριτοναβίρης σε ασθενείς με απομονωθέντα στελέχη με PI-αντοχή. Εταιρίες που ασχολούνται με διαγνωστικές δοκιμασίες για την εκτίμηση της αντοχής έχουν αναπτύξει κλινικά φαινοτυπικά όρια (cut-offs) για τα φάρμακα FPV/RTV, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών αντοχής.

Διασταυρούμενη αντοχή

Κατά τη διάρκεια *in vitro* πειραμάτων διαδοχικής διέλευσης, έχουν συλλεχθεί απομονωθέντα στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στην αμπρεναβίρη. Η μειωμένη ευαισθησία στην αμπρεναβίρη σχετίστηκε με ιό που είχε αναπτύξει τις μεταλλάξεις I50V, I84V, V32I+I47V ή I54M. Κάθε ένα από αυτά τα τέσσερα γενετικά μοτίβα που σχετίζονται με μειωμένη ευαισθησία στην αμπρεναβίρη οδηγεί σε διασταυρούμενη αντοχή στη ριτοναβίρη, αλλά η ευαισθησία στην ινδιναβίρη, τη νεφριναβίρη και τη σακουιναβίρη γενικά διατηρείται. Επί του παρόντος, υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της αμπρεναβίρης και άλλων αναστολέων της πρωτεάσης και για τους 4 γνωστούς μηχανισμούς εμφάνισης αντοχής στην φοσαμπρεναβίρη, είτε η διασταυρούμενη αντοχή εμφανίζεται μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλες μεταλλάξεις. Με βάση τα δεδομένα από είκοσι πέντε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκά και δεν ανταποκρίθηκαν σε σχήμα που περιείχε φοσαμπρεναβίρη (ένα από τα οποία έδειξε αρχική αντοχή στην λοπιναβίρη και σακουιναβίρη και ένα άλλο στην τιπραναβίρη), οι μηχανισμοί αντοχής που σχετίζονται με την αμπρεναβίρη προκάλεσαν περιορισμένη διασταυρούμενη αντοχή στη αταζαναβίρη/ ριτοναβίρη (τρία από 25 απομονωθέντα στελέχη), δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη (τέσσερα από 25 απομονωθέντα στελέχη), ινδιναβίρη/ ριτοναβίρη (ένα από 25 απομονωθέντα στελέχη), λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη (τρία από 24 απομονωθέντα στελέχη), σακουιναβίρη (τρία από 24 απομονωθέντα στελέχη) και τιπραναβίρη/ ριτοναβίρη (τέσσερα από 24 απομονωθέντα στελέχη). Αντιθέτως, η αμπρεναβίρη εξακολουθεί να είναι δραστική έναντι ορισμένων απομονωθέντων στελεχών με αντοχή σε άλλους PIs και η διατήρηση αυτής της δράσης εξαρτάται από τον αριθμό και το είδος των μεταλλάξεων του αναστολέα της πρωτεάσης που εντοπίζονται στα απομονωθέντα στελέχη.

Ο αριθμός των μεταλλάξεων αντοχής στους αναστολείς πρωτεάσης αυξάνει σημαντικά όσο παρατηρείται ένα αποτυχημένο θεραπευτικό σχήμα με αναστολείς πρωτεάσης. Η έγκαιρη διακοπή των σχημάτων αυτών είναι σκόπιμη προκειμένου να περιορισθεί η πιθανότητα άθροισης πολλαπλών μεταλλάξεων, η οποία ενδέχεται να υπονομεύσει την έκβαση με ένα επόμενο σχήμα διάσωσης.

Είναι απίθανό το ενδεχόμενο διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ της αμπρεναβίρης και των αναστολέων της ανάστροφης τρανσκριπτάσης, επειδή οι ενζυμικοί στόχοι είναι διαφορετικοί.

Η χρήση του Agenerase ως μονοθεραπεία δεν συνιστάται λόγω της ταχείας εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών του ιού.

Κλινική εμπειρία:

Ενισχυμένα καψάκια Agenerase σε ενήλικες που έχουν προηγουμένως λάβει αναστολέα πρωτεάσης.

Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας του Agenerase σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα βασίζεται στη μελέτη PRO30017, μία τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη, στην οποία ενήλικες που είχαν προηγουμένως λάβει αναστολέα πρωτεάσης και παρουσίασαν ιολογική αποτυχία (ϊικό φορτίο ≥ 1000 αντίγραφα/ml), έλαβαν Agenerase (600 mg δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με ριτοναβίρη (100 mg δύο φορές την ημέρα) και νουκλεοσιδικά ανάλογα (NRTI) ή ένα αναστολέα πρωτεάσης αναφοράς (SOC), ενισχυμένο κυρίως με χαμηλή δόση RTV.

Εκατόν εξήντα τρεις (163) ασθενείς με ιό ευαίσθητο στο Agenerase, σε τουλάχιστον άλλο ένα αναστολέα πρωτεάσης και σε τουλάχιστον ένα NRTI συμπεριλήφθηκαν στην υπομελέτη Α της PRO30017. Η πρωταρχική ανάλυση αξιολόγησε τη μη κατωτερότητα της APV/r έναντι της ομάδας SOC PI σε σχέση με τη χρονοϊσοζυγισμένη μέση μεταβολή από την τιμή έναρξης (AAUCMB) στο ιικό φορτίο του πλάσματος (HIV-1 RNA) τη 16^η εβδομάδα, χρησιμοποιώντας ένα όριο μη κατωτερότητας των 0,4 log₁₀ αντίγραφα/ml.

Αποτελέσματα την 16^η εβδομάδα

	Αμπρεναβίρη / ριτοναβίρη (n = 80)	SOC PI (n = 83): Ινδιναβίρη / RTV (29%) Λοπιναβίρη / RTV (36%) Σακουιναβίρη / RTV(20%)	Θεραπευτική Διαφορά
<i>Αρχικά χαρακτηριστικά</i>			
Μέση τιμή HIV-1 RNA (log ₁₀ αντίγραφα/ml) (εύρος)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Μέση τιμή CD4 (κύτταρα/ml) (εύρος)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Αριθμός προηγούμενων PIs που ελήφθησαν [n (%)]	27 (34)	25 (30)	
1	18 (23)	29 (35)	
2	35 (44)	29 (35)	
≥ 3			
Μέσος αριθμός πρωτευόντων μεταλλάξεων PI ¹	1,0 (εύρος 0-2)	1,0 (εύρος 0-2)	
Αριθμός προηγούμενων NRTIs που ελήφθησαν [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
≥ 4			
<i>Αποτελέσματα^a</i>			
Μέση τιμή HIV-1 RNA AAUCMB στο πλάσμα (log ₁₀ αντίγραφα/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^β (–0,250, 0,335) ^γ
HIV-1 RNA στο πλάσμα κάτω από 400 αντίγραφα/ml (%)	66	70	6 (–21, 9) ^γ

^a Intent To Treat Πληθυσμός: Ανάλυση παρατήρησης

^β Μέση κατανεμημένη διαφορά

^γ 95% διάστημα εμπιστοσύνης

¹ Πρωτεύουσες μεταλλάξεις όπως ορίστηκαν από το IAS USA τη στιγμή της αρχικής ανάλυσης, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Παιδιά που είχαν προηγουμένως λάβει εντατική θεραπεία, μη ενισχυμένο Agenerase

Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας του μη ενισχυμένου Agenerase βασίστηκε σε δύο μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που περιελάμβαναν 288 παιδιά με λοίμωξη από τον ιό HIV, ηλικίας 2 έως 18 ετών, 152 από τα οποία είχαν προηγουμένως λάβει αναστολέα πρωτεάσης. Οι δοκιμές αξιολόγησαν το πόσιμο διάλυμα και τα καψάκια Agenerase σε δόσεις 15 mg/kg τρεις φορές την ημέρα, 20 mg/kg τρεις φορές την ημέρα, 20 mg/kg δύο φορές την ημέρα και 22,5 mg/kg δύο φορές την ημέρα, αν και η πλειονότητα έλαβε 20 mg/kg δύο φορές την ημέρα. Τα παιδιά που ήταν τουλάχιστον 13 ετών και βάρους τουλάχιστον 50 kg έλαβαν 1200 mg Agenerase δύο φορές την ημέρα. Δεν συγχωρηγήθηκε χαμηλή δόση ριτοναβίρης και η πλειονότητα των ατόμων που προηγουμένως είχαν λάβει αναστολέα πρωτεάσης, είχαν προηγούμενη έκθεση σε τουλάχιστον ένα (78 %) ή δύο (42 %) από τους NRTIs που συγχωρηγήθηκαν με το Agenerase. Την 48^η Εβδομάδα, περίπου 25 % εκείνων που συμμετείχαν είχαν HIV-1 RNA στο πλάσμα < 10.000 αντίγραφα/ml και 9 % < 400 αντίγραφα/ml, με μέση μεταβολή από την αρχική τιμή, ως προς τα κύτταρα CD4+, 26 κύτταρα/mm³ (n=74).

Βάση αυτών των στοιχείων, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το αναμενόμενο όφελος του μη ενισχυμένου Agenerase, όταν βελτιστοποιείται η θεραπεία για παιδιά που έχουν προηγουμένως λάβει αναστολέα πρωτεάσης.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του ενισχυμένου Agenerase στα παιδιά.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Η αμπρεναβίρη απορροφάται άμεσα και ικανοποιητικά μετά την από του στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι άγνωστη, λόγω έλλειψης μιας αποδεχτής φαρμακευτικής μορφής για ενδοφλέβια χορήγηση στον άνθρωπο. Περίπου 90 % μίας από του στόματος χορηγούμενης δόσεως ραδιοσημασμένης αμπρεναβίρης ανακτήθηκε από τα ούρα και τα κόπρανα, κυρίως σαν μεταβολίτες της αμπρεναβίρης. Μετά την από του στόματος χορήγηση, ο μέσος χρόνος (t_{max}) για τις ανώτατες πυκνότητες της αμπρεναβίρης στον ορό είναι μεταξύ 1-2 ώρες για το καψάκιο και περίπου 0,5 έως 1 ώρα για το πόσιμο διάλυμα. Παρατηρείται μία δεύτερη κορυφή μετά 10 έως 12 ώρες και μπορεί να αντιπροσωπεύει είτε βραδεία απορρόφηση είτε εντεροηπατική κυκλοφορία.

Σε θεραπευτικές δοσολογίες (1200 mg δύο φορές ημερησίως), η μέση μέγιστη τιμή της συγκέντρωσης ($C_{max,ss}$) σε σταθεροποιημένη κατάσταση των καψακίων αμπρεναβίρης είναι 5,36 μg/ml (0,92-9,81) και η ελάχιστη ($C_{min,ss}$) σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 0,28 μg/ml (0,12-0,51). Η μέση τιμή της AUC για ένα δοσολογικό διάστημα 12 ωρών είναι 18,46 μg.h/ml (3,02 έως 32,95). Τα καψάκια των 50 mg και των 150 mg απεδείχθη ότι είναι βιοϊσοδύναμα. Η βιοδιαθεσιμότητα του πόσιμου διαλύματος σε ισοδύναμες δόσεις, είναι χαμηλότερη από αυτή των καψακίων με την AUC και τη C_{max} περίπου 14 % και 19 % χαμηλότερες, αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η AUC και C_{min} της αμπρεναβίρης αυξήθηκαν κατά 64% και 508% αντίστοιχα και η C_{max} μειώθηκε κατά 30% όταν συγχωρηγήθηκε ριτοναβίρη (100 mg δύο φορές την ημέρα) με αμπρεναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) συγκριτικά με τις τιμές που επιτεύχθηκαν μετά από δόσεις αμπρεναβίρης 1200 mg δύο φορές την ημέρα.

Ενώ η χορήγηση του αμπρεναβίρη μαζί με τροφή έχει σαν αποτέλεσμα 25 % μείωση της AUC, δεν είχε καμία δράση στη συγκέντρωση της αμπρεναβίρης 12 ώρες μετά τη χορήγηση (C_{12}). Επομένως αν και η τροφή επιδρά στο μέγεθος και το ρυθμό απορρόφησης, η συγκέντρωση ($C_{min,ss}$) δεν επηρεάστηκε με τη λήψη τροφής.

Κατανομή: Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι περίπου 430 λίτρα (6 l/kg-υποθέτοντας ότι το σωματικό βάρος είναι 70 kg), υποδεικνύοντας μεγάλο όγκο κατανομής με διείσδυση της αμπρεναβίρης ελεύθερα μέσα στους ιστούς, πέρα από τη συστηματική κυκλοφορία. Η συγκέντρωση της αμπρεναβίρης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι μικρότερη από 1 % της συγκέντρωσης στο πλάσμα.

Σε *in vitro* μελέτες η πρωτεϊνική σύνδεση της αμπρεναβίρης είναι περίπου 90 %. Η αμπρεναβίρη κυρίως συνδέεται με το άλφα. 1-οξύ της γλυκοπρωτεΐνης (AAG), αλλά και με τη λευκοματίνη.

Απεδείχθη ότι οι συγκεντρώσεις του AAG μειώνονται κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας. Αυτή η αλλαγή θα μειώσει τη συνολική συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο πλάσμα, εν τούτοις το ποσό της αδέσμευτης αμπρεναβίρης, η οποία είναι το δραστικό μέρος, μάλλον δεν θα αλλάξει. Ενώ η απόλυτη τιμή της συγκέντρωσης της ελεύθερης δραστικής ουσίας παραμένει σταθερή, το ποσοστό μεταβάλλεται σε αναλογία με την συνολική συγκέντρωση. Μετά την αποκατάσταση φαρμακοκινητικής ισορροπίας θα κυμαίνεται μεταξύ $C_{\max,ss}$ και $C_{\min,ss}$ για το διάστημα μετά την χορήγηση. Αυτό οδηγεί σε μεταβολές του φαινομενικού όγκου κατανομής για την συνολική ποσότητα της δραστικής ουσίας, αλλά ο όγκος κατανομής της ελεύθερης δραστικής ουσίας δεν μεταβάλλεται.

Γενικώς δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις από εκτόπιση της πρωτεϊνικής δέσμευσης με φάρμακα που δεσμεύονται κυρίως με το AAG. Γι' αυτό, είναι πολύ απίθανο να συμβούν αλληλεπιδράσεις με την αμπρεναβίρη λόγω εκτόπισης της πρωτεϊνικής δέσμευσης.

Μεταβολισμός: Η αμπρεναβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, ενώ λιγότερο από 3 % απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Η κύρια οδός μεταβολισμού είναι μέσω του ενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Η αμπρεναβίρη είναι υποστρώμα του CYP3A4 και το αναστέλλει. Γι' αυτό φάρμακα που επάγουν, αναστέλλουν ή είναι υποστρώματα του CYP3A4, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με το Agenerase (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Αποβολή: Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμπρεναβίρης έχει εύρος μεταξύ 7,1 έως 10,6 ώρες. . Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμπρεναβίρης στο πλάσμα αυξάνεται όταν τα καψάκια Agenerase συγχωτηγούνται με ριτοναβίρη. Μετά από πολλαπλές δόσεις από του στόματος αμπρεναβίρης (1200 mg δύο φορές την ημέρα), δεν υπάρχει σημαντική συσσώρευση της δραστικής ουσίας. Η κύρια οδός αποβολής της αμπρεναβίρης γίνεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού, με λιγότερο από 3 % να απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Οι μεταβολίτες και η αναλλοίωτη αμπρεναβίρη αποτελούν περίπου το 14 % της χορηγηθείσας δόσης της αμπρεναβίρης στα ούρα και περίπου το 75 % στα κόπρανα.

Ειδικοί πληθυσμοί:

Παιδιά: Η φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης σε παιδιά (4 ετών και άνω) είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων. Δόσεις των 20 mg/kg δύο φορές την ημέρα και 15 mg/kg τρεις φορές την ημέρα του Agenerase καψάκια, παρέχουν παρόμοιες ημερήσιες εκθέσεις αμπρεναβίρης στο πλάσμα με εκείνες που επιτεύχθηκαν με 1200 mg δύο φορές την ημέρα σε ενήλικες. Η μορφή του πόσιμου διαλύματος αμπρεναβίρης έχει 14 % μικρότερη βιοδιαθεσιμότητα από ότι η μορφή των καψακίων. Επομένως το Agenerase πόσιμο διάλυμα δεν είναι εναλλακτικό σε μία βάση χιλιοστόγραμμα προς χιλιοστόγραμμα.

Ηλικιωμένοι: Η φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν έχουν γίνει ειδικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Λιγότερο από 3 % της θεραπευτικής δόσης της αμπρεναβίρης απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Η επίδραση της νεφρικής ανεπάρκειας στην αποβολή της αμπρεναβίρης θα πρέπει να είναι ελάχιστη, γι' αυτό δεν θεωρείται απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας κατά την έναρξη της θεραπείας. Η νεφρική απέκκριση της ριτοναβίρης είναι επίσης αμελητέα, επομένως η επίπτωση της νεφρικής ανεπάρκειας στην αποβολή της αμπρεναβίρης και της ριτοναβίρης θα πρέπει να είναι ελάχιστη.

Ηπατική ανεπάρκεια: Η φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης αλλάζει σημαντικά σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Η AUC αυξάνει σχεδόν τρεις φορές σε ασθενείς με μέτρια ανεπάρκεια και τέσσερις φορές σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Η κάθαρση επίσης, μειώθηκε με τρόπο αντίστοιχο με τη μείωση της AUC. Γι' αυτό η δόση θα πρέπει να μειωθεί σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2). Αυτά τα δοσολογικά σχήματα θα δώσουν επίπεδα αμπρεναβίρης στο πλάσμα συγκρίσιμα με αυτά που επιτυγχάνονται σε υγιή άτομα που έλαβαν δόση 1200 mg δύο φορές την ημέρα χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση ριτοναβίρης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε παρατεταμένες μελέτες καρκινογένεσης με την αμπρεναβίρη σε αρουραίους και ποντίκια, υπήρχαν καλοήγη ηπατοκυτταρικά αδενώματα σε αρρένες σε επίπεδα έκθεσης ισοδύναμα με 2.0-φορές (ποντίκια) ή 3.8-φορές (αρουραίοι) αυτών σε ανθρώπους χορηγούμενα 1200 mg μόνο αμπρεναβίρης δύο φορές την ημέρα. Σε αρρένα ποντίκια η μεταβολή των ηπατοκυτταρικών εστιών παρατηρήθηκε σε δόσεις τουλάχιστον 2.0 φορές της ανθρώπινης θεραπευτικής έκθεσης.

Αυξημένη συχνότητα ηπατοκυτταρικού καρκινώματος παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες αρρένων ποντικών που έλαβαν αμπρεναβίρη. Πάντως η αύξηση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την ομάδα ελέγχου αρρένων ποντικών με τις κατάλληλες δοκιμασίες. Ο μηχανισμός για το ηπατοκυτταρικό αδένωμα και το καρκίνωμα που βρέθηκε σε αυτές τις μελέτες δεν αποσαφηνίστηκε και η σημασία αυτών των παρατηρηθέντων επιδράσεων για τους ανθρώπους είναι αβέβαιη. Πάντως υπάρχει μικρή ένδειξη από τα στοιχεία έκθεσης σε ανθρώπους, τόσο από κλινικές μελέτες όσο και από στοιχεία μετά τη κυκλοφορία του φαρμάκου, που να υποστηρίζουν ότι αυτά τα ευρήματα είναι κλινικά σημαντικά.

Η αμπρεναβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνο ή γονιδιοτοξικό σε μεγάλο αριθμό *in vivo* και *in vitro* γενετικών προσδιορισμών τοξικότητας, που περιελάμβαναν τις βακτηριδιακές αναστροφές μεταλλάξεις (Ames), τα λεμφώματα στα ποντίκια, τον μικροπυρήνα αρουραίων και τις χρωμοσωμικές ατυπίες σε λεμφοκύτταρα ανθρώπου.

Σε τοξικολογικές μελέτες επί ενήλικων πειραματοζώων, τα ευρήματα με κλινική σημασία αφορούσαν κυρίως ηπατικές και γαστρεντερικές διαταραχές. Η ηπατοτοξικότητα εκδηλώθηκε με άνοδο των ηπατικών ενζύμων και του ηπατικού βάρους και μικροσκοπικές αλλοιώσεις, συμπεριλαμβανομένης και της ηπατοκυτταρικής νέκρωσης. Υπάρχει δυνατότητα παρακολούθησης και εντοπισμού των φαινομένων αυτών στην κλινική πράξη, με προσδιορισμό της ALT, της AST και της αλκαλικής φωσφατάσης. Ωστόσο, μεταξύ των ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκε σημαντική ηπατοτοξικότητα, είτε κατά την διάρκεια χορήγησης του Agenerase είτε μετά την διακοπή του.

Η αμπρεναβίρη δεν επηρεάζει την γονιμότητα. Αν και στις μελέτες επί πειραματοζώων δεν παρατηρήθηκε τοπική τοξικότητα ή ευαισθητοποίηση, διαπιστώθηκε ότι στα κουνέλια το φάρμακο προκαλεί ήπιο οφθαλμικό ερεθισμό.

Οι μελέτες τοξικότητας σε νεαρά πειραματοζώα, στα οποία το φάρμακο χορηγήθηκε από ηλικία τεσσάρων ημερών, έδειξαν υψηλή θνητότητα τόσο στους μάρτυρες όσο και στα ζώα που εκτέθηκαν στην αμπρεναβίρη. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι στα νεαρά ζώα λείπουν οι πλήρως ανεπτυγμένες μεταβολικές οδοί που επιτρέπουν την αποβολή της αμπρεναβίρης ή ορισμένων κρίσιμων συστατικών του σκευάσματος (π.χ προπυλενική γλυκόλη, PEG 400). Πάντως η πιθανότητα αναφυλακτικής αντίδρασης στην PEG 400 δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Στα πλαίσια κλινικών μελετών, η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αμπρεναβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί σε παιδιά κάτω των 4 ετών.

Με χορήγηση σε αρουραίους και κουνέλια κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν προέκυψε επίδραση στην πρώιμη ή όψιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Ωστόσο, με συστηματική έκθεση σημαντικά κατώτερη (κουνέλια) ή όχι σημαντικά ανώτερη (αρουραίοι) σε σχέση με την αναμενόμενη στον άνθρωπο με θεραπευτική χρήση, παρατηρήθηκαν περιορισμένες μεταβολές, όπως επιμήκυνση του θύμου και μικρές αλλοιώσεις του σκελετού, φαινόμενα που υποδηλώνουν καθυστέρηση της ανάπτυξης. Και στα δύο είδη, διαπιστώθηκε μία δόσοεξαρτώμενη αύξηση στο βάρος του πλακούντα, πράγμα που ενδέχεται να αποτελεί ένδειξη επίδρασης στην πλακουντιακή λειτουργία. Είναι συνεπώς σκόπιμο οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που λαμβάνουν Agenerase να εφαρμόζουν αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους (π.χ μηχανικές).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κέλυφος καψακίου: ζελατίνη, γλυκερόλη, d- σορβιτόλη (E420) και διάλυμα σορβιτανών, διοξείδιο του τιτανίου και κόκκινη χρωστική.

Περιεχόμενο καψακίου: d-α-τοκοφερολική-πολυαιθυλενική γλυκόλη 1000 (TPGS), macrogol 400, (PEG 400), προπυλενική γλυκόλη.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30° C.

Διατηρείται τον περιέκτη καλά κλεισμένο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Μία ή δύο λευκές φιάλες από υψηλής πυκνότητας πολυεθυλένιο (HDPE) που περιέχουν 240 καψάκια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 ONN
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Οκτωβρίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Νοεμβρίου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Agenerase 15 mg/ml Πόσιμο Διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το πόσιμο διάλυμα Agenerase περιέχει 15 mg/ml αμπρεναβίρης.

Έκδοχα:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχωντα βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Το πόσιμο διάλυμα είναι διαυγές, ωχροκίτρινο έως κίτρινο, με γεύση σταφυλιού και μέντας.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Agenerase πόσιμο διάλυμα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων και παιδιών πάνω από 4 ετών που έχουν ξαναλάβει αναστολέα πρωτεάσης (PI), με λοίμωξη από τον Ανθρώπινο Ιό της Ανοσοανεπάρκειας Τύπος 1 (HIV-1). Η επιλογή της αμπρεναβίρης πρέπει να βασίζεται σε ατομικά στοιχεία ελέγχου αντίστασης του ιού και ιστορικού θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το όφελος του πόσιμου διαλύματος Agenerase ενισχυμένου με ριτοναβίρη δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως λάβει αναστολέα πρωτεάσης ή σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως αναστολέα πρωτεάσης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να συνταγογραφείται από έμπειρους ιατρούς στην αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης.

Η σημασία της συμμόρφωσης με την συνιστώμενη δοσολογία πρέπει να υπογραμμίζεται σε όλους τους ασθενείς.

Το Agenerase πόσιμο διάλυμα χορηγείται από του στόματος και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Το Agenerase διατίθεται επίσης και ως καψάκια. Συγκριτικά με τα καψάκια όμως, η βιοδιαθεσιμότητα της αμπρεναβίρης στο πόσιμο διάλυμα είναι κατά 14% χαμηλότερη. Συνεπώς, τα δύο σκευάσματα (καψάκια και πόσιμο διάλυμα) δεν είναι απολύτως ισοδύναμα σε μία βάση χλυστογράμμο προς χλυστογράμμο (βλέπε παράγραφο 5.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να διακόπτουν το Agenerase πόσιμο διάλυμα από τη στιγμή που είναι σε θέση να καταπιούν τα καψάκια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιά 4 ετών και άνω που δεν μπορούν να καταπιούν Agenerase καψάκια: Η συνιστώμενη δόση του πόσιμου διαλύματος Agenerase είναι 17 mg (1,1 ml)/kg βάρους τρεις φορές την ημέρα, σε συνδυασμό

με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες, με μέγιστη συνολική ημερήσια δόση 2800 mg (βλέπε παράγραφο 5.1).

Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ Agenerase και χαμηλών δόσεων ριτοναβίρης ή άλλων αναστολέων πρωτεάσης δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί σε παιδιά. Επιπλέον καθώς δεν είναι δυνατόν να γίνει σύσταση δοσολογίας σχετικά με τη ταυτόχρονη χρήση πόσιμου διαλύματος Agenerase και χαμηλής δόσης ριτοναβίρης, η χρήση του συνδυασμού πρέπει να αποφεύγεται σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών.

Παιδιά μικρότερα των 4 ετών: Το πόσιμο διάλυμα Agenerase αντενδείκνυται σε παιδιά κάτω των 4 ετών (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.3).

Ηλικιωμένοι: Η φαρμακοκινητική, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αμπρεναβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική ανεπάρκεια: Αν και δεν θεωρείται απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης για την αμπρεναβίρη, το πόσιμο διάλυμα Agenerase αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ηπατική ανεπάρκεια: Το πόσιμο διάλυμα Agenerase αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή πλήρη έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.3) (για συνταγογραφικές πληροφορίες βλέπε Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Agenerase καψάκια).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα συστατικά.

Λόγω του δυνητικού κινδύνου τοξικότητας από τη μεγάλη ποσότητα του εκδόχου προπυλενική γλυκόλη, το πόσιμο διάλυμα Agenerase αντενδείκνυται σε βρέφη και παιδιά κάτω των 4 ετών, έγκυες γυναίκες, ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή πλήρη έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας και ασθενείς με πλήρη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Το πόσιμο διάλυμα Agenerase αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς που κάνουν θεραπεία με δισουλφιράμη ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τον μεταβολισμό αλκοόλης (π.χ μετρονιδαζόλη) και παρασκευάσματα που περιέχουν αλκοόλη (π.χ πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης) ή επιπρόσθετη προπυλενική γλυκόλη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Το Agenerase δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα περιορισμένου θεραπευτικού εύρους, τα οποία αποτελούν υποστρώματα του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4). Η ταυτόχρονη χορήγηση ενδέχεται να οδηγήσει σε ανταγωνιστική αναστολή του μεταβολισμού των συγκεκριμένων φαρμάκων και να εκθέσει σε κίνδυνο σοβαρών ή και θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως καρδιακές αρρυθμίες (π.χ αμιοδαρόνη, βεπριδίνη, κινιδίνη, τερφεναδίνη, αστέμιζόλη, σισαπρίδη, πιμοζίδη), αναπνευστική καταστολή και / ή παρατεταμένη καταστολή (π.χ. από του στόματος χορηγούμενη τριαζολάμη και από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη (για προσοχή στην παρεντερική χορήγηση μιδαζολάμης, βλέπε παράγραφο 4.5)) ή περιφερικός αγγειόσπασμος ή ισχαιμία και ισχαιμία άλλων ιστών περιλαμβανομένης της εγκεφαλικής ή ισχαιμίας του μυοκαρδίου (π.χ παράγωγα εργοταμίνης).

Ο συνδυασμός ριφαμπικίνης και Agenerase με ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν Βότανο του Αγίου Ιωάννη (*Hypericum perforatum*) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν λαμβάνεται αμπρεναβίρη λόγω του κινδύνου μειωμένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα και μειωμένης κλινικής δράσης της αμπρεναβίρης (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Στους ασθενείς θα πρέπει να εξηγείται σαφώς ότι το Agenerase, όπως και οποιοδήποτε άλλο διαθέσιμο αντιρετροϊκό φάρμακο, δεν είναι σε θέση να θεραπεύσει την λοίμωξη από τον HIV και ότι εξακολουθούν να διατρέχουν τον κίνδυνο των ευκαιριακών λοιμώξεων και των άλλων επιπλοκών της νόσου. Επιπλέον, δεν έχει αποδειχθεί ότι τα διαθέσιμα αντιρετροϊκά, συμπεριλαμβανομένου και του Agenerase, περιορίζουν τον κίνδυνο μετάδοσης του HIV, μέσω σεξουαλικής επαφής ή μολυσμένου αίματος. Συνεπώς, θα πρέπει να εξακολουθήσουν να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

Με βάση τα τρέχοντα φαρμακοδυναμικά δεδομένα, την αμπρεναβίρη πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με τουλάχιστον δύο ακόμη αντιρετροϊκά. Η μονοθεραπεία με αμπρεναβίρη οδηγεί σε ταχεία εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών του ιού (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ηπατική νόσος: Καθώς η κύρια οδός μεταβολισμού της αμπρεναβίρης και του εκδόχου προπυλενική γλυκόλη είναι μέσω του ήπατος, το Agenerase πόσιμο διάλυμα αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή πλήρη έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. (βλέπε παράγραφο 4.3).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Agenerase πόσιμο διάλυμα και ιδιαίτερα αυτοί με νεφρική ανεπάρκεια, ή αυτοί με μειωμένη ικανότητα να μεταβολίσουν την προπυλενική γλυκόλη (π.χ. Ασιατικής καταγωγής), πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες δυνητικά σχετιζόμενες με την υψηλή περιεκτικότητα σε προπυλενική γλυκόλη (550 mg/ml), όπως σπασμοί, λήθαργος, ταχυκαρδία, υπερόσμωση, γαλακτική οξέωση, νεφρική τοξικότητα, αιμόλυση. Για ασθενείς με πλήρη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, ηπατική ανεπάρκεια, ή πλήρη έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, παιδιά και έγκυες γυναίκες (βλέπε παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση Agenerase πόσιμο διάλυμα με δισουλφιράμη ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν το μεταβολισμό της αλκοόλης (π.χ. μετρονιδαζόλη), ή σκευάσματα που περιέχουν αλκοόλη (π.χ. ριτοναβίρη πόσιμο διάλυμα), ή επιπρόσθετη προπυλενική γλυκόλη αντενδείκνυται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Φαρμακευτικά προϊόντα - αλληλεπιδράσεις

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση του Agenerase/ριτοναβίρης και της φλουτικαζόνης ή άλλων γλυκοκορτικοειδών τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4, εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί έναντι του κινδύνου εμφάνισης συστηματικών εκδηλώσεων από τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Οι αναστολείς HMG-CoA αναγωγάσης λαβοστατίνη και σιμβαστατίνη είναι εξαιρετικά εξαρτώμενοι από το CYP3A4 για μεταβολισμό, επομένως η συγχορήγηση Agenerase με σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη δεν ενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας, περιλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης. Χρειάζεται επίσης προσοχή εάν το Agenerase χρησιμοποιείται μαζί με ατορβαστατίνη, η οποία μεταβολίζεται σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4. Σε αυτή την περίπτωση, πρέπει να εξετασθεί η χορήγηση μειωμένης δόσης ατορβαστατίνης. Εάν ενδείκνυται θεραπεία με αναστολέα HMG-CoA αναγωγάσης, συνιστώνται η πραβαστατίνη ή η φλουβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι σε θέση να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες επικίνδυνες για την ζωή, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και η βαρφαρίνη (μέσω του προσδιορισμού του INR), υπάρχουν μέθοδοι προσδιορισμού συγκεντρώσεων, πράγμα που ελαχιστοποιεί τα πιθανά προβλήματα ασφάλειας στην περίπτωση της ταυτόχρονης χορήγησης.

Η χρήση του Agenerase μαζί με αλοφαντρίνη ή λιδοκαΐνη (για συστηματική χορήγηση) δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Το Agenerase μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό λόγω των μειωμένων συγκεντρώσεων αμπρεναβίρης στο πλάσμα, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αυτά τα φάρμακα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων για ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, ραπαμυκίνη) όταν συγχωρηγούνται με το Agenerase (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται προσοχή όταν το Agenerase χρησιμοποιείται μαζί με PDE5 αναστολείς (π.χ. σιλδεναφίλη και βαρδεναφίλη) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται προσοχή όταν το Agenerase χρησιμοποιείται μαζί με δελαβιρδίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται μείωση της δοσολογίας της ριφαμπουτίνης, σε ποσοστό τουλάχιστον 50 %, όταν χορηγείται με το Agenerase. Όταν συγχωρηγείται η ριτοναβίρη μπορεί να είναι απαραίτητη περαιτέρω μείωση (βλέπε παράγραφο 4.5).

Λόγω του ενδεχόμενου μεταβολικών αλληλεπιδράσεων με την αμπρεναβίρη, η αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μεταβληθεί, αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για να προβλεφθεί η φύση αυτών των αλληλεπιδράσεων. Συνεπώς, οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης είναι σκόπιμο να εφαρμόζουν αξιόπιστες εναλλακτικές μεθόδους αντισύλληψης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχωρήγηση αμπρεναβίρης με μεθαδόνη οδηγεί σε μείωση των συγκεντρώσεων μεθαδόνης. Επομένως όταν η μεθαδόνη συγχωρηγείται με αμπρεναβίρη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σύνδρομο στέρησης οπιοειδών, ιδιαίτερα εάν χορηγείται παράλληλα χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Επί του παρόντος δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις σχετικά με την ρύθμιση της δόσης της αμπρεναβίρη όταν την αμπρεναβίρη συγχωρηγείται με μεθαδόνη.

Το Agenerase πόσιμο διάλυμα (46 IU/ml) περιέχει βιταμίνη E, γι' αυτό δεν συνιστάται επιπροσθέτως συμπλήρωμα βιταμίνης E.

Το Agenerase πόσιμο διάλυμα περιέχει 1mg κάλιο ανά ml. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν συνταγογραφείται σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή σε ασθενείς με ελεγχόμενη δίαιτα καλίου.

Το Agenerase πόσιμο διάλυμα περιέχει 4mg νάτριο ανά ml. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν συνταγογραφείται σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή σε ασθενείς με ελεγχόμενη δίαιτα νατρίου.

Εξάνθημα / δερματικές αντιδράσεις

Οι περισσότεροι ασθενείς με ήπιο ή μέτριο εξάνθημα δεν χρειάζεται να διακόψουν το Agenerase. Τα κατάλληλα αντιϊσταμινικά (π.χ διϋδροχλωρική κετριζίνη) μπορούν να μειώσουν τον κνησμό και να επιταχύνουν την αποδρομή του εξανθήματος. Οριστική διακοπή του Agenerase επιβάλλεται εφόσον το εξάνθημα συνοδεύεται από συστηματικά συμπτώματα ή συστηματικές αλλεργικές εκδηλώσεις ή συμμετοχή των βλεννογόνων (βλέπε παράγραφο 4.8).

Υπεργλυκαιμία

Σε ασθενείς που έλαβαν αντιρετροϊκή θεραπεία συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων πρωτεάσης, έχουν αναφερθεί εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη, υπεργλυκαιμία ή εξάρσεις ήδη υπάρχοντος σακχαρώδους διαβήτη. Σε ορισμένους από αυτούς η υπεργλυκαιμία ήταν σοβαρή και σε ορισμένες περιπτώσεις συνοδευόταν από κετοοξέωση. Η ιατρική κατάσταση πολλών ασθενών ήταν πολύπλοκη και για ορισμένους απαιτήθηκε θεραπεία με παράγοντες οι οποίοι συνδέονται με την πρόκληση σακχαρώδους διαβήτη ή υπεργλυκαιμίας. Ο έλεγχος της γλυκόζης αίματος θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη της θεραπείας με Agenerase, καθώς και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Λιποδυστροφία

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία έχει συσχετισθεί με την ανακατανομή του λίπους σώματος (λιποδυστροφία) σε ασθενείς με HIV. Τα μακροχρόνια αποτελέσματα αυτών των καταστάσεων είναι προς το παρόν άγνωστα. Η γνώση του μηχανισμού δράσης δεν είναι ολοκληρωμένη. Η σύνδεση μεταξύ σπλαχνικής λιπομάτωσης και αναστολέων πρωτεάσης (PIs) και λιποατροφίας και νουκλεοσιδικών αναλόγων αναστολέων αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) είναι υποθετική. Ένας αυξημένος κίνδυνος λιποδυστροφίας έχει συσχετισθεί με ατομικούς παράγοντες όπως ηλικία και με παράγοντες που έχουν σχέση με φάρμακα όπως μεγαλύτερη διάρκεια αντιρετροϊκής θεραπείας και συνοδές μεταβολικές διαταραχές. Η κλινική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει εκτίμηση των φυσικών σημείων της ανακατανομής λίπους.

Αύξηση λιπιδίων

Η θεραπεία με αμπρεναβίρη είχε ως αποτέλεσμα αύξηση στη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης. Έλεγχος τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη της θεραπείας με Agenerase, καθώς και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι λιπιδαιμικές διαταραχές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως αρμόζει κλινικά.

Αιμοφιλικόι ασθενείς

Υπάρχουν αναφορές αυξημένης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων των αυτογενών αιματομάτων του δέρματος και των αιμάθρων, σε αιμοφιλικούς ασθενείς τύπου A και B που τους χορηγήθηκαν αναστολείς πρωτεάσης. Σε ορισμένους ασθενείς χορηγήθηκε επιπροσθέτως παράγοντας VIII. Σε περισσότερες από τις μισές αναφερθείσες περιπτώσεις, η θεραπεία με αναστολείς πρωτεάσης συνεχίστηκε ή επαναχορηγήθηκε αν είχε διακοπεί. Η αιτιολογική συσχέτιση έχει γίνει, εντούτοις ο μηχανισμός δράσης δεν έχει αποσαφηνισθεί. Οι αιμοφιλικόι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγίας.

Σύνδρομο Επανεργοποίησης του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis carinii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται.

Οστεονέκρωση:

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολύπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η αμπρεναβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ από το CYP3A4. Γι' αυτό, φάρμακα τα οποία είτε μοιράζονται αυτή τη μεταβολική οδό είτε τροποποιούν τη δραστηριότητα του CYP3A4, μπορεί να αλλάξουν τη φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης. Με παρόμοιο τρόπο, η αμπρεναβίρη μπορεί επίσης να αλλάξει τη φαρμακοκινητική των άλλων φαρμάκων που μοιράζονται αυτή τη μεταβολική οδό.

Συνδυασμοί που αντενδείκνυνται (βλέπε παράγραφο 4.3)

Υποστρώματα του CYP3A4 με μικρό θεραπευτικό δείκτη

Το Agenerase δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με φάρμακα με μικρό θεραπευτικό εύρος που περιέχουν δραστικές ουσίες οι οποίες είναι υποστρώματα του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4). Η συγχορήγηση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ανταγωνιστική αναστολή του μεταβολισμού αυτών των δραστικών ουσιών, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα τους στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ή επικίνδυνες για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες όπως καρδιακή αρρυθμία (π.χ αμιοδαρόνη, αστεμιζόλη, βεπριδίλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη, κινιδίνη, τερφεναδίνη) ή περιφερικό αγγειόσπασμο ή ισχαιμία (π.χ εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη).

Ριφαμπικίνη:

Η ριφαμπικίνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και έχει δείχθει ότι προκαλεί μείωση της AUC της αμπρεναβίρης κατά 82%, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη αντοχής. Κατά τη διάρκεια προσπαθειών να ξεπεραστεί η μειωμένη έκθεση με την αύξηση της δόσης άλλων αναστολέων πρωτεάσης με ριτοναβίρη, παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα ηπατικών αντιδράσεων. Ο συνδυασμός ριφαμπικίνης και Agenerase με ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Βότανο του Αγίου Ιωάννη:

Τα επίπεδα αμπρεναβίρης στον ορό μπορεί να μειωθούν από την ταυτόχρονη λήψη του φυτικού παρασκευάσματος Βότανο του Αγίου Ιωάννη (*Hypericum perforatum*). Αυτό συμβαίνει λόγω της επαγωγής των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο από το Βότανο του Αγίου Ιωάννη. Φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν Βότανο του Αγίου Ιωάννη δεν πρέπει επομένως να συγχωρηγούνται με το Agenerase. Εάν ο ασθενής λαμβάνει ήδη Βότανο του Αγίου Ιωάννη, ελέγξτε την αμπρεναβίρη και αν είναι δυνατόν τα επίπεδα του ιού και διακόψτε τη λήψη του Βοτάνου του Αγίου Ιωάννη. Τα επίπεδα αμπρεναβίρης μπορεί να αυξηθούν με τη διακοπή του Βοτάνου του Αγίου Ιωάννη. Η δόση της αμπρεναβίρης μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση. Η επαγωγική δράση μπορεί να διαρκέσει για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Βότανο του Αγίου Ιωάννη.

- Άλλοι συνδυασμοί

Τα ακόλουθα δεδομένα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων έχουν ληφθεί από ενήλικες .

Αντιρετροϊκοί παράγοντες

- **Αναστολείς πρωτεάσης. (PIs):**

Ινδιναβίρη: Η AUC, η C_{min} και η C_{max} της ινδιναβίρης μειώθηκαν κατά 38 %, 27 % και 22 % αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με αμπρεναβίρη. Η κλινική σημασία αυτών των αλλαγών είναι άγνωστη. Η AUC, η C_{min} και η C_{max} για την αμπρεναβίρη αυξήθηκαν κατά 33 %, 25 % και 18 % αντίστοιχα. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης ινδιναβίρης και αμπρεναβίρης δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για κανένα από τα δύο φάρμακα.

Σακίναβίρη: Η AUC, η C_{min} και η C_{max} ελαττώνονται κατά 19 % και 48 % και αυξάνεται κατά 21 % αντίστοιχα, όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με αμπρεναβίρη. Η κλινική σημασία αυτών των αλλαγών είναι άγνωστη. Η AUC, η C_{min} και η C_{max} της αμπρεναβίρης μειώθηκαν κατά 32 %, 14 % και 37 % αντίστοιχα. Όταν οι δύο ουσίες χορηγούνται ταυτόχρονα δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για κανένα από τα δύο φάρμακα.

Νελφίναβιρη: Η AUC, η C_{min} και η C_{max} της νελφίναβιρης αυξάνονται κατά 15 %, 14 % και 12 % αντίστοιχα όταν λαμβάνεται παράλληλα με αμπρεναβίρη. Η C_{max} της αμπρεναβίρης ελαττώθηκε κατά 14 % ενώ η AUC και η C_{min} αυξήθηκαν κατά 9 % και 189 % αντίστοιχα. Η παράλληλη λήψη των δύο ουσιών δεν επιβάλλει προσαρμογή της δοσολογίας για κανένα από τα δύο φάρμακα (βλέπε παρακάτω εφαμβιρένζη).

Ριτοναβίρη: Η AUC και η C_{min} της αμπρεναβίρης αυξάνονται κατά 64% και 508% αντίστοιχα και η C_{max} μειώνεται κατά 30% όταν η ριτοναβίρη (100 mg δύο φορές την ημέρα) συγχωρηγήθηκε με καψάκια αμπρεναβίρης (600 mg δύο φορές την ημέρα) συγκριτικά με τιμές που επιτεύχθηκαν μετά από δόσεις 1200 mg δύο φορές την ημέρα καψακίων αμπρεναβίρης. Σε κλινικές μελέτες δόσεις 600

mg αμπρεναβίρης δύο φορές την ημέρα + 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα έχουν χρησιμοποιηθεί, επιβεβαιώνοντας την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτού του σχήματος.

Το πόσιμο διάλυμα Agenerase και το πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης δεν πρέπει να συγχωρηγούνται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Λοπιναβίρη / ριτοναβίρη (Kaletra): σε μία ανοιχτή φαρμακοκινητική μελέτη σε κατάσταση μη-νηστείας, τα AUC, C_{max} και C_{min} της λοπιναβίρης μειώθηκαν κατά 38%, 28% και 52% αντίστοιχα όταν χορηγήθηκε αμπρεναβίρη (750 mg δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με Kaletra (400 mg λοπιναβίρης + 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα). Στην ίδια μελέτη, τα AUC, C_{max} και C_{min} της αμπρεναβίρης αυξήθηκαν κατά 72%, 12% και 483%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις τιμές μετά από σταθερές δόσεις αμπρεναβίρης (1200 mg δύο φορές την ημέρα).

Οι C_{min} τιμές της αμπρεναβίρης στο πλάσμα που επιτυγχάνονται με το συνδυασμό αμπρεναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με Kaletra (400 mg λοπιναβίρης + 100 mg ριτοναβίρης δύο φορές την ημέρα) είναι περίπου κατά 40-50% χαμηλότερες από ότι όταν χορηγείται αμπρεναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με ριτοναβίρη (100 mg δύο φορές την ημέρα). Η επιπλέον προσθήκη ριτοναβίρης στο σχήμα αμπρεναβίρης και Kaletra αυξάνει τις C_{min} τιμές της λοπιναβίρης, αλλά όχι τις C_{min} τιμές της αμπρεναβίρης. Δεν είναι δυνατόν να γίνει σύσταση δόσης για τη συγχωρήγηση αμπρεναβίρης και Kaletra, αλλά συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του συνδυασμού είναι άγνωστη.

- **Ανάλογα νουκλεοσιδίων με δράση αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs):**

Ζιδοβουδίνη: Η AUC και η C_{max} της ζιδοβουδίνης αυξάνονται κατά 31 % και 40 % αντίστοιχα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με αμπρεναβίρη. Η AUC και η C_{max} της αμπρεναβίρης δεν μεταβάλλονται. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης των δύο ουσιών δεν απαιτείται δοσολογική προσαρμογή για κανένα από τα δύο φάρμακα.

Λαμβιβουδίνη: Η AUC και η C_{max} της λαμβιβουδίνης και της αμπρεναβίρης ήταν αμετάβλητες όταν τα δύο φάρμακα συγχωρηγήθηκαν. Η ταυτόχρονη χορήγηση των δύο ουσιών δεν επιβάλλει δοσολογική προσαρμογή για κανένα από τα δύο φάρμακα.

Αβακαβίρη: Η AUC, η C_{min} και η C_{max} της αβακαβίρης δεν μεταβάλλονται όταν χορηγείται παράλληλα με αμπρεναβίρη. Η AUC, η C_{min} και η C_{max} της αμπρεναβίρης αυξάνονται κατά 29 % 27 % και 47 % αντίστοιχα. Η δοσολογική προσαρμογή δεν θεωρείται αναγκαία για κανένα από τα δύο φάρμακα.

Διδανοσίνη: Αν και δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακοκινητικές μελέτες σχετικά με την συγχωρήγηση των δύο ουσιών, λόγω του αντιόξινου παράγοντα της διδανοσίνης είναι σκόπιμο τα δύο φάρμακα να λαμβάνονται με διαφορά τουλάχιστον μίας ώρας (βλέπε Αντιόξινα στην συνέχεια).

- **Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs):**

Εφαβιρένζη: Έχει διαπιστωθεί ότι η εφαβιρένζη ελαττώνει την $C_{max,ss}$, την AUC_{ss} και την $C_{min,ss}$ της αμπρεναβίρης κατά 40 % περίπου στους ενήλικες. Όταν η αμπρεναβίρη συνδυάζεται με ριτοναβίρη, η δράση της εφαβιρένζης αντισταθμίζεται από το φαρμακοκινητικό ενισχυτικό αποτέλεσμα της ριτοναβίρης. Επομένως εάν η εφαβιρένζη χρησιμοποιείται σε ενήλικες σε συνδυασμό με αμπρεναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) και ριτοναβίρη (100 mg δύο φορές την ημέρα), δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης.

Επιπλέον, εάν η εφαβιρένζη χορηγείται σε συνδυασμό με αμπρεναβίρη και νελφίναβιρη, δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας για κανένα φάρμακο.

Ο συνδυασμός εφαβιρένζης με αμπρεναβίρη και σακίναβιρη δεν ενδείκνυται καθώς η έκθεση στους δύο αναστολείς πρωτεάσης θα είναι μειωμένη.

Προς το παρόν, δεν είναι δυνατόν να διατυπωθούν συστάσεις σχετικά με την δοσολογία για την περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αμπρεναβίρης, άλλου αναστολέα πρωτεάσης και εφαιβιρένζης σε παιδιά.

Νεβιραπίνη: Η δράση της νεβιραπίνης σε άλλους αναστολείς πρωτεάσης και τα περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η νεβιραπίνη μπορεί να μειώνει της συγκεντρώσεις της αμπρεναβίρης στον ορό.

Δελαβιρδίνη: η AUC, C_{max} και C_{min} της δελαβιρδίνης μειώθηκαν κατά 61 %, 47 % και 88 % αντίστοιχα όταν χορηγήθηκε με αμπρεναβίρη. Η AUC, C_{max} και C_{min} της αμπρεναβίρης αυξήθηκαν κατά 130 %, 40 % και 125 % αντίστοιχα.

Δεν είναι δυνατόν να συσταθεί δοσολογία για την συγχορήγηση αμπρεναβίρης και δελαβιρδίνης. Εάν αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα χρειάζεται προσοχή, καθώς η δελαβιρδίνη μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική λόγω των μειωμένων και δυνητικά υποθεραπευτικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Αντιβιοτικά/Αντιμυκητιακά

Ριφαβουτίνη: Η συγχορήγηση αμπρεναβίρης και ριφαβουτίνης οδηγεί σε αύξηση της AUC της ριφαβουτίνης κατά 193 % και συνακόλουθη επίταση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την ριφαβουτίνη. Η αύξηση της συγκέντρωσης ριφαβουτίνης στο πλάσμα είναι πιθανό να οφείλεται στην αναστολή του μεταβολισμού της ριφαβουτίνης από το CYP3A4 λόγω αμπρεναβίρης. Όπου η συγχορήγηση κρίνεται κλινικά αναγκαία, η δοσολογία της ριφαβουτίνης θα πρέπει να ελαττώνεται τουλάχιστον κατά το ήμισυ αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά στοιχεία.

Κλαριθρομυκίνη: Η AUC και η C_{min} της κλαριθρομυκίνης δεν μεταβάλλονται, ενώ η C_{max} ελαττώνεται κατά 10 % όταν συγχορηγείται με αμπρεναβίρη. Η AUC η C_{min} και η C_{max} της αμπρεναβίρης αυξάνονται κατά 18 %, 39 % και 15 % αντίστοιχα. Στην περίπτωση της παράλληλης χορήγησης των δύο φαρμάκων δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας για κανένα από τα δύο φάρμακα.

Ερυθρομυκίνη: Δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακοκινητικές μελέτες για λήψη αμπρεναβίρης σε συνδυασμό με ερυθρομυκίνη. Ωστόσο, στην περίπτωση αυτή ενδέχεται να παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων πλάσματος και για τα δύο φάρμακα.

Κετοконаζόλη/Ιτρακοναζόλη: Η AUC και η C_{max} της κετοконаζόλης αυξήθηκαν κατά 44 % και 19 % αντίστοιχα, όταν η κετοконаζόλη συγχορήθηκε μαζί μόνο με αμπρεναβίρη. Η AUC της αμπρεναβίρης αυξήθηκε κατά 31 %, ενώ η C_{max} της μειώθηκε κατά 16 %. Οι μεταβολές των συγκεντρώσεων της ιτρακοναζόλης αναμένονται ότι θα παρουσιάσουν αυξητική πορεία και μάλιστα κατά ανάλογο τρόπο με αυτές της κετοконаζόλης. Δεν επιβάλλεται προσαρμογή δοσολογίας για οποιοδήποτε φάρμακο, όταν συγχορηγείται η αμπρεναβίρη σε συνδυασμό είτε με κετοконаζόλη είτε με ιτρακοναζόλη. Η συγχορήγηση φουσαμπρεναβίρης (700 mg δις ημερησίως) και ριτοναβίρης (100 mg δις ημερησίως) μαζί με κετοконаζόλη σε δοσολογία 200 mg εφάπαξ ημερησίως συνοδεύθηκε από αύξηση της C_{max} της κετοконаζόλης κατά 25% και από αύξηση της AUC(0-τ) της κετοконаζόλης σε επίπεδα 2,69 φορές υψηλότερα από τα αντίστοιχα που παρατηρήθηκαν, όταν χορηγήθηκε κετοконаζόλη 200 mg εφάπαξ ημερησίως, χωρίς να συγχορηγηθούν φουσαμπρεναβίρης και ριτοναβίρη. Οι C_{max} , AUC and C_{min} της αμπρεναβίρης παρέμειναν αμετάβλητες. Όταν συγχορηγείται η αμπρεναβίρη με την ριτοναβίρη, δεν συστήνεται η συγχορήγηση υψηλών δόσεων (>200 mg/day) κετοконаζόλης ή ιτρακοναζόλης.

Μετρονιδαζόλη: Το Agenerase πόσιμο διάλυμα αντενδείκνυται σε ασθενείς που κάνουν θεραπεία με μετρονιδαζόλη (βλέπε παράγραφο 4.3).

Άλλες πιθανές αλληλεπιδράσεις

Άλλα φάρμακα που απαριθμούνται στη συνέχεια, συμπεριλαμβανομένων και των υποστρωμάτων, των αναστολέων και των επαγωγέων του συστήματος CYP3A4, ενδέχεται να αλληλεπιδρούν με το Agenerase σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης. Η κλινική σημασία των πιθανών αλληλεπιδράσεων είναι άγνωστη και δεν έχει μελετηθεί. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τοξικές αντιδράσεις που σχετίζονται με αυτά τα φάρμακα όταν συγχωρηγούνται με Agenerase.

Αλκοόλ και αναστολές του μεταβολισμού της αλκοόλης: Το πόσιμο διάλυμα Agenerase περιέχει προπυλενική γλυκόλη (550 mg/ml), η οποία μεταβολίζεται κυρίως από την αφυδρογονάση της αλκοόλης. Ως εκ τούτου, αντενδείκνυται η χορήγηση ταυτόχρονα με δισουλφιράμη ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ελαττώνουν το μεταβολισμό της αλκοόλης (π.χ μετρονιδαζόλη), ή με άλλα σκεύασματα που περιέχουν αλκοόλη (π.χ ριτοναβίρη πόσιμο διάλυμα), ή προπυλενική γλυκόλη (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Αντιόξινα: Με βάση τα δεδομένα σχετικά με άλλους αναστολείς πρωτεάσης, είναι σκόπιμο να μην λαμβάνονται αντιόξινα την ίδια στιγμή με το Agenerase, για το ενδεχόμενο περιορισμού της απορρόφησης του. Η λήψη αντιόξινων θα πρέπει να γίνεται με διαφορά τουλάχιστον μίας ώρας.

Αντιεπιληπτικά φάρμακα: η ταυτόχρονη χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων γνωστών ως ενζυματικών επαγωγέων (φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη) με την αμπρεναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων αμπρεναβίρης στο πλάσμα. Οι συνδυασμοί αυτοί πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και συνιστάται η παρακολούθηση της θεραπευτικής συγκέντρωσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου: Η αμπρεναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ορού για τους αποκλειστές διαύλων ασβεστίου όπως η αμλοδιπίνη, η διλτιαζέμη, η φελοδιπίνη, η ισραδιπίνη, η νικαρδιπίνη, η νιφεδιπίνη, η νιμοδιπίνη, η νισολδιπίνη και η βεραπαμίλη με πιθανό αποτέλεσμα αυξημένη δραστηριότητα και τοξικότητα αυτών των φαρμάκων

Παράγοντες για την δυσλειτουργία στύσης: Με βάση τα δεδομένα σχετικά με άλλους αναστολείς πρωτεάσης, η χορήγηση PDE5 αναστολέων (π.χ σιλденаφίλης και βαρδεναφίλης) σε άτομα που λαμβάνουν Agenerase απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Η ταυτόχρονη χορήγηση με το Agenerase μπορεί να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις πλάσματος των PDE5 αναστολέων και των σχετικών ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβανομένης της υπότασης, των οπτικών διαταραχών και του πριαπισμού (βλέπε παράγραφο 4.4).

Προπιονική φλουτικαζόνη (αλληλεπίδραση με ριτοναβίρη): Σε μία κλινική μελέτη όπου συγχωρηγήθηκαν καψάκια ριτοναβίρης των 100 mg δύο φορές ημερησίως με 50 μg προπιονικής φλουτικαζόνης ενδορρινικά (4 φορές ημερησίως) επί 7 ημέρες σε υγιή άτομα, τα επίπεδα της προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ τα επίπεδα ενδογενούς κορτιζόλης μειώθηκαν περίπου κατά 86% (90% διάστημα εμπιστοσύνης 82-89%). Όταν η προπιονική φλουτικαζόνη χορηγείται δι' εισπνοής, μπορεί να αναμένονται μεγαλύτερες επιδράσεις. Έχουν αναφερθεί συστηματικές επιδράσεις από κορτικοστεροειδή συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων σε ασθενείς που λάμβαναν ριτοναβίρη και εισπνεόμενη ή ενδορρινική χορηγούμενη προπιονική φλουτικαζόνη· αυτό θα μπορούσε να συμβεί επίσης και με άλλα κορτικοστεροειδή τα οποία μεταβολίζονται μέσω της οδού του P450 3A π.χ. η βορδεσονίδη. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση του Agenerase/ριτοναβίρης και αυτών των γλυκοκορτικοειδών εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί έναντι του κινδύνου για συστηματικές εκδηλώσεις από κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του γλυκοκορτικοειδούς με στενή παρακολούθηση των τοπικών και συστηματικών επιδράσεων, ή αλλαγή σε ένα γλυκοκορτικοειδές, το οποίο δεν αποτελεί υπόστρωμα για το CYP3A4 (π.χ. βεκλομεθαζόνη). Επιπλέον, στην περίπτωση απόσυρσης των γλυκοκορτικοειδών, ενδέχεται να απαιτείται προοδευτική μείωση της δόσης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Δεν είναι ακόμη γνωστές οι επιδράσεις της υψηλής συστηματικής έκθεσης σε φλουτικαζόνη στα επίπεδα ριτοναβίρης στο πλάσμα.

Αναστολές HMG-CoA αναγωγής: Οι αναστολές HMG-CoA αναγωγής οι οποίοι εξαρτώνται εξαιρετικά από το CYP3A4 για τον μεταβολισμό, όπως η λοβαστατίνη και η σιμβαστατίνη,

αναμένεται να έχουν σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα όταν συγχωρηθούν με το Agenerase. Καθώς αυξημένες συγκεντρώσεις των αναστολέων HMG-CoA αναγωγάσης μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, περιλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, ο συνδυασμός αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το Agenerase δεν ενδείκνυται. Η ατορβαστατίνη είναι λιγότερο εξαρτώμενη από το CYP3A4 για μεταβολισμό. Όταν χρησιμοποιείται με Agenerase, πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη δυνατή δόση ατορβαστατίνης. Ο μεταβολισμός της πραβαστατίνης και φλουβαστατίνης δεν εξαρτάται από το CYP3A4 και δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με αναστολείς πρωτεάσης. Εάν ενδείκνυται θεραπεία με αναστολέα HMG-CoA αναγωγάσης, συνιστώνται η πραβαστατίνη ή η φλουβαστατίνη.

Ανοσοκατασταλτικά: συνιστάται συχνή παρακολούθηση της θεραπευτικής συγκέντρωσης των επιπέδων των ανοσοκατασταλτικών, μέχρι να σταθεροποιηθούν τα επίπεδα καθώς οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης, της ραπαμυκίνης και του τακρόλιμους στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν όταν συγχωρηθούν με την αμπρεναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μιδαζολάμη: Η μιδαζολάμη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το CYP3A4. Η συγχωρήγηση με Agenerase μαζί με ή χωρίς ριτοναβίρη μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτής της βενζοδιαζεπίνης. Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη αλληλεπίδρασης για τη συγχωρήγηση Agenerase με βενζοδιαζεπίνες. Βάσει στοιχείων από άλλους αναστολείς CYP3A4, οι συγκεντρώσεις μιδαζολάμης στο πλάσμα αναμένονται να είναι σημαντικά υψηλότερες όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από το στόμα. Επομένως το Agenerase δεν θα πρέπει να συγχωρηθούν με από του στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη (βλέπε παράγραφο 4.3), ενώ χρειάζεται προσοχή με τη συγχωρήγηση Agenerase και μιδαζολάμης παρεντερικά. Στοιχεία από την ταυτόχρονη χρήση μιδαζολάμης παρεντερικά με άλλους αναστολείς πρωτεάσης υποδεικνύουν μία πιθανή αύξηση των επιπέδων μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά 3-4 φορές. Εάν το Agenerase μαζί με ή χωρίς ριτοναβίρη συγχωρηθεί με μιδαζολάμη παρεντερικά, αυτό πρέπει να γίνει σε μία μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή σε παρόμοιο περιβάλλον, το οποίο θα διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ρύθμισης της δοσολογίας της μιδαζολάμης, ιδιαίτερα εάν χορηγείται περισσότερη από μία δόση μιδαζολάμης.

Μεθαδόνη και παράγωγα οπιοειδών: Συγχωρήγηση μεθαδόνης με αμπρεναβίρη είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση της C_{max} και AUC του δραστικού εναντιομερούς της μεθαδόνης (R-εναντιομερές) κατά 25 % και 13 % αντίστοιχα, ενώ η C_{max} , AUC και C_{min} του αδρανούς εναντιομερούς της μεθαδόνης (S-εναντιομερές) μειώθηκαν κατά 48 %, 40 % και 23 % αντίστοιχα. Όταν η μεθαδόνη συγχωρηγείται με αμπρεναβίρη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σύνδρομο στέρησης από οπιοειδή, ιδιαίτερα εάν χορηγείται παράλληλα χαμηλή δόση ριτοναβίρης. Συγκρινόμενη με μία ομάδα ελέγχου μη ταυτιζόμενη από πλευράς ιστορικού, η συγχωρήγηση μεθαδόνης και αμπρεναβίρης είχε σαν αποτέλεσμα μείωση της AUC, C_{max} και C_{min} της αμπρεναβίρης στον ορό κατά 30 %, 27 % και 25 % αντίστοιχα. Επί του παρόντος δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις σχετικά με την ρύθμιση της δόσης της αμπρεναβίρης όταν η αμπρεναβίρη συγχωρηγείται με μεθαδόνη, λόγω της υπάρχουσας χαμηλής αξιοπιστίας της μη ταυτιζόμενης από πλευράς ιστορικού ομάδας ελέγχου.

Από του στόματος αντιπηκτικά: συνιστάται αυξημένη παρακολούθηση του International Normalised Ratio σε περίπτωση χορήγηση του Agenerase με βαρφαρίνη ή άλλων από του στόματος αντιπηκτικών, λόγω της πιθανής μείωσης ή αύξησης της αντιθρομβωτικής δράσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Στεροειδή: Τα οιστρογόνα και τα προγεσταγόνα ενδέχεται να αλληλεπιδρούν με την αμπρεναβίρη. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επαρκούν για τον προσδιορισμό του είδους αυτής της αλληλεπίδρασης. Συγχωρήγηση 0.035 mg αιθυλενο οιστραδιόλη και 1.0 mg νορεθινδρόνη είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση της AUC και C_{min} της αμπρεναβίρης κατά 22 % και 20 % αντίστοιχα, ενώ η C_{max} παρέμεινε αμετάβλητη. Η C_{min} της αιθυλενο οιστραδιόλης αυξήθηκε κατά 32 %, ενώ η AUC και η C_{min} της νορεθινδρόνης αυξήθηκαν κατά 18 % και 45 % αντίστοιχα. Εναλλακτικές μέθοδοι αντισύλληψης προτιμώνται για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά: συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της θεραπευτικής δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, όταν (για παράδειγμα η δεσιπραμίνη και η νοτριπτιλίνη) χορηγούνται μαζί με το Agenerase (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παροξετίνη: οι συγκεντρώσεις παροξετίνης στο πλάσμα μπορεί να μειωθούν σημαντικά όταν συγχωρηγείται με αμπρεναβίρη και ριτοναβίρη. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης παραμένει άγνωστος. Βάσει ιστορικών συγκρίσεων οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της αμπρεναβίρης δεν μεταβλήθηκαν από την παροξετίνη. Επομένως, εάν η παροξετίνη συγχωρηγείται με Agenerase και ριτοναβίρη, η συνιστώμενη προσέγγιση είναι η ρύθμιση της δόσης της παροξετίνης βάσει κλινικής αξιολόγησης της αντικαταθλιπτικής ανταπόκρισης. Επιπλέον, ασθενείς σε σταθερή δόση παροξετίνης που αρχίζουν θεραπεία με Agenerase και ριτοναβίρη θα πρέπει να παρακολουθούνται για την αντικαταθλιπτική ανταπόκριση.

Άλλες ουσίες: Η αμπρεναβίρη ενδέχεται να αυξάνει τις συγκεντρώσεις πλάσματος και άλλων ουσιών, όπως η κλοζαπίνη, η σιμεθιδίνη, η δαψόνη και η λοραταδίνη. Μερικές ουσίες (π.χ η λιδοκαΐνη (για συστηματική χορήγηση) και η αλοφαντρίνη) χορηγούμενες με το Agenerase μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ταυτόχρονη χορήγηση δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για τη χρήση της αμπρεναβίρης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν τοξικότητα επί της αναπαραγωγής (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Το Agenerase πόσιμο διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, λόγω του δυνητικού κινδύνου τοξικότητας του εμβρύου από την περιεχόμενη προπυλενική γλυκόλη (βλέπε παράγραφο 4.3).

Θηλασμός: Αν και ουσίες συγγενείς προς την αμπρεναβίρη έχουν βρεθεί στο γάλα αρουραίων, δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μία μελέτη για τις επιπτώσεις στην αναπαραγωγή επί εγκύων θηλυκών αρουραίων, στους οποίους το φάρμακο χορηγήθηκε από την εμφύτευση έως και την γαλουχία, έδειξε ελαττωμένο ρυθμό αύξησης του σωματικού βάρους στα νεογνά κατά την περίοδο του θηλασμού. Η συστηματική έκθεση των θηλυκών που σχετίστηκε με το εύρημα αυτό είναι συγκρίσιμη με την αντίστοιχη που παρατηρείται στον άνθρωπο με την συνιστώμενη δοσολογία. Η ανάπτυξη των νεογνών, συμπεριλαμβανομένης και της γονιμότητας και της αναπαραγωγικής ικανότητας, δεν επηρεάστηκε από την χορήγηση του φαρμάκου στα πειραματόζωα – μητέρες.

Συνιστάται συνεπώς οι μητέρες που λαμβάνουν Agenerase να μην θηλάζουν τα βρέφη τους. Ούτως ή άλλως, συνιστάται στις μητέρες που έχουν μολυνθεί από τον HIV να μην θηλάζουν προκειμένου να αποφύγουν την μετάδοση του ιού.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν κλινικές δοκιμές για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια του Agenerase έχει μελετηθεί σε ενήλικες και παιδιά τουλάχιστον 4 ετών, σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, σε συνδυασμό με διάφορους άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη χρήση του Agenerase είναι γαστρεντερικά συμπτώματα, εξάνθημα και στοματική/περιστοματική παραισθησία. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με Agenerase, ήταν ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα, με ταχεία εμφάνιση και σπάνια περιοριστικές για τη θεραπεία. Για πολλές από αυτές δεν είναι ξεκαθαρισμένο εάν

σχετίζονται με το Agenerase, τη συνοδό θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση της HIV πάθησης, ή στην εξέλιξη της νόσου.

Στα παιδιά το προφίλ ασφαλείας είναι παρόμοιας φύσης με εκείνο που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω κατά σειρά με βάση την κατάταξη MedDRA συστημάτων οργάνων του σώματος και κατά σειρά συχνότητας. Οι κατηγορίες ανάλογα με τη συχνότητα είναι οι παρακάτω:

Πολύ συχνές	≥ 1 στα 10
Συχνές	≥ 1 στα 100 και < 1 στα 10
Όχι συχνές	≥ 1 στα 1.000 και < 1 στα 100
Σπάνιες	≥ 1 στα 10.000 και < 1 στα 1.000

Οι κατηγορίες ως προς τη συχνότητα για τα συμβάντα που αναφέρονται παρακάτω έχουν βασιστεί σε κλινικές μελέτες και σε δεδομένα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Οι περισσότερες από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται από δύο κλινικές μελέτες (PROAB3001, PROAB3006) που περιέλαβαν άτομα που δεν είχαν λάβει αναστολέα πρωτεάσης που έλαβαν Agenerase 1200mg δύο φορές την ημέρα. Περιλαμβάνονται περιστατικά (βαθμού 2-4) που αναφέρθηκαν από τους ερευνητές της μελέτης ως οφειλόμενα στο φάρμακο, καθώς επίσης και εργαστηριακές ανωμαλίες βαθμού 3-4 που προκύπτουν από τη θεραπευτική αγωγή. Σημειώστε ότι τα υπάρχοντα ποσοστά στις ομάδες σύγκρισης δεν ελήφθησαν υπόψη.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής

Πολύ συχνές:	Υπερχοληστερολαιμία
Συχνές:	Αύξηση των τριγλυκεριδίων, αύξηση της αμυλάσης, παθολογική ανακατανομή του λίπους, ανορεξία
Όχι συχνές:	Υπεργλυκαιμία

Αύξηση των τριγλυκεριδίων, αύξηση της αμυλάσης και υπεργλυκαιμία (βαθμού 3-4) αναφέρθηκαν κυρίως σε ασθενείς με παθολογικές αρχικές τιμές.

Οι αυξήσεις της χοληστερόλης ήταν βαθμού 3-4.

Η συνηθισμένη αντιρετροϊκή θεραπεία έχει συσχετιστεί με την ανακατανομή του λίπους σώματος (λιποδυστροφία) σε ασθενείς με HIV περιλαμβανομένης της απώλειας περιφερικού λίπους και υποδόριου λίπους του προσώπου, αύξηση του ενδοκοιλιακού και σπλαχνικού λίπους, υπερτροφία του μαστού και συσσώρευση οπισθοαυχενικού λίπους (βοοειδής αυχένas).

Τα συμπτώματα της ανώμαλης ανακατανομής του λίπους ήταν ασυνήθη με την αμπρεναβίρη στην PROAB3001. Μόνο μία περίπτωση (βοοειδούς αυχένas) αναφέρθηκε σε 113 (< 1 %) άτομα που δεν έχουν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία και αντιμετωπίζονται με αμπρεναβίρη σε συνδυασμό με λαμιβουδίνη/ζιδοβουδίνη για περίοδο κατά μέσο όρο 36 εβδομάδων. Στη μελέτη PROAB3006, αναφέρθηκαν επτά περιπτώσεις (3 %) από τα 245 άτομα με προηγούμενη εμπειρία με NRTI που έλαβαν θεραπεία με αμπρεναβίρη και σε 27 (11 %) από τα 241 άτομα που έλαβαν θεραπεία με ινδιναβίρη, σε συνδυασμό με διάφορα NRTIs για περίοδο κατά μέσο όρο 56 εβδομάδων (p< 0.001).

Η συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία έχει συσχετιστεί με μεταβολικές ανωμαλίες όπως υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερχοληστερόλαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία και αύξηση της στάθμης του γαλακτικού οξέος στο αίμα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνές:	Διαταραχές του θυμικού, καταθλιπτικές διαταραχές
---------	--

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία
Συχνές: Στοματική/περιστοματική παραισθησία, τρόμος, διαταραχές του ύπνου

Γαστρεντερικές διαταραχές

Πολύ συχνές: Διάρροια, ναυτία, μετεωρισμός, έμετος
Συχνές: Κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεπτικά ενοχλήματα, μαλακά κόπρανα

Ηπατοχολικές διαταραχές

Συχνές: Αύξηση των τρανσαμινασών
Όχι συχνές: Υπερχολερυθριναιμία

Αυξημένες τρανσαμινάσες και υπερχολερυθριναιμία αναφέρθηκαν κυρίως σε ασθενείς με παθολογικές αρχικές τιμές. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με παθολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας παρουσίαζαν ταυτόχρονη μόλυνση από τον ιό της Ηπατίτιδας Β ή C.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές: Εξάνθημα
Όχι συχνές: Αγγειοοίδημα
Σπάνιες: Σύνδρομο Stevens Johnson

Τα εξανθήματα ήταν συνήθως ήπια έως μέτριας βαρύτητας, ερυθματώδεις ή κιλιοβλατιδώδεις δερματικές βλάβες με ή χωρίς κνησμό, που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της δεύτερης εβδομάδας θεραπείας και υποστρέφονται αυτόματα μέσα σε δύο εβδομάδες, χωρίς τη διακοπή της θεραπείας με αμπρεναβίρη. Μεγαλύτερη συχνότητα εξανθήματος αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμπρεναβίρη σε συνδυασμό με εφαιβιρένζη. Σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν επίσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αμπρεναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές των συνδετικών ιστών

Αυξημένη CPK, μυαλγία, μυοσίτιδα και σπάνια ραβδομυόλυση έχουν αναφερθεί με τους αναστολείς πρωτεάσης, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με ανάλογα νουκλεοσίδης.

Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης

Πολύ συχνές: Αίσθημα κόπωσης
Περιορισμένη εμπειρία με το Agenerase πόσιμο διάλυμα δείχνει παρόμοιο προφίλ ασφαλείας με αυτό των καψακίων.

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς που έχουν εμπειρία από PI οι οποίοι λαμβάνουν καψάκια Agenerase 600 mg δύο φορές την ημέρα και χαμηλή δόση ριτοναβίρης, 100 mg δύο φορές την ημέρα, η φύση και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών (βαθμός 2-4) και οι εργαστηριακές ανωμαλίες βαθμού 3/4 ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν με το Agenerase μόνο του, με την εξαίρεση των αυξημένων επιπέδων των τριγλυκεριδίων και αυξημένων επιπέδων CPK που ήταν πολύ συχνά σε ασθενείς που ελάμβαναν Agenerase και χαμηλή δόση ριτοναβίρης.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART). Η συχνότητα αυτών είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4)

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχουν περιορισμένες αναφορές υπερδοσολογίας με το Agenerase. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ο ασθενής θα πρέπει να ελέγχεται για συμπτώματα τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.8) και θα πρέπει να χορηγείται η καθιερωμένη υποστηρικτική θεραπεία, αν χρειάζεται. Το Agenerase πόσιμο διάλυμα περιέχει μεγάλη ποσότητα προπυλενική γλυκόλη (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση υπερδοσολογίας συνιστάται έλεγχος και αντιμετώπιση των οξεοβασικών διαταραχών. Η προπυλενική γλυκόλη μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση. Πάντως επειδή η αμπρεναβίρη δεσμεύεται με πρωτεΐνες σε μεγάλο βαθμό, η αιμοδιύλιση είναι μάλλον απίθανο να βοηθήσει στη μείωση των επιπέδων στο αίμα της αμπρεναβίρης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία – αναστολέας πρωτεάσης, Κωδικός ATC J05A E05.

Μηχανισμός δράσης

Η αμπρεναβίρη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της HIV-1 πρωτεάσης. Η αμπρεναβίρη συνδέεται με τη δραστικό σημείο της HIV-1 πρωτεάσης και ως εκ τούτου αποτρέπει την εξέλιξη των πολυπρωτεϊνικών πρόδρομων μορίων gag και gag-pol του ιού, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ανώριμων μη λοιμογόνων ιϊκών σωματιδίων. Η *in vitro* αντιική δραστηριότητα που παρατηρήθηκε με την φουσαμπρεναβίρη οφείλεται στην παρουσία μικροποσοτήτων αμπρεναβίρης.

Αντιική δραστηριότητα *in vitro*

Η *in vitro* αντιική δραστηριότητα της αμπρεναβίρης αξιολογήθηκε έναντι τόσο οξέως όσο και χρονίως HIV-1 ΠΙΒ μολυσμένων λεμφοβλαστικών κυτταρικών σειρών (MT-4, CEM-CCRG,H9) και σε λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος. Η 50 % ανασταλτική συγκέντρωση (IC_{50}) της αμπρεναβίρης κυμάνθηκε από 0,012 έως 0,08 μM σε οξέως μολυσμένα κύτταρα και ήταν 0,41 μM σε χρονίως μολυσμένα κύτταρα (1 $\mu M = 0,50 \mu g/ml$). Η σχέση μεταξύ *in vitro* anti-HIV-1 δραστηριότητας της αμπρεναβίρης και αναστολής της αναδύλωσης του HIV-1 στους ανθρώπους δεν έχει οριστεί.

Αντοχή

In vitro

Στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στην αμπρεναβίρη έχουν επιλεγεί κατά τη διάρκεια *in vitro* πειραμάτων διαδοχικών καλλιιεργειών. Η μειωμένη ευαισθησία στην αμπρεναβίρη σχετίστηκε με ιό που είχε αναπτύξει μεταλλάξεις I50V ή I84V ή V32I+I47V ή I54M.

In vivo

α) Ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν ART ή PI

(Σημείωση: Το Agenerase δεν είναι εγκεκριμένο για ασθενείς που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν ART ή PI).

Έχουν αξιολογηθεί διάφορα σχήματα κατά τη διάρκεια των προγραμμάτων ανάπτυξης της αμπρεναβίρης/φουσαμπρεναβίρης με ή χωρίς συγχορήγηση ριτοναβίρης. Η ανάλυση δειγμάτων με ιολογική αποτυχία από αυτά τα σχήματα, καθόρισε τέσσερις κύριες οδούς αντοχής: V32I+I47V, I50V,

I54L/M και I84V. Οι επιπρόσθετες μεταλλάξεις που παρατηρήθηκαν, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν στην αντοχή ήταν: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V και I93L.

Όταν ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν ART έλαβαν τις εγκεκριμένες δόσεις φοσαμπρεναβίρης /ριτοναβίρης, όπως και με άλλα σχήματα PI ενισχυμένα με ριτοναβίρη, οι μεταλλάξεις που περιγράφηκαν δεν παρατηρήθηκαν συχνά. Δεκαέξι από 434 ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν ART, οι οποίοι έλαβαν φοσαμπρεναβίρη 700mg/ριτοναβίρη 100mg δύο φορές την ημέρα στην ESS100732 παρουσίασαν ιολογική αποτυχία κατά την Εβδομάδα 48, με 14 γονότυπους στελεχών. Τρία από τα 14 στελέχη είχαν μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αντοχή στην πρωτεάση. Μία μετάλλαξη σχετιζόμενη με αντοχή παρατηρήθηκε σε κάθε ένα από τα 3 στελέχη: K20K/R, I54I/L και I93I/L, αντίστοιχα.

Γονοτυπική ανάλυση των στελεχών σε 13 από τους 14 παιδιατρικούς ασθενείς που εμφάνισαν ιολογική αποτυχία μεταξύ των 59 ασθενών που συμμετείχαν και δεν είχαν λάβει στο παρελθόν PI, έδειξε προφίλ αντοχής παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες.

β) Ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν PI

Αμπρεναβίρη

Στις μελέτες με ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν PI, PRO30017 (αμπρεναβίρη 600 mg / ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα στην υπομελέτη A και B με 80 και 37 ασθενείς αντίστοιχα), εμφανίστηκαν οι παρακάτω μεταλλάξεις σε ασθενείς με ιολογική αποτυχία: 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 και I93L/M.

Φοσαμπρεναβίρη

Στα πλαίσια μελετών με ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν PI, και συγκεκριμένα στη μελέτη APV30003 και την επέκτασή της, APV30005 (φοσαμπρεναβίρη 700 mg / ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα: n=107), εμφανίστηκαν οι παρακάτω μεταλλάξεις σε ασθενείς που παρουσίασαν ιολογική αποτυχία σε διάστημα 96 εβδομάδων: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V και L90M.

Στις παιδιατρικές μελέτες APV20003 και APV29005, 67 ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν PI, έλαβαν φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη και από 22 γονότυπους στελεχών με ιολογική αποτυχία, εννέα ασθενείς βρέθηκαν να εμφανίζουν μεταλλάξεις της πρωτεάσης επαγόμενες από τη θεραπεία. Τα προφίλ μεταλλάξεων που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοια με αυτά που περιγράφηκαν σε ενήλικες, οι οποίοι είχαν λάβει στο παρελθόν PI και στους οποίους χορηγήθηκε φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη.

Αναλύσεις με βάση το γονοτυπικό έλεγχο αντοχής.

Τα συστήματα ερμηνείας της γονοτυπικής εκτίμησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να υπολογιστεί η δραστηριότητα της αμπρεναβίρης / ριτοναβίρης ή της φοσαμπρεναβίρης / ριτοναβίρης σε ασθενείς με απομονωθέντα στελέχη με PI-αντοχή. Ο τρέχων (Ιούλιος 2006) αλγόριθμος ANRS AC-11 για τις φοσαμπρεναβίρη / ριτοναβίρη ορίζει ως αντοχή την παρουσία των μεταλλάξεων V32I+I47A/V, ή I50V, ή τουλάχιστον τέσσερις μεταλλάξεις μεταξύ των L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V και L90M και σχετίζεται με αυξημένη φαινοτυπική αντοχή στη φοσαμπρεναβίρη με ριτοναβίρη καθώς και με μειωμένη πιθανότητα ιολογικής ανταπόκρισης (αντοχή). Τα συμπεράσματα σχετικά με τη σχετικότητα συγκεκριμένων μεταλλάξεων ή προφίλ μετάλλαξης υπόκεινται σε αλλαγές με την προσθήκη νέων δεδομένων και συνιστάται να συμβουλευέστε πάντα τα τρέχοντα συστήματα ερμηνείας κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών αντοχής.

Αναλύσεις με βάση τον φαινοτυπικό έλεγχο αντοχής.

Κλινικά τεκμηριωμένα συστήματα φαινοτυπικής εκτίμησης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τα γονοτυπικά δεδομένα για να υπολογισθεί η δραστηριότητα της αμπρεναβίρης /

ριτοναβίρης ή της φοσαμπρεναβίρης / ριτοναβίρης σε ασθενείς με απομονωθέντα στελέχη με PI-αντοχή. Εταιρίες που ασχολούνται με διαγνωστικές δοκιμασίες για την εκτίμηση της αντοχής έχουν αναπτύξει κλινικά φαινοτυπικά όρια (cut-offs) για τα φάρμακα FPV/RTV, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών αντοχής.

Διασταυρούμενη αντοχή

Κατά τη διάρκεια *in vitro* πειραμάτων διαδοχικής διέλευσης, έχουν συλλεχθεί απομονωθέντα στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στην αμπρεναβίρη. Η μειωμένη ευαισθησία στην αμπρεναβίρη σχετίστηκε με ιό που είχε αναπτύξει τις μεταλλάξεις I50V, I84V, V32I+I47V ή I54M. Κάθε ένα από αυτά τα τέσσερα γενετικά μοτίβα που σχετίζονται με μειωμένη ευαισθησία στην αμπρεναβίρη οδηγεί σε διασταυρούμενη αντοχή στη ριτοναβίρη, αλλά η ευαισθησία στην ινδιναβίρη, τη νελφίναβιρη και τη σακουιναβίρη γενικά διατηρείται. Επί του παρόντος, υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της αμπρεναβίρης και άλλων αναστολέων της πρωτεάσης και για τους 4 γνωστούς μηχανισμούς εμφάνισης αντοχής στην φοσαμπρεναβίρη, είτε η διασταυρούμενη αντοχή εμφανίζεται μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλες μεταλλάξεις. Με βάση τα δεδομένα από είκοσι πέντε ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκά και δεν ανταποκρίθηκαν σε σχήμα που περιείχε φοσαμπρεναβίρη (ένα από τα οποία έδειξε αρχική αντοχή στην λοπιναβίρη και σακουιναβίρη και ένα άλλο στην τιπραναβίρη), οι μηχανισμοί αντοχής που σχετίζονται με την αμπρεναβίρη προκάλεσαν περιορισμένη διασταυρούμενη αντοχή στη αταζαναβίρη/ ριτοναβίρη (τρία από 25 απομονωθέντα στελέχη), δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη (τέσσερα από 25 απομονωθέντα στελέχη), ινδιναβίρη/ ριτοναβίρη (ένα από 25 απομονωθέντα στελέχη), λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη (τρία από 24 απομονωθέντα στελέχη), σακουιναβίρη (τρία από 24 απομονωθέντα στελέχη) και τιπραναβίρη/ ριτοναβίρη (τέσσερα από 24 απομονωθέντα στελέχη). Αντιθέτως, η αμπρεναβίρη εξακολουθεί να είναι δραστική έναντι ορισμένων απομονωθέντων στελεχών με αντοχή σε άλλους PIs και η διατήρηση αυτής της δράσης εξαρτάται από τον αριθμό και το είδος των μεταλλάξεων του αναστολέα της πρωτεάσης που εντοπίζονται στα απομονωθέντα στελέχη.

Ο αριθμός των μεταλλάξεων αντοχής στους αναστολείς πρωτεάσης αυξάνει σημαντικά όσο παρατείνεται ένα αποτυχημένο θεραπευτικό σχήμα με αναστολείς πρωτεάσης. Η έγκαιρη διακοπή των σχημάτων αυτών είναι σκόπιμη προκειμένου να περιορισθεί η πιθανότητα άθροισης πολλαπλών μεταλλάξεων, η οποία ενδέχεται να υπονομεύσει την έκβαση με ένα επόμενο σχήμα διάσωσης.

Είναι απίθανό το ενδεχόμενο διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ της αμπρεναβίρης και των αναστολέων της ανάστροφης τρανσκριπτάσης, επειδή οι ενζυμικοί στόχοι είναι διαφορετικοί.

Η χρήση του Agenerase ως μονοθεραπεία δεν συνιστάται λόγω της ταχείας εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών του ιού.

Κλινική εμπειρία:

Ενισχυμένα κανάλια Agenerase σε ενήλικες που έχουν προηγουμένως λάβει αναστολέα πρωτεάσης.

Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας του Agenerase σε συνδυασμό με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα βασίζεται στη μελέτη PRO30017, μία τυχαίοποιημένη, ανοικτή μελέτη, στην οποία ενήλικες που είχαν προηγουμένως λάβει αναστολέα πρωτεάσης και παρουσίασαν ιολογική αποτυχία (ϊικό φορτίο ≥ 1000 αντίγραφα/ml), έλαβαν Agenerase (600 mg δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με ριτοναβίρη (100 mg δύο φορές την ημέρα) και νουκλεοσιδικά ανάλογα (NRTI) ή ένα αναστολέα πρωτεάσης αναφοράς (SOC), ενισχυμένο κυρίως με χαμηλή δόση RTV.

Εκατόν εξήντα τρεις (163) ασθενείς με ιό ευαίσθητο στο Agenerase, σε τουλάχιστον άλλο ένα αναστολέα πρωτεάσης και σε τουλάχιστον ένα NRTI συμπεριλήφθηκαν στην υπομελέτη A της PRO30017. Η πρωταρχική ανάλυση αξιολόγησε τη μη κατωτερότητα της APV/r έναντι της ομάδας SOC PI σε σχέση με τη χρονοϊσοζυγισμένη μέση μεταβολή από την τιμή έναρξης (AAUCMB) στο ιικό φορτίο του πλάσματος (HIV-1 RNA) τη 16^η εβδομάδα, χρησιμοποιώντας ένα όριο μη κατωτερότητας των 0,4 log₁₀ αντίγραφα/ml.

Αποτελέσματα την 16^η εβδομάδα

	Αμπρεναβίρη / ριτοναβίρη (n = 80)	SOC PI (n = 83): Ινδιναβίρη / RTV (29%) Λοπιναβίρη / RTV (36%) Σακουιναβίρη / RTV(20%)	Θεραπευτική Διαφορά
<i>Αρχικά χαρακτηριστικά</i>			
Μέση τιμή HIV-1 RNA (log ₁₀ αντίγραφα/ml) (εύρος)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Μέση τιμή CD4 (κύτταρα/ml) (εύρος)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Αριθμός προηγούμενων PIs που ελήφθησαν [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Μέσος αριθμός πρωτεύοντων μεταλλάξεων PI ¹	1,0 (εύρος 0-2)	1,0 (εύρος 0-2)	
Αριθμός προηγούμενων NRTIs που ελήφθησαν [n (%)]			
≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Αποτελέσματα^a</i>			
Μέση τιμή HIV-1 RNA AAUCMB στο πλάσμα (log ₁₀ αντίγραφα/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^β (–0,250, 0,335) ^γ
HIV-1 RNA στο πλάσμα κάτω από 400 αντίγραφα/ml (%)	66	70	6 (–21, 9) ^γ

^a Intent To Treat Πληθυσμός: Ανάλυση παρατήρησης

^β Μέση κατανεμημένη διαφορά

^γ 95% διάστημα εμπιστοσύνης

¹ Πρωτεύουσες μεταλλάξεις όπως ορίστηκαν από το IAS USA τη στιγμή της αρχικής ανάλυσης, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Παιδιά που είχαν προηγουμένως λάβει εντατική θεραπεία, μη ενισχυμένο Agenerase

Η απόδειξη της αποτελεσματικότητας του μη ενισχυμένου Agenerase βασίστηκε σε δύο μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που περιελάμβαναν 288 παιδιά με λοίμωξη από τον ιό HIV, ηλικίας 2 έως 18 ετών, 152 από τα οποία είχαν προηγουμένως λάβει αναστολέα πρωτεάσης. Οι δοκιμές αξιολόγησαν το πόσιμο διάλυμα και τα κανάκια Agenerase σε δόσεις 15 mg/kg τρεις φορές τη ημέρα, 20 mg/kg τρεις φορές την ημέρα, 20 mg/kg δύο φορές την ημέρα και 22,5 mg/kg δύο φορές την ημέρα, αν και η πλειονότητα έλαβε 20 mg/kg δύο φορές την ημέρα. Τα παιδιά που ήταν τουλάχιστον 13 ετών και βάρους τουλάχιστον 50 kg έλαβαν 1200 mg Agenerase δύο φορές την ημέρα. Δεν συγχωρηγήθηκε χαμηλή δόση ριτοναβίρης και η πλειονότητα των ατόμων που προηγουμένως είχαν λάβει αναστολέα πρωτεάσης, είχαν προηγούμενη έκθεση σε τουλάχιστον ένα (78 %) ή δύο (42 %) από τους NRTIs που συγχωρηγήθηκαν με το Agenerase. Την 48^η Εβδομάδα, περίπου 25 % εκείνων που συμμετείχαν είχαν HIV-1 RNA στο πλάσμα < 10.000 αντίγραφα/ml και 9 % < 400 αντίγραφα/ml, με μέση μεταβολή από την αρχική τιμή, ως προς τα κύτταρα CD4+, 26 κύτταρα/mm³ (n=74).

Βάση αυτών των στοιχείων, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το αναμενόμενο όφελος του μη ενισχυμένου Agenerase, όταν βελτιστοποιείται η θεραπεία για παιδιά που έχουν προηγουμένως λάβει αναστολέα πρωτεάσης.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του ενισχυμένου Agenerase στα παιδιά.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Η αμπρεναβίρη απορροφάται άμεσα και ικανοποιητικά μετά την από του στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι άγνωστη, λόγω έλλειψης μιας αποδεχτής φαρμακευτικής μορφής για ενδοφλέβια χορήγηση στον άνθρωπο, εν τούτοις υπολογίζεται ότι είναι Περίπου 90 % μίας από του στόματος χορηγούμενης δόσεως ραδιοσημασμένης αμπρεναβίρης ανακτήθηκε από τα ούρα και τα κόπρανα, κυρίως σαν μεταβολίτες της αμπρεναβίρης. Μετά την από του στόματος χορήγηση, ο μέσος χρόνος (t_{max}) για τις ανώτατες πυκνότητες της αμπρεναβίρης στον ορό είναι μεταξύ 1-2 ώρες για το καψάκιο και περίπου 0,5 έως 1 ώρα για το πόσιμο διάλυμα. Παρατηρείται μία δεύτερη κορυφή μετά 10 έως 12 ώρες και μπορεί να αντιπροσωπεύει είτε βραδεία απορρόφηση είτε εντεροηπατική κυκλοφορία.

Σε θεραπευτικές δοσολογίες (1200 mg δύο φορές ημερησίως), η μέση μέγιστη τιμή της συγκέντρωσης ($C_{max,ss}$) σε σταθεροποιημένη κατάσταση των καψακίων αμπρεναβίρης είναι 5,36 $\mu\text{g/ml}$ (0,92-9,81) και η ελάχιστη ($C_{min,ss}$) σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 0,28 $\mu\text{g/ml}$ (0,12-0,51). Η μέση τιμή της AUC για ένα δοσολογικό διάστημα 12 ωρών είναι 18,46 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (3,02 έως 32,95). Τα καψάκια των 50 mg και των 150 mg απεδείχθη ότι είναι βιοϊσοδύναμες. Η βιοδιαθεσιμότητα του πόσιμου διαλύματος σε ισοδύναμες δόσεις, είναι χαμηλότερη από αυτή των καψακίων με την AUC και τη C_{max} περίπου 14 % και 19 % χαμηλότερες, αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ενώ η χορήγηση της αμπρεναβίρης μαζί με τροφή έχει σαν αποτέλεσμα 25 % μείωση της AUC, δεν είχε καμία δράση στη συγκέντρωση της αμπρεναβίρης 12 ώρες μετά τη χορήγηση (C_{12}). Επομένως αν και η τροφή επιδρά στο μέγεθος και το ρυθμό απορρόφησης, η συγκέντρωση ($C_{min,ss}$) δεν επηρεάστηκε με τη λήψη τροφής.

Κατανομή: Ο φαινόμενος όγκος κατανομής είναι περίπου 430 λίτρα (6 l/kg-υποθέτοντας ότι το σωματικό βάρος είναι 70 kg), υποδεικνύοντας μεγάλο όγκο κατανομής με διείσδυση της αμπρεναβίρης ελεύθερα μέσα στους ιστούς, πέρα από τη συστηματική κυκλοφορία. Η συγκέντρωση της αμπρεναβίρης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι μικρότερη από 1 % της συγκέντρωσης στο πλάσμα.

Σε *in vitro* μελέτες η πρωτεϊνική σύνδεση της αμπρεναβίρης είναι περίπου 90 %. Η αμπρεναβίρη κυρίως συνδέεται με το α_1 -1-οξύ της γλυκοπρωτεΐνης (AAG), αλλά και με τη λευκωματίνη. Απεδείχθη ότι οι συγκεντρώσεις του AAG μειώνονται κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας. Αυτή η αλλαγή θα μειώσει τη συνολική συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο πλάσμα, εν τούτοις το ποσό της αδέσμευτης αμπρεναβίρης, η οποία είναι το δραστικό μέρος, μάλλον δεν θα αλλάξει. Ενώ η απόλυτη τιμή της συγκέντρωσης της ελεύθερης δραστικής ουσίας παραμένει σταθερή, το ποσοστό μεταβάλλεται σε αναλογία με την συνολική συγκέντρωση. Μετά την αποκατάσταση φαρμακοκινητικής ισορροπίας θα κυμαίνεται μεταξύ $C_{max,ss}$ και $C_{min,ss}$ για το διάστημα μετά την χορήγηση. Αυτό οδηγεί σε μεταβολές του φαινομενικού όγκου κατανομής για την συνολική ποσότητα, της δραστικής ουσίας αλλά ο όγκος κατανομής της ελεύθερης δραστικής ουσίας δεν μεταβάλλεται.

Γενικώς δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις από εκτόπιση της πρωτεϊνικής δέσμευσης με φάρμακα που δεσμεύονται κυρίως με το AAG. Γι' αυτό, είναι πολύ απίθανο να συμβούν αλληλεπιδράσεις με την αμπρεναβίρη λόγω εκτόπισης της πρωτεϊνικής δέσμευσης.

Μεταβολισμός: Η αμπρεναβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, ενώ λιγότερο από 3 % απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Η κύρια οδός μεταβολισμού είναι μέσω του ενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450. Η αμπρεναβίρη είναι υπόστρωμα του CYP3A4 και το αναστέλλει. Γι' αυτό φάρμακα που επάγουν, αναστέλλουν ή είναι υποστρώματα του CYP3A4, θα πρέπει να

χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με το Agenerase (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5).

Αποβολή: Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμπρεναβίρης έχει εύρος μεταξύ 7,1 έως 10,6 ώρες. Μετά από πολλαπλές δόσεις από του στόματος αμπρεναβίρης 1200 mg δύο φορές την ημέρα, δεν υπάρχει σημαντική συσσώρευση της δραστικής ουσίας. Η κύρια οδός αποβολής της αμπρεναβίρης γίνεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού, με λιγότερο από 3 % να απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Οι μεταβολίτες και η αναλλοίωτη αμπρεναβίρη αποτελούν περίπου το 14 % της χορηγηθείσας δόσης της αμπρεναβίρης στα ούρα και περίπου το 75 % στα κόπρανα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιά: Η φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης σε παιδιά (4 ετών και άνω) είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων. Δόσεις των 20 mg/kg δύο φορές την ημέρα και 15 mg/kg τρεις φορές την ημέρα του Agenerase καψάκια, παρέχουν παρόμοιες ημερήσιες εκθέσεις αμπρεναβίρης στο πλάσμα με εκείνες που επιτεύχθηκαν με 1200 mg δύο φορές την ημέρα σε ενήλικες. Η αμπρεναβίρη στη μορφή του πόσιμου διαλύματος έχει 14 % μικρότερη βιοδιαθεσιμότητα από ότι στην μορφή των καψακίων. Επομένως το Agenerase πόσιμο διάλυμα δεν είναι εναλλακτικό σε μία βάση χιλιοστόγραμμα προς χιλιοστόγραμμα.

Ηλικιωμένοι: Η φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν έχουν γίνει ειδικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Λιγότερο από 3 % της θεραπευτικής δόσης της αμπρεναβίρης απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Η επίδραση της νεφρικής ανεπάρκειας στην αποβολή της αμπρεναβίρης θα πρέπει να είναι ελάχιστη, γι' αυτό δεν θεωρείται απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας κατά την έναρξη της θεραπείας.

Ηπατική ανεπάρκεια: Η φαρμακοκινητική της αμπρεναβίρης αλλάζει σημαντικά σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Η AUC αυξάνει σχεδόν τρεις φορές σε ασθενείς με μέτρια ανεπάρκεια και τέσσερις φορές σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Η κάθαρση επίσης, μειώθηκε με τρόπο αντίστοιχο με τη μείωση της AUC. Το Agenerase πόσιμο διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή πλήρη έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.3).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε παρατεταμένες μελέτες καρκινογέννεσης με την αμπρεναβίρη σε ποντίκια και αρουραίους, υπήρχαν καλοήγη ηπατοκυτταρικά αδενώματα σε αρρένες σε επίπεδα έκθεσης ισοδύναμα με 2,0-φορές (ποντίκια) ή 3,8-φορές (αρουραίοι) αυτών σε ανθρώπους χορηγούμενα 1.200 mg μόνο αμπρεναβίρης δύο φορές την ημέρα. Σε αρρένα ποντίκια η μεταβολή των ηπατοκυτταρικών εστιών παρατηρήθηκε σε δόσεις τουλάχιστον 2,0 φορές της ανθρώπινης θεραπευτικής έκθεσης.

Αυξημένη συχνότητα ηπατοκυτταρικού καρκινώματος παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες αρρένων ποντικών που έλαβαν αμπρεναβίρη. Πάντως η αύξηση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την ομάδα ελέγχου αρρένων ποντικών με τις κατάλληλες δοκιμασίες. Ο μηχανισμός για το ηπατοκυτταρικό αδένωμα και το καρκίνωμα που βρέθηκε σε αυτές τις μελέτες δεν αποσαφηνίσθηκε και η σημασία αυτών των παρατηρηθέντων επιδράσεων για τους ανθρώπους είναι αβέβαιη. Πάντως υπάρχει μικρή ένδειξη από τα στοιχεία έκθεσης σε ανθρώπους, τόσο από κλινικές μελέτες όσο και από στοιχεία μετά τη κυκλοφορία του φαρμάκου, που να υποστηρίζουν ότι αυτά τα ευρήματα είναι κλινικά σημαντικά.

Η αμπρεναβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή γονιδιοτοξική σε μεγάλο αριθμό *in vivo* και *in vitro* γενετικών προσδιορισμών τοξικότητας, που περιελάμβαναν τις βακτηριδιακές αναστροφές μεταλλάξεις (Ames), τα λεμφώματα στα ποντίκια, τον μικροπυρήνα αρουραίων και τις χρωμοσωμικές ατυπίες σε λεμφοκύτταρα ανθρώπου.

Σε τοξικολογικές μελέτες επί ενηλίκων πειραματοζώων, τα ευρήματα με κλινική σημασία αφορούσαν κυρίως ηπατικές και γαστρεντερικές διαταραχές. Η ηπατοτοξικότητα εκδηλώθηκε με άνοδο των ηπατικών ενζύμων και του ηπατικού βάρους και μικροσκοπικές αλλοιώσεις, συμπεριλαμβανομένης και της ηπατοκυτταρικής νέκρωσης. Υπάρχει δυνατότητα παρακολούθησης και εντοπισμού των φαινομένων αυτών στην κλινική πράξη, με προσδιορισμό της ALT, της AST και της αλκαλικής φωσφατάσης. Ωστόσο, μεταξύ των ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκε σημαντική ηπατοτοξικότητα, είτε κατά την διάρκεια χορήγησης του Agenerase είτε μετά την διακοπή του.

Η αμπρεναβίρη δεν επηρεάζει την γονιμότητα.

Αν και στις μελέτες επί πειραματοζώων δεν παρατηρήθηκε τοπική τοξικότητα ή ευαισθητοποίηση, διαπιστώθηκε ότι στα κουνέλια το φάρμακο προκαλεί ήπιο οφθαλμικό ερεθισμό.

Οι μελέτες τοξικότητας σε νεαρά πειραματόζωα, στα οποία το φάρμακο χορηγήθηκε από ηλικία τεσσάρων ημερών, έδειξαν υψηλή θνητότητα τόσο στους μάρτυρες όσο και στα ζώα που εκτέθηκαν στην αμπρεναβίρη. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι στα νεαρά ζώα λείπουν οι πλήρως ανεπτυγμένες μεταβολικές οδοί που επιτρέπουν την αποβολή της αμπρεναβίρης ή ορισμένων κρίσιμων συστατικών του σκευάσματος (π.χ προπυλενική γλυκόλη, PEG 400). Πάντως η πιθανότητα αναφυλακτικής αντίδρασης στην PEG 400 δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Στα πλαίσια κλινικών μελετών, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αμπρεναβίρης δεν έχει τεκμηριωθεί σε παιδιά κάτω των 4 ετών.

Με χορήγηση σε έγκυους ποντικούς, κουνέλια και αρουραίους δεν προέκυψε επίδραση στην πρόωμη ή όψιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Ωστόσο, με συστηματική έκθεση σημαντικά κατώτερη (κουνέλια) ή όχι σημαντικά ανώτερη (αρουραίοι) σε σχέση με την αναμενόμενη στον άνθρωπο με θεραπευτική χρήση, παρατηρήθηκαν περιορισμένες μεταβολές, όπως επιμήκυνση του θύμου και μικρές αλλοιώσεις του σκελετού, φαινόμενα που υποδηλώνουν καθυστέρηση της ανάπτυξης. Μία δοσοεξαρτώμενη αύξηση στο βάρος του πλακούντα διαπιστώθηκε στο κουνέλι και τον αρουραίο, πράγμα που ενδέχεται να αποτελεί ένδειξη επίδρασης στην πλακουντιακή λειτουργία. Είναι συνεπώς σκόπιμο οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που λαμβάνουν Agenerase να εφαρμόζουν αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους (π.χ μηχανικές).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Προπυλενική γλυκόλη, macrogol 400 (PEG 400), d-α-τοκοφερολική πολυαιθυλενική γλυκόλη 1000 (TPGS), acesulfame potassium, σακχαρινικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο, τεχνικό άρωμα σταφυλιού, φυσικό άρωμα μέντας, μενθόλη, άνυδρο κιτρικό οξύ, ένυδρο κιτρικό νάτριο, κεκαθαρμένο ύδωρ.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25° C.

Το διάλυμα να απορρίπτεται 15 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκές φιάλες από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο HDPE που περιέχουν 240 ml πόσιμου διαλύματος. Μέσα στη συσκευασία περιλαμβάνεται ένας μετρητής δόσης των 20 ml.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 ONN
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/148/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Οκτωβρίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17 Νοεμβρίου 2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**A. ΚΑΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

B. ΟΡΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

A. ΚΑΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Μαλακά καψάκια

- Glaxo Operations UK Limited, Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Ηνωμένο Βασίλειο
Η άδεια παραγωγής εκδόθηκε στις 30 Ιουνίου 1995 από τον Medicines Control Agency, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, Ηνωμένο Βασίλειο.

Πόσιμο διάλυμα

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σημείο 4.2).

- **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΦΥΛΛΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Agenerase 50 mg μαλακά καψάκια
Αμπρεναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg αμπρεναβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αυτό το προϊόν περιέχει γλυκερόλη, σορβιτόλη E420 και προπυλενική γλυκόλη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

480 μαλακά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΔΔΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30° C.
Ο περιέκτης να φυλάσσεται ερμητικά κλειστός.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/148/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΦΥΛΛΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Agenerase 150 mg μαλακά καψάκια
Αμπρεναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 150 mg αμπρεναβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αυτό το προϊόν περιέχει γλυκερόλη, σορβιτόλη E420 και προπυλενική γλυκόλη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

240 μαλακά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30° C.
Ο περιέκτης να φυλάσσεται ερμητικά κλειστός.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/148/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Agenerase 150 mg μαλακά καψάκια
Αμπρεναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 150 mg αμπρεναβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αυτό το προϊόν περιέχει γλυκερόλη, σορβιτόλη E420 και προπυλενική γλυκόλη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δύο φιάλες που περιέχουν η κάθε μία 240 μαλακά καψάκια.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30° C.
Ο περιέκτης να φυλάσσεται ερμητικά κλειστός.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/148/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Agenerase 15 mg/ml πόσιμο διάλυμα
Αμπρεναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

240 ml πόσιμου διαλύματος που περιέχει 15 mg/ml αμπρεναβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αυτό το προϊόν περιέχει προπυλενική γλυκόλη, κάλιο και νάτριο.
Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

240 ml πόσιμο διάλυμα.
Στη συσκευασία περιλαμβάνεται ένας μετρητής δόσης 20 ml.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25° C.
Το διάλυμα να απορρίπτεται 15 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/148/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΦΥΛΛΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Agenerase 15 mg/ml πόσιμο διάλυμα
Αμπρεναβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

240 ml πόσιμο διαλύματος που περιέχει 15 mg/ml αμπρεναβίρης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αυτό το προϊόν περιέχει προπυλενική γλυκόλη, κάλιο και νάτριο.
Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

240 ml πόσιμο διάλυμα.
Στη συσκευασία περιλαμβάνεται ένας μετρητής δόσης 20 ml.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25° C.
Το διάλυμα να απορρίπτεται 15 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/00/148/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Agenerase 50 mg μαλακά καψάκια

Αμπρεναβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Με το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης θα ενημερωθείτε για τα ακόλουθα:

1. Τι είναι το Agenerase και ποια είναι η χρήση του
2. Πριν πάρετε το Agenerase
3. Πώς να πάρετε το Agenerase
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Agenerase
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ AGENERASE ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Agenerase ανήκει σε μία κατηγορία αντιικών φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς πρωτεάσης. Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης που προκαλείται από τον Ιό της Ανοσολογικής Ανεπάρκειας του Ανθρώπου (HIV).

Το Agenerase χρησιμοποιείται σε μολυσμένους από τον HIV-1 ενήλικες και παιδιά άνω των 4 ετών που έχουν ξαναπάρει αναστολέα πρωτεάσης. Το Agenerase συνταγογραφείται για χρήση σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Ο γιατρός σας κανονικά θα σας καθοδηγήσει στο να μη λαμβάνεται τα καψάκια Agenerase με χαμηλές δόσεις ριτοναβίρης για να ενισχύεται τη δράση του. Η επιλογή του Agenerase θα βασιστεί στον έλεγχο ανθεκτικότητας που σας έχει υποβάλει ο γιατρός και στο ιστορικό της θεραπείας σας.

Το όφελος της ενίσχυσης της αμπρεναβίρης με ριτοναβίρη δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς που δεν έχουν ξαναπάρει αναστολέα πρωτεάσης.

2. ΠΡΙΝ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ AGENERASE

Μην πάρετε το Agenerase

- αν είστε αλλεργικός (υπερευαίσθητος) στην αμπρεναβίρη ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά.
- αν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο (βλέπε 'Προσέξτε ιδιαίτερα με το Agenerase').
- αν παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:
 - αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη (συνχά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των αλλεργικών συμπτωμάτων – αυτά τα φάρμακα μπορεί να χορηγούνται χωρίς συνταγή)
 - πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας)
 - σιζαπρίδη (χρησιμοποιείται για την ανακούφιση ορισμένων στομαχικών προβλημάτων)
 - παράγωγα εργοταμίνης (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κεφαλαλγίας)
 - ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)

- αμιοδαρόνη, κινιδίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αρρυθμιών)
 - φλεκαιμίδη και προπαφενόνη (καρδιολογικά φάρμακα)
 - τριαζολάμη και από του στόματος λαμβανόμενη μιδαζολάμη (χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε και / ή για την ανακούφιση από το άγχος)
 - βεπριδίλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης)
- αν παίρνετε κάποιο προϊόν που περιέχει Βότανο του Αγίου Ιωάννη (*Hypericum perforatum*), καθώς αυτό μπορεί να εμποδίσει τη σωστή λειτουργία του Agenerase (βλέπε ‘Λήψη/χρήση άλλων φαρμάκων’.

Ενημερώστε το γιατρό σας αν έχετε κάποια από τις παρακάτω καταστάσεις, ή παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Agenerase

Θα χρειασθεί να λαμβάνετε το Agenerase κάθε μέρα. Αυτό το φάρμακο βοηθά να ελέγχεται η κατάσταση σας, όμως δεν θεραπεύει πλήρως τη λοίμωξη από τον ιό HIV. Μπορεί να συνεχίσετε να αναπτύσσετε άλλες λοιμώξεις και άλλες ασθένειες που συνδέονται με την HIV νόσο. Θα πρέπει να βρίσκεστε σε τακτική επαφή με το γιατρό σας. Μη διακόψετε τη λήψη του φαρμάκου σας, χωρίς πρώτα να μιλήσετε με το γιατρό σας.

Εαν ο γιατρός σας προτείνει να πάρετε τα καψάκια Agenerase μαζί με χαμηλές δόσεις ριτοναβίρης χρησιμοποιούμενη για να ενισχύσει τη δράση του, τότε παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης της ριτοναβίρης πριν αρχίσετε τη θεραπεία.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες ώστε να συνιστάται η χρήση του Agenerase σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 4 ετών. Υπάρχει επίσης ελλιπής πληροφορία για τη σύσταση της χρήσης των καψακίων Agenerase ενισχυμένων με ριτοναβίρη σε παιδιά ηλικίας 4 έως 12 ετών ή σε οποιοδήποτε ασθενή που ζυγίζει λιγότερο από πενήντα κιλά.

Το Agenerase μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα που λαμβάνετε, γι’ αυτό είναι σημαντικό πριν τη λήψη αυτού του φαρμάκου, να διαβάσετε το επόμενο τμήμα “Λήψη άλλων φαρμάκων”.

Θα πρέπει να πείτε στο γιατρό σας για οποιαδήποτε ιατρική κατάσταση έχετε ή είχατε.

- Παρακαλείσθε να μιλήσετε με το γιατρό σας εαν έχετε ιστορικό ηπατοπάθειας. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που αντιμετωπίζονται με αντιρετροϊκούς παράγοντες είναι σε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να χρειάζονται ελέγχους του αίματος για τον έλεγχο του επιπέδου της ηπατικής λειτουργίας.
- Η χρήση του Agenerase μαζί με ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατοπάθεια. Εαν η ηπατοπάθεια σας είναι σοβαρή δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε αυτό τον συνδυασμό.
- Τα καψάκια Agenerase (χωρίς την ενισχυτική δράση της ριτοναβίρης) έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Εαν έχετε ηπατοπάθεια και ο γιατρός σας αποφασίσει να χρησιμοποιήσει μη ενισχυμένα καψάκια Agenerase (δηλαδή χωρίς ριτοναβίρη), η δόση του Agenerase μπορεί να χρειασθεί να ρυθμιστεί.
- Εχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυξημένης αιμορραγίας σε ασθενείς με αιμοφιλία, οι οποίοι λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης. Η αιτία γι’ αυτό δεν είναι γνωστή. Μπορεί να χρειασθεί επιπροσθέτως, η χορήγηση παράγοντα VIII, ώστε να ελεγχθεί η αιμορραγία.
- Ανακατανομή, συσσώρευση, ή απώλεια λίπους του σώματος μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία. Ενημερώστε το γιατρό σας εαν παρατηρήσετε αλλαγές στο λίπος του σώματος.
- Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας
- Αν έχετε οποιαδήποτε άλλα ιατρικά προβλήματα, συζητήστε τα με το γιατρό σας.

Η θεραπεία με το Agenerase δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης της HIV λοίμωξης σε άλλους, με τη σεξουαλική επαφή ή με μετάγγιση αίματος. Θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε κατάλληλες προφυλάξεις για την πρόληψη της μετάδοσης.

Προβλήματα οστών

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας

Λήψη/χρήση άλλων φαρμάκων

Πριν την έναρξη λήψης της θεραπείας με το Agenerase, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Αυτό είναι **πολύ σημαντικό**, επειδή ορισμένες κατηγορίες φαρμάκων αν ληφθούν ταυτόχρονα με το Agenerase, μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τη δράση των φαρμάκων. Αυτό μπορεί να προκαλέσει σε ορισμένες περιπτώσεις, σοβαρές ιατρικές καταστάσεις.

Υπάρχουν ορισμένα φάρμακα που **δεν πρέπει** να λαμβάνονται με το Agenerase (παρακαλείσθε να δείτε το 'Μην πάρετε το Agenerase' για περισσότερες πληροφορίες.

Το Agenerase ενδέχεται να αλληλεπιδρά με ορισμένα άλλα φάρμακα. Η λήψη των φαρμάκων που αναφέρονται στην συνέχεια ταυτόχρονα με Agenerase θα πρέπει να γίνεται μόνο με την έγκριση του θεράποντος γιατρού: αναισθησιολογικά (π.χ λιδοκαΐνη), αντιβιοτικά (π.χ ριφαμπουτίνη, κλαριθρομυκίνη, δαψόνη και ερυθρομυκίνη), αντιμυκητιασικά (π.χ κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη), ανθελονοσιακά (π.χ αλοφαντρίνη), αντιεπιληπτικά (π.χ καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη), αναστολείς διαύλων ασβεστίου (π.χ αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, ισραδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, νιμοδιπίνη, νισολδιπίνη και βεραπαμίλη), φάρμακα για την υπερχοληστεριναιμία (π.χ ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη), φάρμακα για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας (π.χ σιλденаφίλη, βαρδεναφίλη), μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (π.χ δελαβιρδίνη, εφাবιρένζη και νεβιραπίνη), οπιοειδή (π.χ μεθαδόνη), ορμονικού τύπου οιστρογόνα και προγεσταγόνα (π.χ ορμονικά αντισυλληπτικά όπως το 'χάπι'), μερικά γλυκοκορτικοειδή (π.χ προπιονική φλουτικαζόνη και βουδεσονίδη), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ δεσιπραμίνη και νορτριπτιλίνη), κατασταλτικοί παράγοντες (π.χ μιδαζολάμη χορηγούμενη με ένεση), παροξετίνη και άλλα (π.χ κλοζαπίνη και λοραταδίνη).

Εάν μαζί με το Agenerase παίρνετε ορισμένα άλλα φάρμακα τα οποία είναι δυνατόν να προκαλέσουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, λιδοκαΐνη, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, ραπαμυκίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και βαρφαρίνη, ο γιατρός σας μπορεί να θεωρήσει απαραίτητη την διεξαγωγή πρόσθετων εξετάσεων αίματος, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος για την ασφάλεια σας.

Εάν παίρνετε αντισυλληπτικό χάπι συνιστάται να χρησιμοποιείτε εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ προφυλακτικό) για την πρόληψη της εγκυμοσύνης όσο διάστημα παίρνετε το Agenerase. Η συγχρόνηση Agenerase και αντισυλληπτικού χαπιού μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της θεραπευτικής δράσης του Agenerase.

Λήψη του Agenerase με τροφές και ποτά

Τα καψάκια Agenerase πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα μαζί με νερό ή άλλο ρόφημα. Μπορούν να ληφθούν πριν ή μετά το φαγητό.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας, αν είστε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος. Η ασφαλής χρήση του Agenerase κατά την εγκυμοσύνη δεν έχει αποδειχθεί. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Δε συνιστάται να θηλάζετε το μωρό σας κατά τη διάρκεια της λήψης του Agenerase. Συνιστάται οι γυναίκες με HIV λοίμωξη να μη θηλάζουν τα βρέφη τους προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση της HIV λοίμωξης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν έχουν γίνει μελέτες για τις επιδράσεις του Agenerase στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Αν αισθάνεσθε ζάλη με το Agenerase μην χειρίζεστε κανένα εργαλείο ή μηχανή.

Σημαντική πληροφορία για τα συστατικά των καψακίων Agenerase

Αυτά τα καψάκια περιέχουν γλυκερόλη, η οποία μπορεί να είναι επιβλαβής σε μεγάλες δόσεις. Η γλυκερόλη μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγία, στομαχική διαταραχή και διάρροια.

Αυτά τα καψάκια περιέχουν επίσης σορβιτόλη. Αν έχετε ενημερωθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε μερικά σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Λόγω του ότι τα καψάκια Agenerase περιέχουν βιταμίνη E, δεν πρέπει να λαμβάνετε επιπροσθέτως συμπληρώματα βιταμίνης E.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ AGENERASE

Πάντοτε να παίρνετε το Agenerase αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Αν χρειασθεί η λήψη κάποιου αντιόξινου για τη δυσπεψία, ή αν λαμβάνετε κάποιο φάρμακο που περιέχει αντιόξινο (π.χ διδανοσίνη), συνιστάται η λήψη του περισσότερο από μία ώρα πριν ή μετά τη λήψη του Agenerase, αλλιώς οι δράσεις του Agenerase μπορεί να μειωθούν.

- Να καταπίνετε ολόκληρα τα καψάκια Agenerase με νερό ή άλλο ποτό. Μπορεί να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.
- *Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 12 ετών και πάνω) (σωματικό βάρος μεγαλύτερο των 50 kg):* Η συνήθης δόση του Agenerase καψάκια είναι 600 mg δύο φορές την ημέρα με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι δεν είναι κατάλληλο για σας να πάρετε ριτοναβίρη, θα πρέπει να πάρετε αυξημένες δόσεις Agenerase (1200 mg δύο φορές την ημέρα).
- *Παιδιά (4 έως 12 ετών) και ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 50 kg:* Η δόση θα πρέπει να υπολογισθεί από το γιατρό σας και εξαρτάται από το βάρος του παιδιού. Η συνήθης δόση των καψακίων Agenerase είναι 20 mg για κάθε χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, δύο φορές την ημέρα. Δεν πρέπει να πάρετε περισσότερο από 2400 mg την ημέρα.

Σε μερικές περιπτώσεις ο γιατρός σας μπορεί να αναπροσαρμόσει τη δόση του Agenerase αν παίρνετε παράλληλα και άλλα φάρμακα.

Για να επιτευχθεί το πλήρες όφελος από το Agenerase, είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε **ολόκληρη** την ημερήσια δόση που σας έδωσε ο γιατρός σας.

Διατίθεται και πόσιμο διάλυμα του Agenerase για παιδιά και ενήλικες που δεν μπορούν να καταπιούν τα καψάκια.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Agenerase από την κανονική

Αν λάβετε παραπάνω Agenerase από τη συνταγογραφηθείσα δόση, θα πρέπει να έλθετε άμεσα σε επαφή με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό, για να σας συμβουλευθεί.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Agenerase

Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση του Agenerase, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε κανονικά όπως πριν. Μην πάρετε διπλή δόση, για να αναπληρώσετε τις δόσεις που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Agenerase

Δεν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Agenerase χωρίς να συμβουλευθείτε το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα έτσι και το Agenerase μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Όταν δίδεται θεραπεία για HIV λοίμωξη, ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται, δεν είναι πάντα δυνατόν να αποδοθούν στο Agenerase, σε άλλα φάρμακα που λαμβάνετε ταυτόχρονα ή στην HIV νόσο. Γι' αυτό το λόγο είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας για οποιεσδήποτε αλλαγές στην υγεία σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αυτές μπορεί να επηρεάζουν περισσότερους από 10 στους 100 ασθενείς)

- Κεφαλαλγία, κακουχία
- Διάρροια, αδιαθεσία, έμετος, μετεωρισμός
- Δερματικά εξανθήματα (ερυθρά, επηρμένα ή κνιδωτικά) – Περιστασιακά το δερματικό εξάνθημα μπορεί να είναι σοβαρό και να πρέπει να διακόψετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου.
- Αυξήσεις στη χολεστερόλη του αίματος (ένα είδος λιπιδίου του αίματος). Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Agenerase.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αυτές μπορεί να επηρεάζουν 1 έως 10 στους 100 ασθενείς)

- Αυξημένα τριγλυκερίδια (ένα είδος λίπιδίου του αίματος), μεταβολές στο σχήμα του σώματος λόγω ανακατανομής του λίπους,
- Κακή διάθεση, κατάθλιψη, δυσκολία στον ύπνο, απώλεια όρεξης
- Μυρμηγκιάσματα ή τσιμπήματα γύρω από τα χείλια και το στόμα, μη ελεγχόμενες κινήσεις
- Πόνος, δυσφορία ή καούρες στο στομάχι, χαλαρά κόπρανα,
- Αυξήσεις στα ένζυμα που παράγονται από το ήπαρ και ονομάζονται τρανσαμινάσες, αυξήσεις στο ένζυμο που παράγεται από το πάγκρεας και ονομάζεται αμυλάση

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αυτές μπορεί να επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 100 ασθενείς)

- Αυξήσεις στη γλυκόζη του αίματος. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Agenerase.
- Αυξήσεις σε μία ουσία του αίματος που ονομάζεται χολερυθρίνη
- Οίδημα του προσώπου, των χειλιών και της γλώσσας (αγγειοοίδημα)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (αυτές μπορεί να επηρεάζουν 1 στους 1.000 ασθενείς)

- Σοβαρή ή επικίνδυνη για τη ζωή δερματική αντίδραση (σύνδρομο Stevens Johnson)

Άλλες πιθανές δράσεις

Σε ασθενείς με αιμοφιλία τύπου Α και Β έχει αναφερθεί αυξημένη αιμορραγία ενώ ελάμβαναν αναστολείς πρωτεάσης. Εάν αυτό συμβεί σε σας ζητήστε αμέσως τη βοήθεια του γιατρού σας.

Υπάρχουν αναφορές εμφάνισης μυϊκού άλγους, ευαισθησίας στην αφή, ή αδυναμίας ιδιαίτερα με αντιρετροϊκή θεραπεία που περιλαμβάνει αναστολείς πρωτεάσης και νουκλεοσιδικά ανάλογα. Σε σπάνιες περιπτώσεις αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές (ραβδομυόλυση).

Ο συνδυασμός αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στο σχήμα του σώματος λόγω μεταβολών στη κατανομή του λίπους. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια λίπους από τα πόδια, τα χέρια και το πρόσωπο αύξηση του λίπους στην κοιλιά και άλλα εσωτερικά όργανα, διόγκωση του στήθους και λιποειδείς εναποθέσεις στο πίσω μέρος του λαιμού (βοοειδής αυχένας). Η αιτία και η μακροχρόνια επίδραση στην υγεία αυτών των καταστάσεων δεν είναι γνωστά επί του παρόντος. Συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί επίσης να προκαλέσει αυξημένο γαλακτικό οξύ και σάκχαρο στο αίμα, υπερλιπιδαιμία (αυξημένα λίπη στο αίμα) και αντίσταση στην ινσουλίνη.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ AGENERASE

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν ούτε προσεγγίζουν τα παιδιά.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30° C.

Πάντα φυλάσσεται ο περιέκτης ερμητικά κλειστός για να προφυλαχθεί από την υγρασία.

Να μη χρησιμοποιείται το Agenerase μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Agenerase

Δραστική ουσία είναι η αμπρεναβίρη.

Κάθε καψάκιο Agenerase περιέχει 50 mg αμπρεναβίρης.

Τα άλλα συστατικά που περιέχονται στο καψάκιο είναι, d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS), macrogol 400 (πολυαιθυλενική γλυκόλη 400) και προπυλενική γλυκόλη. Το κέλυφος του καψακίου περιέχει επίσης, ζελατίνη, γλυκερόλη, d-σορβιτόλη και διάλυμα σορβιτανών, διοξείδιο τιτανίου και κόκκινη χρωστική.

Εμφάνιση του Agenerase και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα μαλακά καψάκια Agenerase 50 mg διατίθενται σε πλαστικές φιάλες που περιέχουν 480 καψάκια. Αυτά τα μαλακά καψάκια είναι επιμήκη, αδιαφανή, χρώματος υπόλευκου έως κρεμώδους και τυπωμένα με τον κωδικό GX CC1.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός

Παραγωγός
Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Ηνωμένο Βασίλειο

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας
Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Ηνωμένο Βασίλειο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

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

България
ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

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

Malta
GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Agenerase 150 mg μαλακά καψάκια

Αμπρεναβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Με το παρόν φύλλο οδηγιών θα ενημερωθείτε για τα ακόλουθα:

1. Τι είναι το Agenerase και ποια είναι η χρήση του
2. Πριν πάρετε το Agenerase
3. Πώς να πάρετε το Agenerase
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Agenerase
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ AGENERASE ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Agenerase ανήκει σε μία κατηγορία αντιικών φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς πρωτεάσης. Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης που προκαλείται από τον Ιό της Ανοσολογικής Ανεπάρκειας του Ανθρώπου (HIV).

Το Agenerase χρησιμοποιείται σε μολυσμένους από τον HIV-1 ενήλικες και παιδιά άνω των 4 ετών που έχουν ξαναπάρει αναστολέα πρωτεάσης. Το Agenerase συνταγογραφείται για χρήση σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Ο γιατρός σας κανονικά θα σας καθοδηγήσει στο να μη λαμβάνεται τα καψάκια Agenerase με χαμηλές δόσεις ριτοναβίρης για να ενισχύεται τη δράση του. Η επιλογή του Agenerase θα βασιστεί στον έλεγχο ανθεκτικότητας που σας έχει υποβάλει ο γιατρός και στο ιστορικό της θεραπείας σας.

Το όφελος της ενίσχυσης της αμπρεναβίρης με ριτοναβίρη δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς που δεν έχουν ξαναπάρει αναστολέα πρωτεάσης.

2. ΠΡΙΝ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ AGENERASE

Μην πάρετε το Agenerase

- αν είστε αλλεργικός (υπερευαίσθητος) στην αμπρεναβίρη ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά.
- αν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο (βλέπε 'Προσέξτε ιδιαίτερα με το Agenerase').
- αν παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:
 - αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη (συνχά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των αλλεργικών συμπτωμάτων – αυτά τα φάρμακα μπορεί να χορηγούνται χωρίς συνταγή)
 - πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας)
 - σιζαπρίδη (χρησιμοποιείται για την ανακούφιση ορισμένων στομαχικών προβλημάτων)
 - παράγωγα εργοταμίνης (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κεφαλαλγίας)

- ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)
 - αμιοδαρόνη, κινιδίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αρρυθμιών)
 - φλεκαιμίδα και προπαφενόνη (καρδιολογικά φάρμακα)
 - τριαζολάμη και από του στόματος λαμβανόμενη μιδαζολάμη (χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε και / ή για την ανακούφιση από το άγχος)
 - βεπριδίλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης)
- αν παίρνετε κάποιο προϊόν που περιέχει Βότανο του Αγίου Ιωάννη (*Hypericum perforatum*), καθώς αυτό μπορεί να εμποδίσει τη σωστή λειτουργία του Agenerase (βλέπε 'Λήψη/χρήση άλλων φαρμάκων'.

Ενημερώστε το γιατρό σας αν έχετε κάποια από τις παρακάτω καταστάσεις, ή παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Agenerase

Θα χρειασθεί να λαμβάνετε το Agenerase κάθε μέρα. Αυτό το φάρμακο βοηθά να ελέγχεται η κατάστασή σας, όμως δεν θεραπεύει πλήρως τη λοίμωξη από τον ιό HIV. Μπορεί να συνεχίσετε να αναπτύσσετε άλλες λοιμώξεις και άλλες ασθένειες που συνδέονται με την HIV νόσο. Θα πρέπει να βρίσκεστε σε τακτική επαφή με το γιατρό σας. Μη διακόψετε τη λήψη του φαρμάκου σας, χωρίς πρώτα να μιλήσετε με το γιατρό σας.

Εαν ο γιατρός σας προτείνει να πάρετε τα καψάκια Agenerase μαζί με χαμηλές δόσεις ριτοναβίρης χρησιμοποιούμενη για να ενισχύσει τη δράση του, τότε παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης της ριτοναβίρης πριν αρχίσετε τη θεραπεία.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες ώστε να συνιστάται η χρήση του Agenerase σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 4 ετών. Υπάρχει επίσης ελλιπής πληροφορία για τη σύσταση της χρήσης των καψακίων Agenerase ενισχυμένων με ριτοναβίρη σε παιδιά ηλικίας 4 έως 12 ετών ή σε οποιοδήποτε ασθενή που ζυγίζει λιγότερο από πενήντα κιλά.

Το Agenerase μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα που λαμβάνετε, γι' αυτό είναι σημαντικό πριν τη λήψη αυτού του φαρμάκου, να διαβάσετε το επόμενο τμήμα "Λήψη άλλων φαρμάκων".

Θα πρέπει να πείτε στο γιατρό σας για οποιαδήποτε ιατρική κατάσταση έχετε ή είχατε.

- Παρακαλείσθε να μιλήσετε με το γιατρό σας εαν έχετε ιστορικό ηπατοπάθειας. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που αντιμετωπίζονται με αντιρετροϊκούς παράγοντες είναι σε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να χρειάζονται ελέγχους του αίματος για τον έλεγχο του επιπέδου της ηπατικής λειτουργίας.
- Η χρήση του Agenerase μαζί με ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατοπάθεια. Εαν η ηπατοπάθεια σας είναι σοβαρή δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε αυτό τον συνδυασμό.
- Τα καψάκια Agenerase (χωρίς την ενισχυτική δράση της ριτοναβίρης) έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Εαν έχετε ηπατοπάθεια και ο γιατρός σας αποφασίσει να χρησιμοποιήσει μη ενισχυμένα καψάκια Agenerase (δηλαδή χωρίς ριτοναβίρη), η δόση του Agenerase μπορεί να χρειασθεί να ρυθμιστεί.
- Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυξημένης αιμορραγίας σε ασθενείς με αιμοφιλία, οι οποίοι λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης. Η αιτία γι' αυτό δεν είναι γνωστή. Μπορεί να χρειασθεί επιπροσθέτως, η χορήγηση παράγοντα VIII, ώστε να ελεγχθεί η αιμορραγία.
- Ανακατανομή, συσσώρευση, ή απώλεια λίπους του σώματος μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία. Ενημερώστε το γιατρό σας εαν παρατηρήσετε αλλαγές στο λίπος του σώματος.
- Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς

έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας

- Αν έχετε οποιαδήποτε άλλα ιατρικά προβλήματα, συζητήστε τα με το γιατρό σας.

Η θεραπεία με το Agenerase δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης της HIV λοίμωξης σε άλλους, με τη σεξουαλική επαφή ή με μετάγγιση αίματος. Θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε κατάλληλες προφυλάξεις για την πρόληψη της μετάδοσης.

Προβλήματα οστών

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας

Λήψη/χρήση άλλων φαρμάκων

Πριν την έναρξη λήψης της θεραπείας με το Agenerase, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Αυτό είναι **πολύ σημαντικό**, επειδή ορισμένες κατηγορίες φαρμάκων αν ληφθούν ταυτόχρονα με το Agenerase, μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τη δράση των φαρμάκων. Αυτό μπορεί να προκαλέσει σε ορισμένες περιπτώσεις, σοβαρές ιατρικές καταστάσεις.

Υπάρχουν ορισμένα φάρμακα που **δεν πρέπει** να λαμβάνονται με το Agenerase (παρακαλείσθε να δείτε το 'Μην πάρετε το Agenerase' για περισσότερες πληροφορίες).

Το Agenerase ενδέχεται να αλληλεπιδρά με ορισμένα άλλα φάρμακα. Η λήψη των φαρμάκων που αναφέρονται στην συνέχεια ταυτόχρονα με Agenerase θα πρέπει να γίνεται μόνο με την έγκριση του θεράποντος γιατρού: αναισθησιολογικά (π.χ λιδοκαΐνη), αντιβιοτικά (π.χ ριφαμπουτίνη, κλαριθρομυκίνη, δαψόνη και ερυθρομυκίνη), αντιμυκητιασικά (π.χ κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη), ανθελονοσιακά (π.χ αλοφαντρίνη), αντιεπιληπτικά (π.χ καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη), αναστολείς διπύλων ασβεστίου (π.χ αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, ισραδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, νιμοδιπίνη, νισολδιπίνη και βεραπαμίλη), φάρμακα για την υπέρχοληστεριναμία (π.χ ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη), φάρμακα για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας (π.χ σιλδεναφίλη, βαρδεναφίλη), μη νουκλεοσιδική αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (π.χ δελαβιρδίνη, εφাবιρένζη και νεβιραπίνη), οπιοειδή (π.χ μεθαδόνη), ορμονικού τύπου οιστρογόνα και προγεσταγόνα (π.χ ορμονικά αντισυλληπτικά όπως το 'χάπι'), μερικά γλυκοκορτικοειδή (π.χ προπιονική φλουτικαζόνη και βουδεσονίδη), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ δεσιπραμίνη και νορτριπτιλίνη), κατασταλτικοί παράγοντες (π.χ μιδαζολάμη χορηγούμενη με ένεση), παροξετίνη και άλλα (π.χ κλοζαπίνη και λοραταδίνη).

Εάν μαζί με το Agenerase παίρνετε ορισμένα άλλα φάρμακα τα οποία είναι δυνατόν να προκαλέσουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, λιδοκαΐνη, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, ραπαμυκίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και βαρφαρίνη, ο γιατρός σας μπορεί να θεωρήσει απαραίτητη την διεξαγωγή πρόσθετων εξετάσεων αίματος, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος για την ασφάλεια σας.

Εάν παίρνετε αντισυλληπτικό χάπι συνιστάται να χρησιμοποιείτε εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ προφυλακτικό) για την πρόληψη της εγκυμοσύνης όσο διάστημα παίρνετε το Agenerase. Η συγχορήγηση Agenerase και αντισυλληπτικού χαπιού μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της θεραπευτικής δράσης του Agenerase.

Λήψη του Agenerase με τροφές και ποτά

Τα καψάκια Agenerase πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα μαζί με νερό ή άλλο ρόφημα. Μπορούν να ληφθούν πριν ή μετά το φαγητό.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας, αν είστε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος. Η ασφαλής χρήση του Agenerase κατά την εγκυμοσύνη, δεν έχει αποδειχθεί. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Δεν συνιστάται να θηλάζετε το μωρό σας κατά τη διάρκεια της λήψης του Agenerase. Συνιστάται, οι γυναίκες με HIV λοίμωξη να μη θηλάζουν τα βρέφη τους, προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση της HIV λοίμωξης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν έχουν γίνει μελέτες για τις επιδράσεις του Agenerase στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Αν αισθάνεσθε ζάλη με το Agenerase μην χειρίζεστε κανένα εργαλείο ή μηχανή.

Σημαντική πληροφορία για τα συστατικά των καψακίων Agenerase

Αυτά τα καψάκια περιέχουν γλυκερόλη, η οποία μπορεί να είναι επιβλαβής σε μεγάλες δόσεις. Η γλυκερόλη μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγία, στομαχική διαταραχή και διάρροια.

Αυτά τα καψάκια περιέχουν επίσης σορβιτόλη. Αν έχετε ενημερωθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε μερικά σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Λόγω του ότι τα καψάκια Agenerase περιέχουν βιταμίνη E, δεν πρέπει να λαμβάνετε επιπροσθέτως συμπληρώματα βιταμίνης E.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ AGENERASE

Πάντοτε να παίρνετε το Agenerase αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Αν χρειασθεί η λήψη κάποιου αντιόξινου για τη δυσπεψία, ή αν λαμβάνετε κάποιο φάρμακο που περιέχει αντιόξινο (π.χ διδανοσίνη), συνιστάται η λήψη του περισσότερο από μία ώρα πριν ή μετά τη λήψη του Agenerase, αλλιώς οι δράσεις του Agenerase μπορεί να μειωθούν.

- Να καταπίνετε ολόκληρα τα καψάκια Agenerase με νερό ή άλλο ποτό. Μπορεί να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.
- *Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 12 ετών και πάνω) (σωματικό βάρος μεγαλύτερο των 50 kg):* Η συνήθης δόση του Agenerase καψάκια είναι 600 mg δύο φορές την ημέρα με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι δεν είναι κατάλληλο για σας να πάρετε ριτοναβίρη, θα πρέπει να πάρετε αυξημένες δόσεις Agenerase (1200 mg δύο φορές την ημέρα).
- *Παιδιά (4 έως 12 ετών) και ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 50 kg:* Η δόση θα πρέπει να υπολογισθεί από το γιατρό σας και εξαρτάται από το βάρος του παιδιού. Η συνήθης δόση των καψακίων Agenerase είναι 20 mg για κάθε χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, δύο φορές την ημέρα. Δεν πρέπει να πάρετε περισσότερο από 2400 mg την ημέρα.

Σε μερικές περιπτώσεις ο γιατρός σας μπορεί να αναπροσαρμόσει τη δόση του Agenerase αν παίρνετε παράλληλα και άλλα φάρμακα.

Για να επιτευχθεί το πλήρες όφελος από το Agenerase, είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε **ολόκληρη** την ημερήσια δόση που σας έδωσε ο γιατρός σας.

Διατίθεται και πόσιμο διάλυμα του Agenerase για παιδιά και ενήλικες που δεν μπορούν να καταπιούν τα καψάκια.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Agenerase από την κανονική

Αν λάβετε παραπάνω Agenerase από τη συνταγογραφηθείσα δόση, θα πρέπει να έλθετε άμεσα σε επαφή με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό, για να σας συμβουλευθεί.

Εάν ξεχάσατε να πάρετε το Agenerase

Αν ξεχάσατε να πάρετε μία δόση του Agenerase, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε κανονικά όπως πριν. Μην πάρετε διπλή δόση, για να αναπληρώσετε τις δόσεις που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Agenerase

Δεν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Agenerase χωρίς να συμβουλευθείτε το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Agenerase μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Όταν δίδεται θεραπεία για HIV λοίμωξη, ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται, δεν είναι πάντα δυνατόν να αποδοθούν στο Agenerase, σε άλλα φάρμακα που λαμβάνετε ταυτόχρονα ή στην HIV νόσο. Γι' αυτό το λόγο είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας για οποιεσδήποτε αλλαγές στην υγεία σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αυτές μπορεί να επηρεάζουν περισσότερους από 10 στους 100 ασθενείς)

- Κεφαλαλγία, κακουχία
- Διάρροια, αδιαθεσία, έμετος, μετεωρισμός
- Δερματικά εξανθήματα (ερυθρά, επηρμένα ή κνιδωτικά) – Περιστασιακά το δερματικό εξάνθημα μπορεί να είναι σοβαρό και να πρέπει να διακόψετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου.
- Αυξήσεις στη χολεστερόλη του αίματος (ένα είδος λιπιδίου του αίματος). Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Agenerase.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αυτές μπορεί να επηρεάζουν 1 έως 10 στους 100 ασθενείς)

- Αυξημένα τριγλυκερίδια (ένα είδος λίπιδιου του αίματος), μεταβολές στο σχήμα του σώματος λόγω ανακατανομής του λίπους,
- Κακή διάθεση, κατάθλιψη, δυσκολία στον ύπνο, απώλεια όρεξης
- Μυρμηγκιάσματα ή τσιμπήματα γύρω από τα χείλια και το στόμα, μη ελεγχόμενες κινήσεις
- Πόνος, δυσφορία ή καούρες στο στομάχι, χαλαρά κόπρανα,
- Αυξήσεις στα ένζυμα που παράγονται από το ήπαρ και ονομάζονται τρανσαμινάσες, αυξήσεις στο ένζυμο που παράγεται από το πάγκρεας και ονομάζεται αμυλάση

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αυτές μπορεί να επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 100 ασθενείς)

- Αυξήσεις στη γλυκόζη του αίματος. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Agenerase.
- Αυξήσεις σε μία ουσία του αίματος που ονομάζεται χολερυθρίνη
- Οίδημα του προσώπου, των χειλιών και της γλώσσας (αγγειοοίδημα)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (αυτές μπορεί να επηρεάζουν 1 στους 1.000 ασθενείς)

- Σοβαρή ή επικίνδυνη για τη ζωή δερματική αντίδραση (σύνδρομο Stevens Johnson)

Άλλες πιθανές δράσεις

Σε ασθενείς με αιμοφιλία τύπου Α και Β έχει αναφερθεί αυξημένη αιμορραγία ενώ ελάμβαναν αναστολείς πρωτεάσης. Εάν αυτό συμβεί σε σας ζητήστε αμέσως τη βοήθεια του γιατρού σας.

Υπάρχουν αναφορές εμφάνισης μυϊκού άλγους, ευαισθησίας στην αφή, ή αδυναμίας ιδιαίτερα με αντιρετροϊκή θεραπεία που περιλαμβάνει αναστολείς πρωτεάσης και νουκλεοσιδικά ανάλογα. Σε σπάνιες περιπτώσεις αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές (ραβδομυόλυση).

Ο συνδυασμός αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στο σχήμα του σώματος λόγω μεταβολών στη κατανομή του λίπους. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια λίπους από τα πόδια, τα χέρια και το πρόσωπο αύξηση του λίπους στην κοιλιά και άλλα εσωτερικά όργανα, διόγκωση του στήθους και λιποειδείς εναποθέσεις στο πίσω μέρος του λαιμού (βοοειδής αυχένas). Η αιτία και η μακροχρόνια επίδραση στην υγεία αυτών των καταστάσεων δεν είναι γνωστά επί του παρόντος. Συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί επίσης να προκαλέσει αυξημένο γαλακτικό οξύ και σάκχαρο στο αίμα, υπερλιπιδαιμία (αυξημένα λίπη στο αίμα) και αντίσταση στην ινσουλίνη.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ AGENERASE

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν ούτε προσεγγίζουν τα παιδιά.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Πάντα φυλάσσεται ο περιέκτης ερμητικά κλειστός για να προφυλαχθεί από την υγρασία.

Να μη χρησιμοποιείται το Agenerase μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Agenerase

Δραστική ουσία είναι η αμπρεναβίρη.
Κάθε καψάκιο Agenerase περιέχει 150 mg αμπρεναβίρης.

Τα άλλα συστατικά που περιέχονται στο καψάκιο είναι, d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS), macrogol 400 (πολυαιθυλενική γλυκόλη 400) και προπυλενική γλυκόλη. Το κέλυφος του καψακίου περιέχει επίσης, ζελατίνη, γλυκερόλη, d-σορβιτόλη και διάλυμα σορβιτανών, διοξείδιο του τιτανίου και κόκκινη χρωστική.

Εμφάνιση του Agenerase και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα μαλακά καψάκια Agenerase 150 mg διατίθενται σε πλαστικές φιάλες που περιέχουν 240 μαλακά καψάκια. Αυτά τα μαλακά καψάκια είναι επιμήκη, αδιαφανή, χρώματος υπόλευκου έως κρεμώδους και τυπωμένα με τον κωδικό GX CC2.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός

Παραγωγός
Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Ηνωμένο Βασίλειο

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας
Glaxo Group Ltd.
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Ηνωμένο Βασίλειο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

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

България
ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

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

Malta
GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Το παρόν φύλλο χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Agenerase 150 mg μαλακά καψάκια

Αμπρεναβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να το δώσετε σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Με το παρόν φύλλο οδηγιών θα ενημερωθείτε για τα ακόλουθα:

1. Τι είναι το Agenerase και ποια είναι η χρήση του
2. Πριν πάρετε το Agenerase
3. Πώς να πάρετε το Agenerase
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Agenerase
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ AGENERASE ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Agenerase ανήκει σε μία κατηγορία αντιικών φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς πρωτεάσης. Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης που προκαλείται από τον Ιό της Ανοσολογικής Ανεπάρκειας του Ανθρώπου (HIV).

Το Agenerase χρησιμοποιείται σε μολυσμένους από τον HIV-1 ενήλικες και παιδιά άνω των 4 ετών που έχουν ξαναπάρει αναστολέα πρωτεάσης. Το Agenerase συνταγογραφείται για χρήση σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Ο γιατρός σας κανονικά θα σας καθοδηγήσει στο να μη λαμβάνεται τα καψάκια Agenerase με χαμηλές δόσεις ριτοναβίρης για να ενισχύεται τη δράση του. Η επιλογή του Agenerase θα βασιστεί στον έλεγχο ανθεκτικότητας που σας έχει υποβάλει ο γιατρός και στο ιστορικό της θεραπείας σας.

Το όφελος της ενίσχυσης της αμπρεναβίρης με ριτοναβίρη δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς που δεν έχουν ξαναπάρει αναστολέα πρωτεάσης.

2. ΠΡΙΝ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ AGENERASE

Μην πάρετε το Agenerase

- αν είστε αλλεργικός (υπερευαίσθητος) στην αμπρεναβίρη ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά.
- αν έχετε σοβαρή ηπατική νόσο (βλέπε 'Προσέξτε ιδιαίτερα με το Agenerase').
- αν παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:
 - αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη (συχνά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των αλλεργικών συμπτωμάτων – αυτά τα φάρμακα μπορεί να χορηγούνται χωρίς συνταγή)
 - πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας)
 - σιζαπρίδη (χρησιμοποιείται για την ανακούφιση ορισμένων στομαχικών προβλημάτων)
 - παράγωγα εργοταμίνης (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κεφαλαλγίας)

- ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)
 - αμιοδαρόνη, κινιδίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αρρυθμιών)
 - φλεκαιμίδη και προπαφενόνη (καρδιολογικά φάρμακα)
 - τριαζολάμη και από του στόματος λαμβανόμενη μιδαζολάμη (χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε και / ή για την ανακούφιση από το άγχος)
 - βεπριδίλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης)
- αν παίρνετε κάποιο προϊόν που περιέχει Βότανο του Αγίου Ιωάννη (*Hypericum perforatum*), καθώς αυτό μπορεί να εμποδίσει τη σωστή λειτουργία του Agenerase (βλέπε 'Λήψη/χρήση άλλων φαρμάκων'.

Ενημερώστε το γιατρό σας αν έχετε κάποια από τις παρακάτω καταστάσεις, ή παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Agenerase Θα χρειασθεί να λαμβάνετε το Agenerase κάθε μέρα. Αυτό το φάρμακο βοηθά να ελέγχεται η κατάστασή σας, όμως δεν θεραπεύει πλήρως τη λοίμωξη από τον ιό HIV. Μπορεί να συνεχίσετε να αναπτύσσετε άλλες λοιμώξεις και άλλες ασθένειες που συνδέονται με την HIV νόσο. Θα πρέπει να βρίσκεστε σε τακτική επαφή με το γιατρό σας. Μη διακόψετε τη λήψη του φαρμάκου σας, χωρίς πρώτα να μιλήσετε με το γιατρό σας.

Εαν ο γιατρός σας προτείνει να πάρετε τα καψάκια Agenerase μαζί με χαμηλές δόσεις ριτοναβίρης χρησιμοποιούμενη για να ενισχύσει τη δράση του, τότε παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης της ριτοναβίρης πριν αρχίσετε τη θεραπεία.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες ώστε να συνιστάται η χρήση του Agenerase σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 4 ετών. Υπάρχει επίσης ελλιπής πληροφορία για τη σύσταση της χρήσης των καψακίων Agenerase ενισχυμένων με ριτοναβίρη σε παιδιά ηλικίας 4 έως 12 ετών ή σε οποιοδήποτε ασθενή που ζυγίζει λιγότερο από πενήντα κιλά.

Το Agenerase μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα που λαμβάνετε, γι' αυτό είναι σημαντικό πριν τη λήψη αυτού του φαρμάκου, να διαβάσετε το επόμενο τμήμα "Λήψη άλλων φαρμάκων".

Θα πρέπει να πείτε στο γιατρό σας για οποιαδήποτε ιατρική κατάσταση έχετε ή είχατε.

- Παρακαλείσθε να μιλήσετε με το γιατρό σας εαν έχετε ιστορικό ηπατοπάθειας. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που αντιμετωπίζονται με αντιρετροϊκούς παράγοντες είναι σε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να χρειάζονται μετρήσεις του αίματος για τον έλεγχο του επιπέδου της ηπατικής λειτουργίας.
- Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυξημένης αιμορραγίας σε ασθενείς με αιμοφιλία, οι οποίοι λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης. Η αιτία γι' αυτό δεν είναι γνωστή. Μπορεί να χρειασθεί επιπροσθέτως, η χορήγηση παράγοντα VIII, ώστε να ελεγχθεί η αιμορραγία.
- Ανακατονόμηση, συσσωρευση, ή απώλεια λίπους του σώματος μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία. Ενημερώστε το γιατρό σας εαν παρατηρήσετε αλλαγές στο λίπος του σώματος.
- Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας
- Αν έχετε οποιαδήποτε άλλα ιατρικά προβλήματα, συζητήστε τα με το γιατρό σας.

Η θεραπεία με το Agenerase δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης της HIV λοίμωξης σε άλλους, με τη σεξουαλική επαφή ή με μετάγγιση αίματος. Θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε κατάλληλες προφυλάξεις για την πρόληψη της μετάδοσης.

Προβλήματα οστών

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας

Λήψη/χρήση άλλων φαρμάκων

Πριν την έναρξη λήψης της θεραπείας με το Agenerase, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Αυτό είναι **πολύ σημαντικό**, επειδή ορισμένες κατηγορίες φαρμάκων αν ληφθούν ταυτόχρονα με το Agenerase, μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τη δράση των φαρμάκων. Αυτό μπορεί να προκαλέσει σε ορισμένες περιπτώσεις, σοβαρές ιατρικές καταστάσεις.

Υπάρχουν ορισμένα φάρμακα που **δεν πρέπει** να λαμβάνονται με το Agenerase (παρακαλείσθε να δείτε το 'Μην πάρετε το Agenerase' για περισσότερες πληροφορίες).

Το Agenerase ενδέχεται να αλληλεπιδρά με ορισμένα άλλα φάρμακα. Η λήψη των φαρμάκων που αναφέρονται στην συνέχεια ταυτόχρονα με Agenerase θα πρέπει να γίνεται μόνο με την έγκριση του θεράποντος γιατρού: αναισθησιολογικά (π.χ λιδοκαΐνη), αντιβιοτικά (π.χ ριφαμπουτίνη, κλαριθρομυκίνη, δαψόνη και ερυθρομυκίνη), αντιμυκητιασικά (π.χ κετοконаζόλη, ιτραконаζόλη), ανθελονοσιακά (π.χ αλοφάντρινη), αντιεπιληπτικά (π.χ καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη), αναστολείς διαύλων ασβεστίου (π.χ αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, ισραδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, νιμοδιπίνη, νισολδιπίνη και βεραπαμίλη), φάρμακα για την υπέρχοληστεριναιμία (π.χ ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη), φάρμακα για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας (π.χ σιλδεναφίλη, βαρδεναφίλη), μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (π.χ δελαβιρδίνη, εφাবιρένζη και νεβιραπίνη), οπιοειδή (π.χ μεθαδόνη), ορμονικού τύπου οιστρογόνα και προγεσταγόνα (π.χ ορμονικά αντισυλληπτικά όπως το 'χάπι'), μερικά γλυκοκορτικοειδή (π.χ προπιονική φλουτικαζόνη και βουδεσονίδη), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (π.χ δεσιπραμίνη και νορτριπτιλίνη), κατασταλτικοί παράγοντες (π.χ μιδαζολάμη χορηγούμενη με ένεση), παροξετίνη και άλλα (π.χ κλοζαπίνη και λοραταδίνη).

Εάν μαζί με το Agenerase παίρνετε ορισμένα άλλα φάρμακα τα οποία είναι δυνατόν να προκαλέσουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, λιδοκαΐνη, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, ραπαμυκίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και βαρφαρίνη, ο γιατρός σας μπορεί να θεωρήσει απαραίτητη την διεξαγωγή πρόσθετων εξετάσεων αίματος, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος για την ασφάλεια σας.

Εάν παίρνετε αντισυλληπτικό χάπι συνιστάται να χρησιμοποιείτε εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ προφυλακτικό) για την πρόληψη της εγκυμοσύνης όσο διάστημα παίρνετε το Agenerase. Η συγχρόνηση Agenerase και αντισυλληπτικού χαπιού μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της θεραπευτικής δράσης του Agenerase.

Λήψη του Agenerase με τροφές και ποτά

Τα καψάκια Agenerase πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα μαζί με νερό ή άλλο ρόφημα. Μπορούν να ληφθούν πριν ή μετά το φαγητό.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας, αν είστε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος. Η ασφαλής χρήση του Agenerase κατά την εγκυμοσύνη, δεν έχει αποδειχθεί. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Δεν συνιστάται να θηλάζετε το μωρό σας κατά τη διάρκεια της λήψης του Agenerase. Συνιστάται, οι γυναίκες με HIV λοίμωξη να μη θηλάζουν τα βρέφη τους, προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση της HIV λοίμωξης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν έχουν γίνει μελέτες για τις επιδράσεις του Agenerase στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Αν αισθάνεσθε ζάλη με το Agenerase μην χειρίζεστε κανένα εργαλείο ή μηχανή.

Σημαντική πληροφορία για τα συστατικά των καψακίων Agenerase

Αυτά τα καψάκια περιέχουν γλυκερόλη, η οποία μπορεί να είναι επιβλαβής σε μεγάλες δόσεις. Η γλυκερόλη μπορεί να προκαλέσει κεφαλαλγία, στομαχική διαταραχή και διάρροια.

Αυτά τα καψάκια περιέχουν επίσης σορβιτόλη. Αν έχετε ενημερωθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε μερικά σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Λόγω του ότι τα καψάκια Agenerase περιέχουν βιταμίνη E, δεν πρέπει να λαμβάνετε επιπροσθέτως συμπληρώματα βιταμίνης E.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ AGENERASE

Πάντοτε να παίρνετε το Agenerase αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Αν χρειασθεί η λήψη κάποιου αντιόξινου για τη δυσπεψία, ή αν λαμβάνετε κάποιο φάρμακο που περιέχει αντιόξινο (π.χ διδανοσίνη), συνιστάται η λήψη του περισσότερο από μία ώρα πριν ή μετά τη λήψη του Agenerase, αλλιώς οι δράσεις του Agenerase μπορεί να μειωθούν.

- Να καταπίνετε ολόκληρα τα καψάκια Agenerase με νερό ή άλλο ποτό. Μπορεί να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.
- *Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 12 ετών και πάνω) (σωματικό βάρος μεγαλύτερο των 50 kg):* Η συνήθης δόση του Agenerase καψάκια είναι 600 mg δύο φορές την ημέρα με ριτοναβίρη 100 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι δεν είναι κατάλληλο για σας να πάρετε ριτοναβίρη, θα πρέπει να πάρετε αυξημένες δόσεις Agenerase (1200 mg δύο φορές την ημέρα).
- *Παιδιά (4 έως 12 ετών) και ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 50 kg:* Η δόση θα πρέπει να υπολογισθεί από το γιατρό σας και εξαρτάται από το βάρος του παιδιού. Η συνήθης δόση των καψακίων Agenerase είναι 20 mg για κάθε χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, δύο φορές την ημέρα. Δεν πρέπει να πάρετε περισσότερο από 2400 mg την ημέρα.

Σε μερικές περιπτώσεις ο γιατρός σας μπορεί να αναπροσαρμόσει τη δόση του Agenerase αν παίρνετε παράλληλα και άλλα φάρμακα.

Για να επιτευχθεί το πλήρες όφελος από το Agenerase, είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε **ολόκληρη** την ημερήσια δόση που σας έδωσε ο γιατρός σας.

Διατίθεται και πόσιμο διάλυμα του Agenerase για παιδιά και ενήλικες που δεν μπορούν να καταπιούν τα καψάκια.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Agenerase από την κανονική

Αν λάβετε παραπάνω Agenerase από τη συνταγογραφηθείσα δόση, θα πρέπει να έλθετε άμεσα σε επαφή με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό, για να σας συμβουλευθεί.

Εάν ξεχάσατε να πάρετε το Agenerase

Αν ξεχάσατε να πάρετε μία δόση του Agenerase, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε κανονικά όπως πριν. Μην πάρετε διπλή δόση, για να αναπληρώσετε τις δόσεις που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Agenerase

Δεν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Agenerase χωρίς να συμβουλευθείτε το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Agenerase μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Όταν δίδεται θεραπεία για HIV λοίμωξη, ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται, δεν είναι πάντα δυνατόν να αποδοθούν στο Agenerase, σε άλλα φάρμακα που λαμβάνετε ταυτόχρονα ή στην HIV νόσο. Γι' αυτό το λόγο είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας για οποιεσδήποτε αλλαγές στην υγεία σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αυτές μπορεί να επηρεάζουν περισσότερους από 10 στους 100 ασθενείς)

- Κεφαλαλγία, κακουχία
- Διάρροια, αδιαθεσία, έμετος, μετεωρισμός
- Δερματικά εξανθήματα (ερυθρά, επηρμένα ή κνιδωτικά) – Περιστασιακά το δερματικό εξάνθημα μπορεί να είναι σοβαρό και να πρέπει να διακόψετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου.
- Αυξήσεις στη χολεστερόλη του αίματος (ένα είδος λιπιδίου του αίματος). Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Agenerase.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αυτές μπορεί να επηρεάζουν 1 έως 10 στους 100 ασθενείς)

- Αυξημένα τριγλυκερίδια (ένα είδος λίπιδιου του αίματος), μεταβολές στο σχήμα του σώματος λόγω ανακατανομής του λίπους,
- Κακή διάθεση, κατάθλιψη, δυσκολία στον ύπνο, απώλεια όρεξης
- Μυρμηγκιάσματα ή τσιμπήματα γύρω από τα χείλια και το στόμα, μη ελεγχόμενες κινήσεις
- Πόνος, δυσφορία ή καούρες στο στομάχι, χαλαρά κόπρανα,
- Αυξήσεις στα ένζυμα που παράγονται από το ήπαρ και ονομάζονται τρανσαμινάσες, αυξήσεις στο ένζυμο που παράγεται από το πάγκρεας και ονομάζεται αμυλάση

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αυτές μπορεί να επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 100 ασθενείς)

- Αυξήσεις στη γλυκόζη του αίματος. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Agenerase.
- Αυξήσεις σε μία ουσία του αίματος που ονομάζεται χολερυθρίνη
- Οίδημα του προσώπου, των χειλιών και της γλώσσας (αγγειοοίδημα)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (αυτές μπορεί να επηρεάζουν 1 στους 1.000 ασθενείς)

- Σοβαρή ή επικίνδυνη για τη ζωή δερματική αντίδραση (σύνδρομο Stevens Johnson)

Άλλες πιθανές δράσεις

Σε ασθενείς με αιμοφιλία τύπου Α και Β έχει αναφερθεί αυξημένη αιμορραγία ενώ ελάμβαναν αναστολείς πρωτεάσης. Εάν αυτό συμβεί σε σας ζητήστε αμέσως τη βοήθεια του γιατρού σας.

Υπάρχουν αναφορές εμφάνισης μυϊκού άλγους, ευαισθησίας στην αφή, ή αδυναμίας ιδιαίτερα με αντιρετροϊκή θεραπεία που περιλαμβάνει αναστολείς πρωτεάσης και νουκλεοσιδικά ανάλογα. Σε σπάνιες περιπτώσεις αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές (ραβδομυόλυση).

Ο συνδυασμός αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στο σχήμα του σώματος λόγω μεταβολών στην κατανομή του λίπους. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια λίπους από τα πόδια, τα χέρια και το πρόσωπο αύξηση του λίπους στην κοιλιά και άλλα εσωτερικά όργανα, διόγκωση του στήθους και λιποειδείς εναποθέσεις στο πίσω μέρος του λαιμού (βοοειδής αυχένas). Η αιτία και η μακροχρόνια επίδραση στην υγεία αυτών των καταστάσεων δεν είναι γνωστά επί του παρόντος. Συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί επίσης να προκαλέσει αυξημένο γαλακτικό οξύ και σάκχαρο στο αίμα, υπερλιπιδαιμία (αυξημένα λίπη στο αίμα) και αντίσταση στην ινσουλίνη.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ AGENERASE

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν ούτε προσεγγίζουν τα παιδιά.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Πάντα φυλάσσεται ο περιέκτης ερμητικά κλειστός για να προφυλαχθεί από την υγρασία.

Να μη χρησιμοποιείται το Agenerase μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Agenerase

Δραστική ουσία είναι η αμπρεναβίρη.

Κάθε καψάκιο Agenerase περιέχει 150 mg αμπρεναβίρης.

Τα άλλα συστατικά που περιέχονται στο καψάκιο είναι, d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS), macrogol 400 (πολυαιθυλενική γλυκόλη 400) και προπυλενική γλυκόλη. Το κέλυφος του καψακίου περιέχει επίσης, ζελατίνη, γλυκερόλη, d-σορβιτόλη και διάλυμα σορβιτανών, διοξείδιο του τιτανίου και κόκκινη χρωστική.

Εμφάνιση του Agenerase και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα μαλακά καψάκια Agenerase 150 mg διατίθενται σε συσκευασία δύο πλαστικών φιαλών που η καθεμία περιέχει 240 μαλακά καψάκια. Αυτά τα μαλακά καψάκια είναι επιμήκη, αδιαφανή, χρώματος υπόλευκου έως κρεμώδους και τυπωμένα με τον κωδικό GX CC2.

Κάτοχος αδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Παραγωγός

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Ηνωμένο Βασίλειο

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Тел.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Laboratoire GlaxoSmithKline

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Το παρόν φύλλο χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Agenerase 15 mg/ml πόσιμο διάλυμα

Αμπρεναβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

Με το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης θα ενημερωθείτε για τα ακόλουθα:

1. Τι είναι το Agenerase και ποια είναι η χρήση του
2. Πριν πάρετε το Agenerase
3. Πώς να πάρετε το Agenerase
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Agenerase
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ AGENERASE ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Agenerase ανήκει σε μία κατηγορία αντιικών φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς πρωτεάσης. Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης που προκαλείται από τον Ιό της Ανοσολογικής Ανεπάρκειας του Ανθρώπου (HIV).

Το Agenerase χρησιμοποιείται σε μολυσμένους από τον HIV-1 ενήλικες και παιδιά άνω των 4 ετών που έχουν ξαναπάρει αναστολέα πρωτεάσης. Το Agenerase συνταγογραφείται για χρήση σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα.

Η επιλογή του Agenerase θα βασιστεί στον έλεγχο ανθεκτικότητας που σας έχει υποβάλει ο γιατρός και στο ιστορικό της θεραπείας σας.

Το όφελος του πόσιμου διαλύματος Agenerase ενισχυμένου με ριτοναβίρη δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως λάβει αναστολέα πρωτεάσης ή σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως αναστολέα πρωτεάσης.

Θα πρέπει να πάρετε τα καψάκια Agenerase αμέσως μόλις μπορέσετε να τα καταπιείτε.

2. ΠΡΙΝ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ AGENERASE

Μην πάρετε το Agenerase

- αν είσθε αλλεργικός (υπερευαίσθητος) στην αμπρεναβίρη ή σε οποιοδήποτε από τα άλλα συστατικά.
- αν παίρνετε κάποιο από τα παρακάτω φάρμακα:
 - αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη (συχνά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των αλλεργικών συμπτωμάτων – αυτά τα φάρμακα μπορεί να χορηγούνται χωρίς συνταγή)
 - πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας)
 - σιζαπρίδη (χρησιμοποιείται για την ανακούφιση ορισμένων στομαχικών προβλημάτων)
 - παράγωγα εργοταμίνης (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κεφαλαλγίας)
 - ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης)

- αμιοδαρόνη, κινιδίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αρρυθμιών)
- τριαζολάμη και από του στόματος λαμβανόμενη μιδαζολάμη (χρησιμοποιούνται για να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε και / ή για την ανακούφιση από το άγχος)
- βεπριδίλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης)
- αν παίρνετε κάποιο προϊόντα που περιέχουν Βότανο του Αγίου Ιωάννη (*Hypericum perforatum*), καθώς αυτό μπορεί να εμποδίσει τη σωστή λειτουργία του Agenerase (βλέπε 'Λήψη/χρήση άλλων φαρμάκων'.

Λόγω του δυνητικού κινδύνου τοξικότητας από τη μεγάλη ποσότητα του εκδόχου προπυλενική γλυκόλη, το πόσιμο διάλυμα Agenerase αντενδείκνυται σε βρέφη και παιδιά κάτω των 4 ετών, έγκυες γυναίκες, ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή πλήρη έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, ασθενείς με πλήρη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και ασθενείς που κάνουν θεραπεία με δισουλφιράμη, ή μετρονιδαζόλη ή σκευάσματα που περιέχουν αλκοόλη (π.χ ριτοναβίρη πόσιμο διάλυμα) ή επιπρόσθετη προπυλενική γλυκόλη (βλέπε επίσης 'Λήψη/χρήση άλλων φαρμάκων').

Ενημερώστε το γιατρό σας αν έχετε κάποια από τις παρακάτω καταστάσεις, ή παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Agenerase

Θα χρειασθεί να λαμβάνετε το Agenerase κάθε μέρα. Αυτό το φάρμακο βοηθά να ελέγχεται η κατάσταση σας, όμως δεν θεραπεύει πλήρως τη λοίμωξη από τον ιό HIV. Μπορεί να συνεχίσετε να αναπτύσσετε άλλες λοιμώξεις και άλλες ασθένειες που συνδέονται με την HIV νόσο. Θα πρέπει να βρίσκεστε σε τακτική επαφή με το γιατρό σας. Μη διακόψετε τη λήψη του φαρμάκου σας, χωρίς πρώτα να μιλήσετε με το γιατρό σας.

Δεν είναι δυνατόν να γίνουν συστάσεις δοσολογίας σχετικά με τη χρήση χαμηλής δόσης ριτοναβίρης (κανονικά χρησιμοποιείται σαν ενισχυτικό της δράσης με καψάκια Agenerase) μαζί με Agenerase πόσιμο διάλυμα. Επομένως αυτός ο συνδυασμός πρέπει να αποφεύγεται.

Το Agenerase μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα που λαμβάνετε, γι' αυτό είναι σημαντικό πριν τη λήψη αυτού του φαρμάκου, να διαβάσετε το επόμενο τμήμα "Λήψη άλλων φαρμάκων".

Το Agenerase πόσιμο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή ιδιαίτερα εάν έχετε περιορισμένη δραστηριότητα ηπατικών ενζύμων, νεφρική ανεπάρκεια, ή γενικά μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού της αλκοόλης (π.χ Ασιατικής καταγωγής), λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που είναι δυνατόν να σχετίζονται με την προπυλενική γλυκόλη στο διάλυμα.

Για τον ίδιο λόγο όταν λαμβάνετε Agenerase πόσιμο διάλυμα, δεν πρέπει να παίρνετε δισουλφιράμη ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν το μεταβολισμό της αλκοόλης (π.χ μετρονιδαζόλη), ή σκευάσματα που περιέχουν αλκοόλη (π.χ ριτοναβίρη πόσιμο διάλυμα), ή επιπρόσθετη προπυλενική γλυκόλη (βλέπε επίσης Μην πάρετε το Agenerase).

Ο γιατρός θα σας παρακολουθεί για ανεπιθύμητες ενέργειες δυνητικά σχετιζόμενες με την περιεχόμενη προπυλενική γλυκόλη στο πόσιμο διάλυμα Agenerase, ιδιαίτερα αν έχετε νεφρική, ή ηπατική νόσο. Ίσως επίσης χρειασθεί να επαναπροσδιορισθεί η θεραπεία με πόσιμο διάλυμα Agenerase.

Πρέπει να σταματήσετε τη λήψη του πόσιμου διαλύματος Agenerase **αμέσως** μόλις μπορέσετε να καταπιείτε τα καψάκια Agenerase.

Θα πρέπει να πείτε στο γιατρό σας για οποιαδήποτε ιατρική κατάσταση έχετε ή είχατε.

- Αν πάσχετε από ηπατική νόσο, συζητήστε το με τον γιατρό σας.
- Το Agenerase πόσιμο διάλυμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αν πάσχετε από οποιαδήποτε μορφή ηπατοπάθειας.

- Παρακαλείσθε να μιλήσετε με το γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό ηπατοπάθειας. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που αντιμετωπίζονται με αντιρετροϊκούς παράγοντες είναι σε αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορεί να χρειάζονται ελέγχους του αίματος για τον έλεγχο του επιπέδου της ηπατικής λειτουργίας.
- Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυξημένης αιμορραγίας σε ασθενείς με αιμοφιλία, οι οποίοι λαμβάνουν αναστολείς πρωτεάσης. Η αιτία γι' αυτό δεν είναι γνωστή. Μπορεί να χρειασθεί επιπροσθέτως, η χορήγηση παράγοντα VIII, ώστε να ελεγχθεί η αιμορραγία.
- Ανακατανομή, συσσώρευση, ή απώλεια λίπους του σώματος μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε αλλαγές στο λίπος του σώματος.
- Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη HIV λοίμωξη (AIDS) και με ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονώδους αντίδρασης από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.
- Αν έχετε οποιαδήποτε άλλα ιατρικά προβλήματα, συζητήστε τα με το γιατρό σας.

Η θεραπεία με το Agenerase δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης της HIV λοίμωξης σε άλλους, με τη σεξουαλική επαφή ή με μετάγγιση αίματος. Θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε κατάλληλες προφυλάξεις για την πρόληψη της μετάδοσης.

Προβλήματα οστών

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί μεταξύ άλλων να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Λήψη/χρήση άλλων φαρμάκων

Πριν την έναρξη λήψης της θεραπείας με το Agenerase, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Αυτό είναι **πολύ σημαντικό**, επειδή ορισμένες κατηγορίες φαρμάκων αν ληφθούν ταυτόχρονα με το Agenerase, μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τη δράση των φαρμάκων. Αυτό μπορεί να προκαλέσει σε ορισμένες περιπτώσεις, σοβαρές ιατρικές καταστάσεις.

Υπάρχουν ορισμένα φάρμακα που **δεν πρέπει** να λαμβάνονται με το Agenerase (παρακαλείσθε να δείτε το 'Μην πάρετε το Agenerase' για περισσότερες πληροφορίες).

Το Agenerase ενδέχεται να αλληλεπιδρά με ορισμένα άλλα φάρμακα. Η λήψη των φαρμάκων που αναφέρονται στην συνέχεια ταυτόχρονα με Agenerase θα πρέπει να γίνεται μόνο με την έγκριση του θεράποντος γιατρού: αναισθησιολογικά (π.χ λιδοκαΐνη), αντιβιοτικά (π.χ ριφαμπουτίνη, κλαριθρομυκίνη, δαψόνη και ερυθρομυκίνη), αντιμυκητιασικά (π.χ κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη), ανθελονοσιακά (π.χ αλοφάντρίνη), αντιεπιληπτικά (π.χ καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη), αναστολείς διαύλων ασβεστίου (π.χ αμλοδιπίνη, διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, ισραδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, νιμοδιπίνη, νισολδιπίνη και βεραπαμίλη), φάρμακα για την υπερχοληστεριναιμία (π.χ ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη), φάρμακα για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας (π.χ σιλδεναφίλη, βαρδεναφίλη), μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (π.χ δελαβιρδίνη, εφাবιρένζη και νεβιραπίνη), οπιοειδή (π.χ μεθαδόνη), ορμονικού τύπου οιστρογόνα και προγεσταγόνα (π.χ ορμονικά αντισυλληπτικά όπως το 'χάπι'), μερικά γλυκοκορτικοειδή (π.χ προπιονική φλουτικαζόνη και βουδεσονίδη), τρικυκλικά

αντικαταθλιπτικά (π.χ δεσιπραμίνη και νορτριπτιλίνη), κατασταλτικοί παράγοντες (π.χ μιδαζολάμη χορηγούμενη με ένεση), παροξετίνη και άλλα (π.χ κλοζαπίνη και λοραταδίνη).

Εάν μαζί με το Agenerase παίρνετε ορισμένα άλλα φάρμακα τα οποία είναι δυνατόν να προκαλέσουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, λιδοκαΐνη, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, ραπαμυκίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και βαρφαρίνη, ο γιατρός σας μπορεί να θεωρήσει απαραίτητη την διεξαγωγή πρόσθετων εξετάσεων αίματος, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος για την ασφάλεια σας.

Λόγω της περιεχόμενης προπυλενικής γλυκόλης στο πόσιμο διάλυμα, δεν πρέπει να παίρνετε διουρητικά ή άλλα φάρμακα που μειώνουν το μεταβολισμό της αλκοόλης (π.χ μετρονιδαζόλη) ή σκευάσματα που περιέχουν αλκοόλη (π.χ πόσιμο διάλυμα ριτοναβίρης), ή επιπρόσθετη προπυλενική γλυκόλη όταν λαμβάνετε Agenerase πόσιμο διάλυμα (βλέπε Μην πάρετε το Agenerase).

Εάν παίρνετε αντισυλληπτικό χάπι συνιστάται να χρησιμοποιείτε εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ προφυλακτικό) για την πρόληψη της εγκυμοσύνης όσο διάστημα παίρνετε το Agenerase. Η συγχορήγηση Agenerase και αντισυλληπτικού χαπιού μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της θεραπευτικής δράσης του Agenerase.

Λήψη του Agenerase με τροφές και ποτά

Το πόσιμο διάλυμα Agenerase μπορεί να λαμβάνεται πριν ή μετά το φαγητό.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας, αν είστε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος. Η ασφαλής χρήση του Agenerase κατά την εγκυμοσύνη, δεν έχει αποδειχθεί. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Δεν συνιστάται να θηλάζετε το μωρό σας κατά τη διάρκεια της λήψης του Agenerase. Συνιστάται, οι γυναίκες με HIV λοίμωξη να μη θηλάζουν τα βρέφη τους, προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση της HIV λοίμωξης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν έχουν γίνει μελέτες για τις επιδράσεις του Agenerase στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Αν αισθάνεσθε ζάλη με το Agenerase μην χειρίζεστε κανένα εργαλείο ή μηχανή.

Σημαντική πληροφορία για τα συστατικά του πόσιμου διαλύματος Agenerase

Το πόσιμο διάλυμα περιέχει προπυλενική γλυκόλη, η οποία σε υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Η προπυλενική γλυκόλη μπορεί να προκαλέσει μία σειρά ανεπιθύμητων ενεργειών όπως σπασμοί, λήθαργος, ταχυκαρδία και λύση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (βλέπε επίσης Μην πάρετε το Agenerase, Προφυλάξεις και ειδικές προειδοποιήσεις κατά τη χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 4mg νάτριο ανά ml. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με ελεγχόμενη διαίτα νατρίου.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει επίσης 1mg κάλιο ανά ml. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή σε ασθενείς με ελεγχόμενη διαίτα καλίου.

Λόγω του ότι το πόσιμο διάλυμα Agenerase περιέχει βιταμίνη E, δεν πρέπει να λαμβάνετε επιπροσθέτως συμπληρώματα βιταμίνης E.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ AGENERASE

Πάντοτε να παίρνετε το Agenerase αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Το Agenerase μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Αν χρειασθεί η λήψη κάποιου αντιόξινου για τη δυσπεψία, ή αν λαμβάνετε κάποιο φάρμακο που περιέχει αντιόξινο (π.χ διδανοσίνη), συνιστάται η λήψη του περισσότερο από μία ώρα πριν ή μετά τη λήψη του Agenerase, αλλιώς οι δράσεις του Agenerase μπορεί να μειωθούν.

- *Παιδιά 4 ετών και άνω που δεν μπορούν να καταπιούν καψάκια:* Η δόση θα πρέπει να υπολογισθεί από το γιατρό σας και εξαρτάται από το βάρος του παιδιού. Η συνήθης δόση του πόσιμου διαλύματος Agenerase είναι 17 mg (1,1 ml) για κάθε χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, τρεις φορές την ημέρα. Δεν πρέπει να πάρετε περισσότερο από 2800 mg την ημέρα.

Σε μερικές περιπτώσεις ο γιατρός σας μπορεί να αναπροσαρμόσει τη δόση του Agenerase αν παίρνετε παράλληλα και άλλα φάρμακα.

Για να επιτευχθεί το πλήρες όφελος από το Agenerase, είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνετε **ολόκληρη** την ημερήσια δόση που σας έδωσε ο γιατρός σας.

Μέσα στη συσκευασία, διατίθεται και ένα αριθμημένο κυπελλάκι των 20 ml, που θα βοηθήσει να μετρήσετε τη σωστή ποσότητα του πόσιμου διαλύματος για κάθε δόση.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Agenerase από την κανονική

Αν λάβετε παραπάνω Agenerase από τη συνταγογραφηθείσα δόση, θα πρέπει να έλθετε άμεσα σε επαφή με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό, για να σας συμβουλευθεί.

Εάν ξεχάσατε να πάρετε το Agenerase

Αν ξεχάσατε να πάρετε μία δόση του Agenerase, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε κανονικά όπως πριν. Μην πάρετε διπλή δόση, για να αναπληρώσετε τις δόσεις που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Agenerase

Δεν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Agenerase χωρίς να συμβουλευθείτε το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Agenerase μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Όταν δίδεται θεραπεία για HIV λοίμωξη, ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται, δεν είναι πάντα δυνατόν να αποδοθούν στο Agenerase, σε άλλα φάρμακα που λαμβάνετε ταυτόχρονα ή στην HIV νόσο. Γι' αυτό το λόγο είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας για οποιεσδήποτε αλλαγές στην υγεία σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αυτές μπορεί να επηρεάζουν περισσότερους από 10 στους 100 ασθενείς)

- Κεφαλαλγία, κακουχία
- Διάρροια, αδιαθεσία, έμετος, μετεωρισμός
- Δερματικά εξανθήματα (ερυθρά, επηρμένα ή κνιδωτικά) – Περιστασιακά το δερματικό εξάνθημα μπορεί να είναι σοβαρό και να πρέπει να διακόψετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου.
- Αυξήσεις στη χολεστερόλη του αίματος (ένα είδος λιπιδίου του αίματος). Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Agenerase.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αυτές μπορεί να επηρεάζουν 1 έως 10 στους 100 ασθενείς)

- Αυξημένα τριγλυκερίδια (ένα είδος λίπιδίου του αίματος), μεταβολές στο σχήμα του σώματος λόγω ανακατανομής του λίπους,
- Κακή διάθεση, κατάθλιψη, δυσκολία στον ύπνο, απώλεια όρεξης

- Μυρμηγκιάσματα ή τσιμπήματα γύρω από τα χείλια και το στόμα, μη ελεγχόμενες κινήσεις
- Πόνος, δυσφορία ή καούρες στο στομάχι, χαλαρά κόπρανα,
- Αυξήσεις στα ένζυμα που παράγονται από το ήπαρ και ονομάζονται τρανσαμινάσες, αυξήσεις στο ένζυμο που παράγεται από το πάγκρεας και ονομάζεται αμυλάση

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αυτές μπορεί να επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 100 ασθενείς)

- Αυξήσεις στη γλυκόζη του αίματος. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Agenerase.
- Αυξήσεις σε μία ουσία του αίματος που ονομάζεται χολερυθρίνη
- Οίδημα του προσώπου, των χειλιών και της γλώσσας (αγγειοοίδημα)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (αυτές μπορεί να επηρεάζουν 1 στους 1.000 ασθενείς)

- Σοβαρή ή επικίνδυνη για τη ζωή δερματική αντίδραση (σύνδρομο Stevens Johnson)

Άλλες πιθανές δράσεις

Σε ασθενείς με αιμοφιλία τύπου Α και Β έχει αναφερθεί αυξημένη αιμορραγία ενώ ελάμβαναν αναστολείς πρωτεάσης. Εάν αυτό συμβεί σε σας ζητήστε αμέσως τη βοήθεια του γιατρού σας.

Υπάρχουν αναφορές εμφάνισης μυϊκού άλγους, ευαισθησίας στην αφή, ή αδυναμίας ιδιαίτερα με αντιρετροϊκή θεραπεία που περιλαμβάνει αναστολείς πρωτεάσης και νουκλεοσιδικά ανάλογα. Σε σπάνιες περιπτώσεις αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές (ραβδομυόλυση).

Ο συνδυασμός αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στο σχήμα του σώματος λόγω μεταβολών στη κατανομή του λίπους. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν απώλεια λίπους από τα πόδια, τα χέρια και το πρόσωπο αύξηση του λίπους στην κοιλιά και άλλα εσωτερικά όργανα, διόγκωση του στήθους και λιποειδείς εναποθέσεις στο πίσω μέρος του λαιμού (βοοειδής αυχένas). Η αιτία και η μακροχρόνια επίδραση στην υγεία αυτών των καταστάσεων δεν είναι γνωστά επί του παρόντος. Συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί επίσης να προκαλέσει αυξημένο γαλακτικό οξύ και σάκχαρο στο αίμα, υπερλιπιδαιμία (αυξημένα λίπη στο αίμα) και αντίσταση στην ινσουλίνη.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ AGENERASE

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν ούτε προσεγγίζουν τα παιδιά.

Μη φυλάσσετε πάνω από 25° C.

Να μη χρησιμοποιείται το Agenerase μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί.

Το διάλυμα να απορρίπτεται 15 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πως να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Agenerase

Δραστική ουσία είναι η αμπρεναβίρη.

Το πόσιμο διάλυμα Agenerase περιέχει 15 mg/ml αμπρεναβίρης.

Τα άλλα συστατικά είναι, προπυλενική γλυκόλη, macrogol 400 (πολυαιθυλενική γλυκόλη 400), d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS), acesulfame potassium, νατριούχος σακχαρίνη, χλωριούχο νάτριο, τεχνητό άρωμα σταφυλιού,, φυσικό άρωμα μέντας, μενθόλη, άνυδρο κιτρικό οξύ, ένυδρο κιτρικό νάτριο, κεκαθαρμένο ύδωρ.

Εμφάνιση του Agenerase και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το πόσιμο διάλυμα Agenerase διατίθεται σε πλαστικές φιάλες που περιέχουν 240 ml πόσιμο διάλυμα. Είναι ένα διαυγές, ωχροκίτρινο έως κίτρινο διάλυμα με γεύση σταφυλιού και μέντας.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Παραγωγός

Glaxo Wellcome GmbH &
Co. KG
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Γερμανία

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Österreich

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις: