

**LISA I**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Agenerase 50 mg pehmekapslid.

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Kapsel sisaldab 50 mg amprenaviiri.

Abiained:  
d-sorbitool (E420)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Pehmekapsel.

Piklikud, läbipaistmatud, tuhmvalget kuni kreemikat värvi kapslid, millele on trükitud „GX CC1“.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Agenerase, kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega, on näidustatud varem proteaasi inhibiitoriga (PI) ravi saanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute ja üle 4-aastaste laste raviks. Agenerase'i kapsleid peab tavaliselt manustama koos väikese annuse ritonaviiriga, mis on amprenaviiri farmakokineetiline indutseerija (vt lõik 4.2 ja 4.5).

Amprenaviiri valik peab baseeruma viiruse resistentsuse määramise individuaalsetel tulemustel ja patsiendi ravianamneesil (vt lõik 5.1).

Kasu Agenerase'ist koos ritonaviiri lisatoimega ei ole tõestatud PI ravi varem mittesaanud patsientidel (vt lõik 5.1).

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi peab alustama arst, kes on spetsialiseerunud HIV-infektsiooni ravimisele.

Kõigile patsientidele tuleb rõhutada annustamisjuhiste täpse järgimise tähtsust.

Agenerase't manustatakse suu kaudu ning seda võib võtta nii söögi ajal kui söögiaegadest sõltumatult.

Agenerase on saadaval ka peroraalse lahuse kasutamiseks lastel või täiskasvanutel, kes ei ole võimelised kapsleid neelama. Amprenaviiri biosaadavus on 14% väiksem peroraalse lahuse kasutamisel võrreldes kapslitega, mistõttu ei saa kapslite ja peroraalse lahuse annust üks-ühele ümber arvutada (vt lõik 5.2).

Täiskasvanud ning 12-aastased ja vanemad noorukid (kehakaaluga üle 50 kg): Agenerase kapslite soovitatav annus on 600 mg kaks korda ööpäevas koos ritonaviiriga annusena 100 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega.

Kui Agenerase kapsleid kasutatakse ritonaviiri lisatoimeta, tuleb kasutada Agenerase suuremat annust (1200 mg kaks korda päevas).

Lapsed (vanuses 4-12 aastat) ja patsiendid kehakaaluga alla 50 kg: Agenerase kapslite soovitatav annus on 20 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda päevas kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega, mitte ületades ööpäevast koguannust 2400 mg (vt lõik 5.1).

Agenerase farmakokineetikat, efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis väikeses annuses ritonaviiri või teiste proteaasi inhibiitoritega ei ole lastel seni uuritud. Seetõttu tuleb antud kombinatsioonide kasutamist lastel vältida.

Alla 4-aastased lapsed: Agenerase'i ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 4 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid: üle 65-aastastel patsientidel ei ole amprenaviiri farmakokineetikat, efektiivsust ja ohutust uuritud (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus: neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus: amprenaviir metaboliseerub põhiliselt maksas. Maksakahjustusega patsientidel tuleb Agenerase't kasutada ettevaatusega. Nendel patsientidel ei ole ravimi kliinilist efektiivsust ja ohutust kindlaks määratud. Maksakahjustusega patsientide kohta on olemas farmakokineetilised andmed Agenerase'i kapslite kasutamiseks ilma ritonaviiri lisatoimeteta. Farmakokineetiliste andmete põhjal tuleb Agenerase kapslite annust vähendada 450 mg-ni kaks korda päevas mõõduka maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel ning 300 mg-ni kaks korda päevas raske maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel. Maksakahjustusega lastele annustamissoovitused puuduvad (vt lõik 5.2).

Amprenaviiri kasutamist kombinatsioonis ritonaviiriga ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud. Selle kombinatsiooni suhtes ei saa anda soovitusi annuste kohta. Koosmanustamisel tuleb ettevaatlik olla kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ning vastunäidustatud on koosmanustamine raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Agenerase't ei tohi kasutada koos kitsa terapeutilise laiausega ravimitega, mis on tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) substraadid. Koosmanustamise tulemuseks võib olla nende ravimite metabolismi konkureeriv inhibeerimine ning võimalus raskete ja/või eluohtlike kõrvaltoimete tekkeks nagu südame rütmihäired (nt amiodaroon, bepridiil, kinidiin, terfenadiin, astemisool, tsisapriid, pimosiid), respiratoorne depressioon ja/või pikaajaline sedatsioon (nt suukaudne triasolaam ja suukaudne midasolaam (ettevaatus parenteraalselt manustatava midasolaami puhul vt lõik 4.5)) või perifeerne vasospasm või isheemia ja teiste kudede isheemia, kaasaarvatud aju või südamelihase isheemia (nt ergotamiini derivaadid).

Agenerase kombinatsioon ritonaviiriga on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel.

Rifampitsiini kasutamine kombinatsioonis Agenerase'i ja väikeses annuses ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Agenerase'i ja ritonaviiri kombinatsiooni ei tohi manustada koos ravimitega, millel on kitsas terapeutiline laius ja mis on väga sõltuvad CYP2D6 metabolismist, nt flekainiid ja propafenoon (vt lõik 4.5).

Amprenaviiri ei tohi kasutada koos lihtnaistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate preparaatidega, kuna on oht amprenaviiri plasmakontsentratsiooni ja kliinilise toime vähenemiseks (vt lõik 4.5).

#### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiente tuleb hoiatada, et Agenerase või ükskõik milline muu retroviirusevastane ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks ning neil võivad tekkida oportunistlikud infektsioonid või muud HIV-infektsiooni tüsistused. Retroviirusevastane ravi (sh Agenerase) ei vähenda HIV levikut sugulisel teel või vereülekande kaudu. Selle vältimiseks peab jätkuvalt rakendama ettevaatusabinõusid.

Olemasolevate farmakodünaamiliste andmete põhjal peab amprenaviiri kasutama koos vähemalt kahe retroviirusevastase ravimiga. Kui amprenaviiri kasutatakse monoterapiana, tekivad kiiresti resistentsed viirused (vt lõik 5.1). Agenerase'i kapsleid peab tavaliselt manustama kombinatsioonis ritonaviiri väikse annusega ja teiste retroviirusevastaste preparaatidega (vt lõik 4.2).

**Maksahaigus:** Amprenaviiri ohutus ja efektiivsus ei ole kaasuva maksahaigusega patsientidel kindlaks tehtud. Agenerase'i kapslid on kombinatsioonis ritonaviiriga vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad kombineeritud retroviirusevastast ravi on kõrgenenud risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks. Kaasuva B- või C-hepatiidi antiviraalse ravi korral lugege ka nende ravimite kohta käivat teavet.

Eelneva maksapuudulikkusega, kaasaarvatud kroonilise aktiivse hepatiidiga patsientidel esineb sagedamini maksafunktsiooni häireid kombineeritud retroviirusevastase ravi ajal ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapärasele meditsiinilisele praktikale. Kui sellistel patsientidel ilmneb maksahaiguse ägenemise tunnuseid, tuleb kaaluda ravi katkestamist.

##### Ravimid – koostoimed

Agenerase koos ritonaviiriga ja flutikasooni või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine (vt lõik 4.5).

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite lovastatiini ja simvastatiini metabolism sõltub suurel määral CYP3A4-st, mistõttu Agenerase't ei soovitata manustada koos simvastatiini või lovastatiiniga, kuna suurenenud on müopaatia (sh rhabdomyolüüsi) oht. Ettevaatlik peab olema ka Agenerase kasutamisel koos atorvastatiiniga, mida CYP3A4 metaboliseerib vähemal määral. Antud situatsioonis tuleb kaaluda atorvastatiini annuse vähendamist. Kui näidustatud on ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga, soovitatakse kasutada pravastatiini või fluvastatiini (vt lõik 4.5).

Ravimite puhul, mis võivad põhjustada raskeid või eluohtlikke kõrvaltoimeid, nagu karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, tritsüklilised antidepressandid ja varfariin (jälgida INRi), on võimalik määrata nende plasmakontsentratsiooni; see peaks vähendama koosmanustamisega seotud võimalikke ohutusprobleeme.

Agenerase'i ei soovitata kasutada koos halofantriini või (süsteemse) lidokaiiniga (vt lõik 4.5).

Antikonvulsante (karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoiini) tuleb kasutada ettevaatusega. Neid ravimeid samaaegselt kasutavatel patsientidel võib amprenaviiri plasmakontsentratsiooni languse tõttu väheneda Agenerase'i toime (vt lõik 4.5).

Kui Agenerase'iga samaaegselt kasutatakse immunosupressante (tsüklosporiin, takroliimus, rapamütsiin), on soovitatav terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine (vt lõik 4.5).

Ettevaatusega tuleb Agenerase'i kasutada koos PDE5 inhibiitoritega (nt sildenafil ja vardenafiil) (vt lõik 4.5).

Agenerase'i kasutamisel koos delavirdiiniga peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Koos Agenerase'iga manustamisel soovitatakse rifabutiini annust vähemalt 50% võrra vähendada. Kui samaaegselt kasutatakse ka ritonaviiri, võib olla vaja annust veelgi vähendada (vt lõik 4.5).

Metaboolsete koostoimete võimaluse tõttu amprenaviiriga võib muutuda hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide efektiivsus, kuid koostoimete olemuse prognoosimiseks on andmed ebapiisavad. Seetõttu soovitatakse fertiilses eas naistel kasutada alternatiivseid usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.5).

Amprenaviiri manustamisel koos metadooniga väheneb viimase kontsentratsioon. Seetõttu peab metadooni ja amprenaviiri koosmanustamisel jälgima patsiente opiaadi ärajätusündroomi suhtes, eriti juhul, kui kasutatakse ka väikeses annuses ritonaviiri. Hetkel puuduvad soovitusel amprenaviiri annuse kohandamiseks, kui seda manustatakse koos metadooniga.

Agenerase kapslid sisaldavad vitamiini E (36 TÜ 50 mg kapslis), mistõttu vitamiin E täiendavat kasutamist ei soovitata.

Agenerase kapslid sisaldavad ka sorbitooli (E420). Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoositalumatus.

Agenerase peroraalse lahuse suurest propüleenglükooli sisaldusest tingitud võimaliku mürgistusohu tõttu on antud ravimvorm vastunäidustatud alla 4-aastastel lastel ning seda peavad ettevaatusega kasutama ka teatud teised patsiendid. Täieliku informatsiooni saamiseks tuleb tutvuda Agenerase peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõttega.

#### Lööbed/nahareaktsioonid

Enamik kerge või mõõduka lööbega patsiente võib jätkata Agenerase kasutamist. Sügelust võivad vähendada ja lööbe taandumist kiirendada sobivad antihistamiinikumid (nt tsetirisiinivesinikkloriid). Kui lööbega kaasnevad süsteemsed sümptomid, allergilised sümptomid või limaskestade haaratus, tuleb Agenerase püsivalt ära jätta (vt lõik 4.8).

#### Hüperglükeemia

Retroviirusevastast ravi (sh proteaasi inhibiitoreid) saavatel patsientidel on kirjeldatud suhkurtõve esmast avaldumist, hüperglükeemiat või olemasoleva suhkurtõve süvenemist. Mõnel juhul oli hüperglükeemia raskekujuline ja mõnel juhul kaasnes ka ketoatsidoos. Paljudel neist patsientidest esinesid muud haigusseisundid, millest mõned vajasisid ravi preparaatidega, mida on seostatud suhkurtõve või hüperglükeemia tekkega. Veresuhkru taset tuleb mõõta enne Agenerase-ravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal.

#### Lipodüstroofia

Kombineeritud retroviirusevastast ravi on seostatud organismi rasvkoe ümberjaotumisega (lipodüstroofia) HIV-infektsiooniga patsientidel. Selle pikaajalised tagajärjed ei ole hetkel teada. Ka selle tekkemehhanismi kohta on teadmised vähesed. Hüpoteesina on esitatud seost vistseraalse lipomatoosi ja proteaasi inhibiitorite ning lipoatroofia ja nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorite vahel. Suuremat lipodüstroofia riski on seostatud individuaalsete teguritega nagu kõrgem eluiga ja ravimiga seotud teguritega nagu retroviirusevastase ravi pikem kestus ja sellega seotud metaboolsed häired. Arstlik läbivaatus peab hõlmama rasvkoe ümberjaotumisnähtude hindamist.

#### Lipiididesisalduse suurenemine

Ravi amprenaviiriga on põhjustanud triglütseriidide ja kolesterooli kontsentratsiooni suurenemist. Triglütseriidide ja kolesterooli sisaldust tuleb määrata enne Agenerase-ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, vt lõik 4.8.

Lipiidide ainevahetushäireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

#### Hemofiiliaga patsiendid

Proteaasi inhibiitoritega ravi saavatel A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud verejooksude sagenemist, kaasa arvatud spontaansed naha ja liigeseõõne verevalumid. Mõnele patsiendile manustati täiendavalt faktorit VIII. Enam kui pooltel kirjeldatud juhtudel jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või ravi katkestamise korral alustati seda uuesti. Põhjuslik seos on kindlaks tehtud, kuigi toimemehhanism ei ole selge. Hemofiiliaga patsiente tuleb seetõttu teavitada suurenenud verejooksuohu võimalusest.

#### Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis carinii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Osteonekroos: Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on proteaasi inhibiitoritest läbi viidud ainult amprenaviiriga. Kui manustada amprenaviiri ja ritonaviiri koos, siis ritonaviiri metaboolne koostoimete profiil võib olla ülekaalus, sest ritonaviir on tugevam CYP3A4 inhibiitor. Ritonaviir inhibeerib ka CYP2D6 ja indutseerib CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 ja glükuronosüültransferaasi. Enne Agenerase'i ja ritonaviiri ravi alustamist tuleb läbi lugeda kogu informatsioon ritonaviiri kohta.

Amprenaviir ja ritonaviir metaboliseeruvad põhiliselt maksas CYP3A4 vahendusel. Seetõttu võivad sama ensüümi poolt metaboliseeritavad või CYP3A4 aktiivsust mõjutavad ravimid muuta amprenaviiri farmakokineetikat. Sarnaselt võivad amprenaviir ja ritonaviir muuta sama ensüümi poolt metaboliseeritavate ravimite farmakokineetikat.

#### **Vastunäidustatud kombinatsioonid (vt lõik 4.3)**

##### Kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraadid

Agenerase'i ei tohi kasutada koos kitsa terapeutilise laiausega ravimitega, milles sisalduvad toimeained on tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) substraadid. Koosmanustamise tulemuseks võib olla nende toimeainete metabolismi konkureeriv inhibeerimine, mis viib nende plasmakontsentratsiooni suurenemise ning raskete ja/või eluohtlike kõrvaltoimete tekkeni, nagu südame rütmihäired (nt amiodaroon, astemisool, bepridiil, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, terfenadiin) või perifeerne vasospasm või isheemia (nt ergotamiin, dihidroergotamiin).

##### Kitsa terapeutilise indeksiga CYP2D6 substraadid

Agenerase'i ja ritonaviiri kombinatsiooni ei tohi kasutada koos ravimitega, milles sisalduvad toimeained on väga sõltuvad CYP2D6 metabolismist ning mille plasmakontsentratsiooni suurenemist seostatakse raskete ja/või eluohtlike kõrvaltoimete tekkega. Nendeks toimeaineteks on flekainiid ja propafenoon.

### Rifampitsiin

Rifampitsiin on tugev CYP3A4 indutseerija ning on tõestatud, et see põhjustab amprenaviiri AUC 82% vähenemist, mis võib viia viroloogilise ravivastuse kadumise ja resistentsuse tekkimiseni. Kui ekspositsiooni vähenemist on püütud kompenseerida teiste koos ritonaviiriga manustatavate proteaasi inhibiitorite annuse suurendamisega, on täheldatud maksareaktsioonide suurt esinemissagedust. Rifampitsiini kasutamine kombinatsioonis Agenerase'i ja väikeses annuses ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Naistepuna (*Hypericum perforatum*)

Naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldava preparaadi samaaegsel kasutamisel võib väheneda amprenaviiri sisaldus seerumis. See on tingitud ravimit metaboliseerivate ensüümide indutseerimisest naistepuna poolt. Seetõttu ei tohi naistepunaürti sisaldavaid preparaate Agenerase'iga kombineerida. Kui patsient juba kasutab naistepunaürti, tuleb kontrollida amprenaviiri ja võimalusel ka viiruse taset ning lõpetada naistepuna kasutamine. Naistepuna ärajätmisel võib amprenaviiri sisaldus suurened. Amprenaviiri annus võib vajada kohandamist. Indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädalat pärast naistepuna kasutamise lõpetamist.

- Muud kombinatsioonid

Täiskasvanutelt on saadud järgmised andmed koostoitete kohta.

### Retroviirusevastased ravimid

- **Proteaasi inhibiitorid (PI):**

Indinaviir: indinaviiri AUC,  $C_{min}$  ja  $C_{max}$  vähenesid amprenaviiriga koosmanustamisel vastavalt 38%, 27% ja 22%. Nende muutuste kliiniline tähtsus ei ole teada. Amprenaviiri AUC,  $C_{min}$  ja  $C_{max}$  suurenesid vastavalt 33%, 25% ja 18%. Indinaviiri ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida.

Sakvinaviir: amprenaviiriga koosmanustamisel vähenesid sakvinaviiri AUC ja  $C_{min}$  vastavalt 19% ja 48% ning  $C_{max}$  suurenes 21%. Nende muutuste kliiniline tähtsus ei ole teada. Amprenaviiri AUC,  $C_{min}$  ja  $C_{max}$  vähenesid vastavalt 32%, 14% ja 37%. Sakvinaviiri ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida.

Nelfinaviir: nelfinaviiri AUC,  $C_{min}$  ja  $C_{max}$  suurenesid amprenaviiriga koosmanustamisel vastavalt 15%, 14% ja 12%. Amprenaviiri  $C_{max}$  vähenes 14%, samal ajal kui AUC ja  $C_{min}$  suurenesid vastavalt 9% ja 189%. Nelfinaviiri ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida (vt ka efavirens allpool).

Ritonaviir: Amprenaviiri AUC ja  $C_{min}$  suurenesid vastavalt 64% ja 508%, kui ritonaviiri (100 mg kaks korda päevas) annustati koos amprenaviiri kapslitega (600 mg kaks korda ööpäevas) võrreldes väärtustega, mis saadi pärast 1200 mg amprenaviiri kapslite manustamist kaks korda ööpäevas. Kliinilistes uuringutes on kasutatud amprenaviiri annuseid 600 mg kaks korda päevas ja ritonaviiri 100 mg kaks korda päevas; kinnitades selle skeemi ohutust ja tõhusust.

Lopinaviir/ritonaviir (Kaletra): avatud paastuvabas farmakokineetilises uuringus vähenesid lopinaviiri AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{min}$  vastavalt 38%, 28% ja 52%, kui amprenaviiri (750 mg kaks korda päevas) annustati kombinatsioonis Kaletraga (400 mg lopinaviiri + 100 mg ritonaviiri kaks korda päevas). Samas uuringus suurenesid amprenaviiri AUC,  $C_{max}$ , ja  $C_{min}$  vastavalt 72%, 12% ja 483%, võrreldes amprenaviiri standardannuste järgsete väärtustega (1200 mg kaks korda päevas).

Amprenaviiri plasma  $C_{min}$ -i väärtused, mis saadakse kombinatsioonis amprenaviir (600 mg kaks korda päevas) koos Kaletraga (400 mg lopinaviiri + 100 mg ritonaviiri kaks korda päevas), on umbes 40...50% madalamad, kui amprenaviiri (600 mg kaks korda päevas) manustamisel koos ritonaviiriga 100 mg kaks korda päevas. Lisades amprenaviiri ja Kaletra skeemile ritonaviiri, suurenevad lopinaviiri  $C_{min}$ -i väärtused, ei suurene aga amprenaviiri  $C_{min}$ -i väärtused. Ei saa anda soovitusi annuste suuruse

kohta amprenaviiri ja Kaletra koosmanustamisel, kuid on soovitatav läbi viia täpne monitooring, sest selle kombinatsiooni ohutus ja efektiivsus on teadmata.

- ***Nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTId):***

Zidovudiin: amprenaviiriga koosmanustamisel suurenesid zidovudiini AUC ja  $C_{\max}$  vastavalt 31% ja 40%. Amprenaviiri AUC ja  $C_{\max}$  ei muutunud. Zidovudiini ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida.

Lamivudiin: lamivudiini ja amprenaviiri koosmanustamisel ei muutunud kummagi ravimi AUC ja  $C_{\max}$ . Lamivudiini ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida.

Abakaviir: amprenaviiriga koosmanustamisel ei muutunud abakaviiri AUC,  $C_{\min}$  ega  $C_{\max}$ . Amprenaviiri AUC,  $C_{\min}$  ja  $C_{\max}$  suurenesid vastavalt 29%, 27% ja 47%. Abakaviiri ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida.

Didanosiin: Agenerase ja didanosiooni kombinatsiooniga ei ole farmakokineetika uuringut teostatud, kuid antatsiidi sisalduse tõttu soovitatakse, et didanosiooni ja Agenerase manustamise vahe peab olema vähemalt üks tund (vt Antatsiidid allpool).

- ***Mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId):***

Efavirens: efavirensi toimet vähenevad täiskasvanutel amprenaviiri  $C_{\max}$ , AUC ja  $C_{\min,ss}$  ligikaudu 40%. Kui amprenaviiri kombineeritakse ritonaviiriga, kompenseerib efavirensi toimet ritonaviiri toime farmakokineetikale. Seega, kui efavirensi kasutatakse kombinatsioonis amprenaviiri (600 mg kaks korda päevas) ja ritonaviiriga (100 mg kaks korda päevas), ei ole annuse korrigeerimine vajalik.

Lisaks sellele, kui efavirensi kasutatakse kombinatsioonis amprenaviiri ja nelfinaviiriga, ei ole vaja ühegi ravimi annust korrigeerida.

Efavirensravi kombineerimist amprenaviiri ja sakvinaaviiriga ei soovitata, kuna mõlema proteaasi inhibiitori AUC väheneb.

Puuduvad annustamissoovitused lastele amprenaviiri kasutamisel koos mõne teise proteaasi inhibiitori ja efavirensiga. Maksafunktsiooni häirega patsientidel tuleb selliste kombinatsioonide kasutamist vältida.

Nevirapiin: Teistele HIV proteaasi inhibiitoritele avaldatava toime ja piiratud arvu tõendite alusel võib nevirapiin vähendada amprenaviiri kontsentratsiooni seerumis.

Delavirdiin: amprenaviiriga koosmanustamisel vähenesid delavirdiini AUC,  $C_{\max}$  ja  $C_{\min}$  vastavalt 61%, 47% ja 88%. Amprenaviiri AUC,  $C_{\max}$  ja  $C_{\min}$  suurenesid vastavalt 130%, 40% ja 125%. Puuduvad annustamissoovitused amprenaviiri ja delavirdiini koosmanustamise kohta. Nende ravimite samaaegsel manustamisel peab olema ettevaatlik, kuna delavirdiini toime võib olla vähem efektiivne vähenenud ja potentsiaalselt subterapeutilise plasmakontsentratsiooni tõttu.

Ei saa anda soovitusi annuste suuruse kohta amprenaviiri ja väikese annuse ritonaviiri koosmanustamiseks delavirdiiniga. Kui neid ravimipreparaate kasutatakse samaaegselt, tuleb olla ettevaatlik ja läbi viia täpsed kliinilised ja viroloogilised uuringud, sest on raske ennustada amprenaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni mõju delavirdiinile.

### **Antibiootikumid/seentevastased ravimid**

Rifabutiin: rifabutiini ja amprenaviiri koosmanustamisel suurenes rifabutiini AUC 193% ning ka rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus. Rifabutiini plasmakontsentratsiooni suurenemine on tõenäoliselt tingitud rifabutiini CYP3A4 poolt vahendatud metabolismi inhibeerimisest amprenaviiri poolt. Kui rifabutiini kasutamine koos Agenerase'ga on kliiniliselt vajalik, on soovitatav

rifabutiini annuse vähendamine vähemalt poole võrra, kuigi kliinilised andmed puuduvad. Ritonaviiriga koosmanustamisel võib ilmneda rifabutiini kontsentratsiooni märkimisväärne tõus.

**Klaritromütsiin:** amprenaviiriga koosmanustamisel klaritromütsiini AUC ja  $C_{min}$  ei muutunud ning  $C_{max}$  vähenes 10%. Amprenaviiri AUC,  $C_{min}$  ja  $C_{max}$  suurenesid vastavalt 18%, 39% ja 15%. Klaritromütsiini ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida. Ritonaviiriga koosmanustamisel võib ilmneda klaritromütsiini kontsentratsiooni tõus.

**Erütromütsiin:** Agenerase ja erütromütsiini kombinatsiooniga ei ole farmakokineetika uuringut läbi viidud, kuid koosmanustamisel võib mõlema ravimi plasmakontsentratsioon suureneda.

**Ketokonasool / itrakonasool:** ainult amprenaviiriga koosmanustamisel suurenesid ketokonasooli AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 44% ja 19%. Amprenaviiri AUC suures 31% ja  $C_{max}$  vähenes 16%. Itrakonasooli kontsentratsiooni suurenemist on oodata sarnaselt ketokonasooliga. Ketokonasooli või itrakonasooli ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja ühegi nimetatud ravimi annust korrigeerida. 700 mg fosamprenaviiri ja 100 mg ritonaviiri kaks korda päevas manustamisel koos ketokonasooliga annuses 200 mg üks kord päevas suurenes ketokonasooli plasma  $C_{max}$  25% ning AUC(0- $\tau$ ) suurenes väärtusteni, mis olid 2,69 korda suuremad nendest, mida täheldati ketokonasooli 200 mg üks kord päevas manustamisel ilma samaaegse fosamprenaviiri/ritonaviirita. Amprenaviiri  $C_{max}$ , AUC ja  $C_{min}$  ei muutunud. Koos Agenerase/ritonaviiriga manustamisel ei soovitata kasutada ketokonasooli või itrakonasooli suuri annuseid (>200 mg ööpäevas).

### **Muud võimalikud koostoimed**

Agenerase'l võib olla koostoimeid ka teiste järgnevalt loetletud ravimitega, sh CYP3A4 substraadid, inhibiitorid või indutseerijad. Nende võimalike koostoimete kliiniline tähtsus on teadmata ja seda ei ole uuritud. Seetõttu tuleb patsiente jälgida nende ravimitega seotud toksiliste reaktsioonide suhtes, kui neid manustatakse kombinatsioonis Agenerase'ga.

**Antatsiidid:** teiste proteaasi inhibiitorite puhul saadud andmete põhjal ei soovitata antatsiide manustada Agenerase'ga ühel ajal, kuna see võib mõjutada viimase imendumist. Antatsiidide ja Agenerase manustamise vahe peab olema vähemalt üks tund.

**Krambivastased toimeained:** krambivastaste toimeainete, nn ensüümide indutseerijate (fenütoiini, fenobarbitaali, karbamasepiini) kasutamine koos amprenaviiriga võib viia amprenaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemiseni. Nimetatud kombinatsioone tuleb kasutada ettevaatusega ning soovitatav on terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine (vt lõik 4.4).

**Kaltsiumikanali blokaatorid:** amprenaviir võib põhjustada kaltsiumikanali blokaatorite, nt amlodipiini, diltiaseemi, felodipiini, isradipiini, nikardipiini, nifedipiini, nimodipiini, nisoldipiini ja verapamiili kontsentratsiooni suurenemist seerumis, mille tulemusena võib suureneda nende ravimite toime ja toksilisus.

**Erektsioonihäirete ravimid:** teiste proteaasi inhibiitorite puhul saadud andmete põhjal peab olema ettevaatlik PDE5 inhibiitorite (nt sildenafili ja vardenafiili) määramisel Agenerase't saavatele patsientidele. Koos Agenerase'ga manustamisel võib oluliselt suureneda PDE5 inhibiitorite plasmakontsentratsioon ja nendega seotud kõrvaltoimete, sh hüpotensiooni, nägemishäirete ja priapismi esinemissagedus (vt lõik 4.4).

**Flutikasoonpropionaat (koostoime ritonaviiriga):** kliinilises uuringus, milles ritonaviiri 100 mg kapsleid (kaks korda ööpäevas) manustati koos 50 µg intranasaalse flutikasoonpropionaadiga (4 korda ööpäevas) seitsme päeva jooksul tervetele isikutele, tõusis flutikasoonpropionaadi plasmataase märkimisväärselt, samal ajal kui endogeense kortisooli tase vähenes ligikaudu 86% (90% usaldusintervall 82...89%). Tugevamat toimet võib oodata flutikasoonpropionaadi manustamisel inhalatsiooni teel. Patsientidel, kellele ritonaviiri manustati koos inhaleeritava või intranasaalselt manustatava flutikasoonpropionaadiga, on kirjeldatud kortikosteroidi süsteemseid toimeid, sh Cushingi sündroomi ja neerupealiste funktsiooni pärssimist; need toimed võivad ilmned ka teiste

tsütokroom P450 3A raja kaudu metaboliseeruvate kortikosteroididega, nt budenosiidiga. Järelikult ei ole Agenerase koos ritonaviiriga ja nende glükokortikoidide koosmanustamine soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu (vt lõik 4.4). Kaaluda tuleks glükokortikoidi annuse vähendamist koos lokaalse ja süsteemse toime hoolika jälgimisega või üleminekut glükokortikoidile, mis ei ole CYP3A4 substraat (nt beklometasoon). Veel enam, glükokortikosteroid-ravi lõpetamisel peab annust pikema perioodi vältel astmeliselt vähendama. Flutikasooni kõrge süsteemse ekspositsiooni mõju ritonaviiri plasmatasemele ei ole teada.

**HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid:** HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, mille metabolism sõltub suurel määral CYP3A4-st (nt lovastatiin ja simvastatiin), plasmakontsentratsioon suureneb märgatavalt Agenerase'ga koosmanustamisel. Kuna HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kontsentratsiooni tõus võib põhjustada müopaatiat (sh rabdomüolüüsi), ei soovitata neid ravimeid Agenerase'ga kombineerida. Atorvastatiini metabolism sõltub CYP3A4-st vähemal määral. Agenerase'ga koosmanustamisel tuleb kasutada atorvastatiini väikseimat võimalikku annust. Pravastatiini ja fluvastatiini metabolism ei sõltu CYP3A4-st ning koostoimeid proteaasi inhibiitoritega ei ole oodata. Kui näidustatud on ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga, soovatakse kasutada pravastatiini või fluvastatiini.

**Immunosupressandid:** soovitatav on immunosupressantide terapeutilise kontsentratsiooni sageda jälgimine kuni selle stabiliseerumiseni, kuna amprenaviiriga koosmanustamisel võib suurened tsüklosporiini, rapamütsiini ja takroliimuse plasmakontsentratsioon (vt lõik 4.4).

**Midasolaam:** midasolaam metaboliseerub ulatuslikult CYP3A4 vahendusel. Manustamine koos Agenerase ja ritonaviiriga või ilma võib põhjustada selle bensodiasepiini kontsentratsiooni märkimisväärset suurenemist. Agenerase ja bensodiasepiinide samaaegse manustamise koostoime uuringut ei ole läbi viidud. Teiste CYP3A4 inhibiitorite puhul täheldatud andmete põhjal on arvata, et midasolaami plasmakontsentratsiooni suurenemine on oluliselt suurem ravimi suukaudsel manustamisel. Seetõttu ei tohi Agenerase't manustada koos suukaudse midasolaamiga (vt lõik 4.3) ning manustamisel koos parenteraalse midasolaamiga peab olema ettevaatlik. Parenteraalse midasolaami ja teiste proteaasi inhibiitorite samaaegsel kasutamisel saadud andmed näitavad midasolaami plasmakontsentratsiooni võimalikku 3...4-kordset suurenemist. Kui Agenerase't koos ritonaviiriga või ilma manustatakse samaaegselt parenteraalse midasolaamiga, tuleb seda teha intensiivravi või sarnases osakonnas, kus on tagatud hoolikas kliiniline jälgimine ja vajalik ravi hingamisdepressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni tekkimisel. Kaaluda tuleks midasolaami annuse kohandamist, eriti kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus.

**Metadoon ja opiaadi derivaadid:** amprenaviiriga koosmanustamisel vähenesid metadooni aktiivse enantiomeeri (R-enantiomeeri)  $C_{max}$  ja AUC vastavalt 25% ja 13%, samal ajal kui metadooni inaktiivse enantiomeeri (S-enantiomeeri)  $C_{max}$ , AUC ja  $C_{min}$  vähenesid vastavalt 48%, 40% ja 23%. Metadooni kasutamisel koos amprenaviiriga tuleb patsiente jälgida opiaadi ärajätusündroomi suhtes, eriti kui kasutatakse ka väikese annusena ritonaviiri. Võrreldes ühildamata ajaloolise kontrollgrupiga, vähenesid metadooni ja amprenaviiri koosmanustamisel amprenaviiri AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{min}$  vastavalt 30%, 27% ja 25%. Ühildamata kontrollgrupi vähese usaldusväärsuse tõttu ei saa anda soovitusi amprenaviiri annuse korrigeerimiseks selle kasutamisel koos metadooniga.

**Suukaudsed antikoagulandid:** Agenerase'i manustamisel koos varfariini või teiste suukaudsete antikoagulantidega on soovitatav INR'i (*International Normalised Ratio*) sagedasem kontroll, kuna nende ravimite antitrombootiline toime võib väheneda või suurened (vt lõik 4.4).

**Steroidid:** östrogeenidel ja progestogeenidel võib olla koostoimeid amprenaviiriga. Ent hetkel olemasolevad andmed ei ole piisavad koostoime olemuse kindakstegemiseks. 0,035 mg etinüülöstradioli pluss 1,0 mg noretindrooni samaaegsel kasutamisel vähenesid amprenaviiri AUC ja  $C_{min}$  vastavalt 22% ja 20%,  $C_{max}$  ei muutunud. Etinüülöstradioli  $C_{min}$  suurenes 32%, samal ajal kui noretindrooni AUC ja  $C_{min}$  suurenesid vastavalt 18% ja 45%. Fertiilses eas naistel soovatakse kasutada alternatiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui ritonaviiri kasutatakse koos hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega, siis ei ole mõju hormonaalsete rasestumisvastaste

vahendite kontsentratsioonile ennustatav, seega on soovitatavad alternatiivsed rasestumisvastased meetodid.

**Tritsüklilised antidepressandid:** soovitatav on tritsükliliste antidepressantide terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine, kui neid (näiteks desipramiini või nortriptüliini) manustatakse koos Agenerase'iga (vt lõik 4.4).

**Paroksetiin:** koos amprenaviiri ja ritonaviiriga manustades võib paroksetiini plasmakontsentratsioon oluliselt väheneda. Selle koostoime mehhanism on teadmata. Varasemate võrdlusandmete põhjal ei mõjutanud paroksetiin amprenaviiri farmakokineetilisi näitajaid. Seetõttu soovatakse paroksetiini manustamisel koos Agenerase ja ritonaviiriga kohandada paroksetiini annust depressioonivastase toime kliinilise hinnangu põhjal. Lisaks tuleb depressioonivastast toimet jälgida patsientidel, kes saavad stabiilses annuses paroksetiini ning alustavad ravi Agenerase ja ritonaviiriga.

**Muud ravimid:** amprenaviiri toimel võib suureneda teiste ravimite plasmakontsentratsioon. Nendeks ravimiteks on näiteks klosapiin, tsimetidiin, dapsoon ja loratadiin. Mõnede ravimite (nt (süsteemsel teel manustatud) lidokaiini ja halofantriini) kasutamine koos Agenerase'iga võib viia raskete kõrvaltoimete tekkeni. Samaaegset manustamist ei soovitata (vt lõik 4.4).

#### **4.6 Rasedus ja imetamine**

**Rasedus:** amprenaviiri kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Seda ravimit tohib raseduse ajal kasutada ainult pärast võimaliku kasu ja riski suhte hoolikat kaalumist.

**Imetamine:** rottide rinnapiimast leiti amprenaviiriga seotud materjali, kuid ei ole teada, kas amprenaviir eritub inimese rinnapiima. Tiinete rottidega teostatud reproduktsiooniuuringus, kus ravimit manustati viljastatud munaraku implantatsioonist kuni imetamiseni, täheldati järglaste vähenenud kaaluüivet imetamisperioodil. Selle leiuga seotud süsteemne plasmakontsentratsioon järglastel oli sarnane plasmakontsentratsiooniga inimestel pärast soovitatud annuse manustamist. Järglaste edasist arengut, kaasa arvatud viljakust ja reproduktsioonivõimet, ei mõjutanud amprenaviiri manustamine emasloomale.

Seetõttu on soovitatav, et Agenerase-ravi saavad emad ei toidaks oma lapsi rinnaga. HIV lapsele ülekandumise vältimiseks ei soovitata HIV-infektsiooniga emadel oma lapsi rinnaga toita.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud (vt lõik 4.8).

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Agenerase ohutust on uuritud täiskasvanutel ja vähemalt 4-aastastel lastel kontrollitud kliiniliste uuringute raames, kus seda kasutati kombinatsioonis mitmete teiste retroviirusevastaste ravimitega. Kõrvaltoimed, mis loetakse Agenerase kasutamisega seotuks, on seedetrakti sümptomid, lööve ja suu/suuümbruse paresteesia. Enamik Agenerase-raviga seotud kõrvaltoimeid olid kerge või keskmise raskusega, varakult avalduvad ning harva raviga piirduvad. Paljude kõrvaltoimete puhul on ebaselge, kas need on seotud Agenerase kasutamisega, teiste HIV-infektsiooni raviks kasutatavate preparaatidega või haigusprotsessi endaga.

Lastel ja täiskasvanutel on kõrvaltoimete olemus sarnane.

Kõrvaltoimed on allpool loetletud MedDRA elundsüsteemide ja sageduste järgi. Sageduse kategooriad on:

|           |                                |
|-----------|--------------------------------|
| Väga sage | $\geq 1/10$                    |
| Sage      | $\geq 1/100$ ja $< 1/10$       |
| Aeg-ajalt | $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$     |
| Harv      | $\geq 1/10\,000$ ja $< 1/1000$ |

Sageduse kategooriad allpool toodud kõrvaltoimete kohta põhinevad kliinilistel uuringutel ja registreerimisjärgsetel andmetel.

Enamus järgnevatest kõrvaltoimetest pärinevad kahest kliinilisest uuringust (PROAB3001, PROAB3006), hõlmates proteaasi inhibiitoreid mittesaanud isikuid, kes said Agenerase'i 1200 mg kaks korda päevas. Lisatud on nii 3.–4. astme ravi nõudvad laboratoorsed nihked kui ka kõrvaltoimed (2.–4. aste), mis uurijate poolt tunnistati uuringuravimist tingituks ja avaldusid  $> 1\%$  patsientidest. Pange tähele, et taustandmeid võrdlusgrupis arvesse ei võetud.

#### Ainevahetus- ja toitumishäired

|            |                                                                                       |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Väga sage: | Hüperkolesteroleemia                                                                  |
| Sage:      | Triglütseriidide, amülaasi tõusnud tase, ebanormaalne rasva ümberjaotumine, anoreksia |
| Aeg-ajalt: | Hüperglükeemia                                                                        |

Tõusnud triglütseriidide ja amülaasi taset ning hüperglükeemiat (3.–4. aste) kirjeldati peamiselt patsientidel, kellel olid need väärtused ka algselt normist erinevad.

Kolesteroolinäitajate tõus vastas 3.–4. intensiivsustastmele.

Kombineeritud retroviirusevastast ravi on seostatud organismi rasvkoe ümberjaotumisega (lipodüstroofia) HIV-infektsiooniga patsientidel, sh nahaaluse rasvkoe atrofeerumine näol ja perifeerias, selle lisandumine kõhusiseselt ja siseelunditel, rindade hüpertroofia ja rasva kogunemine seljale-kaelale (härja turi).

Rasvkoe ümberjaotumise sümptomeid täheldati PROAB3001 uuringu käigus amprenaviiri kasutamisel harva. Vaid ühte juhtu (härja turi) on kirjeldatud 113 ( $< 1\%$ ) varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsiendi seas, kes said amprenaviiri kombinatsioonis lamivudiini/zidovudiiniga keskmiselt 36 nädala jooksul. Uuringus PROAB3006 kirjeldati seitset juhtu (3%) 245 varem NRTI-ravi saanud patsiendi seas, keda raviti amprenaviiriga, ning 27 patsiendil (11%) 241-st, kes said raviks indinaviiri kombinatsioonis mitme NRTIga keskmiselt 56 nädala jooksul ( $p < 0,001$ ).

Kombineeritud retroviirusevastast ravi on seostatud ainevahetushäiretega nagu hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, insuliiniresistentsus, hüperglükeemia ja hüperlaktateemia (vt lõik 4.4).

#### Psühhiaatrilised häired

|       |                                       |
|-------|---------------------------------------|
| Sage: | Meeleolu häired, depressiivsed häired |
|-------|---------------------------------------|

#### Närvisüsteemi häired

|            |                                                       |
|------------|-------------------------------------------------------|
| Väga sage: | Peavalu                                               |
| Sage:      | Oraalne/perioraalne paresteesia, treemorid, unehäired |

#### Seedetrakti häired

|            |                                             |
|------------|---------------------------------------------|
| Väga sage: | Diarröa, iiveldus, kõhupuhitus, oksendamine |
|------------|---------------------------------------------|

Sage: Kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, düspeptilised sümptomid, kõhulahtisus

#### Maksa ja sapiteede häired

Sage: Transaminaaside aktiivsuse suurenemine  
Aeg-ajalt: Hüperbilirubineemia

Transaminaaside aktiivsuse suurenemist ja hüperbilirubineemiat (3 – 4 aste) raporteeriti põhiliselt patsientidel, kellel esinesid kõrvalekalded juba ravi alguses. Peaaegu kõigil patsientidel, kellel esinesid kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, esines kaasuvalt hepatiit B või C.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: Lööve  
Aeg-ajalt: Angioödeem  
Harv: Stevens-Johnsoni sündroom

Lööbed olid tavaliselt kerged kuni mõõdukad, erütematoossed või makulopapuloossed nahalööbed koos või ilma sügeluseta, ilmnemise teise ravinädala jooksul ja paranesid amprenaviirravi katkestamata spontaanselt kahe nädala jooksul. Suurem lööbete esinemissagedus oli patsientide hulgas, keda raviti amprenaviiri ja efavirensi kombinatsiooniga. Amprenaviiriga ravitud patsientide seas on esinenud ka raskeid või eluohtlikke nahareaktsioone (vt lõik 4.4).

#### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Proteaasi inhibiitorite kasutamisel on kirjeldatud kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemist, müalgia, müosiiti ja harva rabdomüolüüsi, eriti kui neid kombineeritakse nukleosiidi analoogidega.

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelarenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: Väsimus

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele (vt lõik 4.4).

Agenerase kapsleid 600 mg kaks korda päevas ja väikese annusena ritonaviiri 100 mg kaks korda päevas saavatel patsientidel, kes olid varem saanud ravi proteaasi inhibiitoritega, olid kõrvaltoimete (2.–4. aste) ja 3.–4. astme laboratoorsete kõrvalekallete iseloom ja sagedus sarnased nendega, kes said ainult Agenerase't, välja arvatud tõusnud triglütseriidide ja kreatiinfosfokinaasi osas. Viimased olid väga sagedased patsientidel, kes said Agenerase't ja väikese annusena ritonaviiri.

### **4.9 Üleannustamine**

Agenerase üleannustamise kohta on teateid vähe. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude suhtes (vt lõik 4.8) ning vajadusel rakendada üldtoetavat ravi. Kuna amprenaviir on ulatuslikult plasmavalkudega seondunud, siis dialüüs suure tõenäosusega ei vähenda efektiivselt amprenaviiri sisaldust veres.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: proteaasi inhibiitor, ATC-kood: J05A E05.

#### Toimemehhanism

Amprenaviir on HIV-1 proteaasi konkureeriv inhibiitor. Amprenaviir seondub HIV-1 proteaasi aktiivse saidiga ning hoiab seeläbi ära viiruse gag ja gag-pol eellasvalkude protsessimise, mille tulemusena moodustuvad ebaküpsed mitteinfektsioossed viiruspartiklid. Fosamprenaviiri puhul täheldatud *in vitro* viirusevastane aktiivsus on tingitud amprenaviiri minimaalsest sisaldusest.

#### In vitro viirusevastane aktiivsus

Amprenaviiri *in vitro* viirusevastast aktiivsust HIV-1 IIIB vastu hinnati nii akuutselt kui krooniliselt infitseeritud lümfoblastide rakuliinides (MT-4, CEM-CCRF, H9) ja perifeerse vere lümfotsüütides. Amprenaviiri 50% inhibeeriv kontsentratsioon ( $IC_{50}$ ) oli 0,012...0,08  $\mu$ M akuutselt infitseeritud rakkudes ja 0,41  $\mu$ M krooniliselt infitseeritud rakkudes (1  $\mu$ M = 0,50  $\mu$ g/ml). Seos amprenaviiri *in vitro* HIV-1 vastase toime ja HIV-1 replikatsiooni inhibeerimise vahel inimestel on kindlaks tegemata.

#### Resistentsus

##### In vitro

*In vitro* järjestikuse ülekande katsetes on kindlaks tehtud HIV-1 isolaadid, millel on vähenenud tundlikkus amprenaviiri suhtes. Amprenaviiri suhtes vähenenud tundlikkust seostati viirusega, millel olid tekkinud mutatsioonid I50V või I84V või V32I+I47V või I54M.

##### In vivo

- a) Varem retroviirusevastast ravi või PI-ravi mittesaanud patsiendid

(Märkus: Agenerase ei ole heaks kiidetud kasutamiseks varem retroviirusevastast ravi või PI-ravi mittesaanud patsientidel).

Amprenaviiri/fosamprenaviiri arendusprogrammide käigus on hinnatud mitmesuguseid raviskeeme koos samaaegselt kasutatava ritonaviiriga või ilma. Nende raviskeemide kasutamisel viroloogilise ravivastuse taastamise analüüsimisel on kindlaks tehtud neli põhilist resistentsuse rada: V32I+I47V, I50V, I54L/M ja I84V. Lisaks täheldati järgmisi mutatsioone, mis võivad kaasa aidata resistentsuse tekkimisele: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V ja I93L.

Kui varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsientidel kasutati fosamprenaviiri/ritonaviiri heakskiidetud annuseid, siis nagu teistegi ritonaviiriga potentseeritud PI raviskeemide puhul, täheldati kirjeldatud mutatsioone harva. 434-st varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsiendist, kes said uuringus ESS100732 fosamprenaviiri/ritonaviiri 700 mg/100 mg kaks korda päevas, tekkis kuueteistkümmel 48. nädalaks viroloogilise ravivastuse kadumine, genotüüpiseeriti 14 isolaati. Kolmes isolaadis 14-st esinesid proteaasi resistentsusmutatsioonid. Igas isolaadis täheldati ühte resistentsusmutatsiooni: vastavalt K20K/R, I54I/L ja I93I/L.

14-st viroloogilise ravivastuse taastamise lapsest 13-lt (kokku värvati 59 varem PI-ravi mittesaanud patsienti) saadud isolaatide genotüüpiseerimise analüüsis demonstreeritud resistentsuse mudelid olid sarnased täiskasvanutel täheldatuga.

## b) Varem PI-ravi saanud patsiendid

### Amprenaviir

Varem PI-ravi saanud patsientidel läbi viidud uuringus PRO30017 (amprenaviir 600 mg / ritonaviir 100 mg kaks korda päevas alluuringutes A ja B vastavalt 80 ja 37 patsiendiga) tekkisid viroloogilise ravivastuse mittesaavutanud patsientidel järgmised mutatsioonid: 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 ja I93L/M.

### Fosamprenaviir

Varem PI-ravi saanud patsientidel läbi viidud uuringus APV30003 ja selle jätku-uuringus APV30005 (fosamprenaviir 700 mg / ritonaviir 100 mg kaks korda päevas: n=107), tekkisid 96 nädala jooksul viroloogilise ravivastuse mittesaavutanud patsientidel järgmised mutatsioonid: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V ja L90M.

Laste uuringutes APV20003 ja APV29005 raviti 67 varem PI-ravi saanud patsienti fosamprenaviiri/ritonaviiriga ning 22-st genotüüpiseeritud viroloogilise ravivastuseta isolaadist üheksal patsiendil leiti ravi tagajärjel tekkinud proteaasi mutatsioone. Mutatsioonid olid sarnased nendega, mida on kirjeldatud varem PI-ravi saanud täiskasvanutel, keda raviti fosamprenaviiri/ritonaviiriga.

### **Genotüübilise resistentsuse testimisel põhinevad analüüsid.**

Amprenaviiri/ritonaviiri või fosamprenaviiri/ritonaviiri aktiivsuse hindamiseks PI-resistentsete isolaatidega isikutele võib kasutada genotüübilise interpretatsiooni süsteeme. Kehtiv (juuli 2006) ANRS AC-11 algoritm fosamprenaviiri / ritonaviiri kohta defineerib resistentsust kui mutatsioonide V32I+I47A/V või I50V esinemist või vähemalt nelja mutatsiooni järgnevate seast: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V ja L90M ning on seotud suurenenud fenotüübilise resistentsusega fosamprenaviiri + ritonaviiri suhtes ning samuti vähenenud tõenäosusega viroloogilise ravivastuse saavutamiseks (resistentsus). Järeldused vastavate mutatsioonide või nende kombinatsioonide tähtsuse kohta võivad muutuda täiendavate andmete ilmnemisel ning resistentsuse testide tulemuste analüüsimisel soovitatakse alati tutvuda kehtivate interpretatsiooni süsteemidega.

### **Fenotüübilise resistentsuse testimisel põhinevad analüüsid.**

Amprenaviiri/ritonaviiri või fosamprenaviiri/ritonaviiri aktiivsuse hindamiseks PI-resistentsete isolaatidega isikutele võib kasutada kliiniliselt valideeritud fenotüübilise interpretatsiooni süsteeme koos genotüübiliste andmetega. Diagnostiliste resistentsustestide firmad on välja töötanud fosamprenaviiri/ritonaviiri kliinilised fenotüübilised *cut-off* punktid, mida saab kasutada resistentsustesti tulemuste tõlgendamiseks.

### **Ristuv resistentsus**

*In vitro* järjestikuse ülekande katsetes on kindlaks tehtud HIV-1 isolaadid, millel on vähenenud tundlikkus amprenaviiri suhtes. Amprenaviiri suhtes vähenenud tundlikkust seostati viirusega, millel olid tekkinud mutatsioonid I50V või I84V või V32I+I47V või I54M. Kõik neli geneetilist mutatsiooni, mis on seotud vähenenud tundlikkusega amprenaviiri suhtes, põhjustavad teatavat ristuvat resistentsust ritonaviiri suhtes, kuid tundlikkus indinaviiri, nelfinaviiri ja sakvinaviiri suhtes on üldjuhul säilinud. Praegu on olemas andmed amprenaviiri ja teiste proteaasi inhibiitorite vahelise ristuva resistentsuse kohta kõigi nelja fosamprenaviirresistentsusega seotud mutatsiooni puhul üksinda või kombinatsioonis teiste mutatsioonidega. 25 varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsiendilt, kellel fosamprenaviiri sisaldav raviskeem ebaõnnestus (kellest ühel esines ravieelne resistentsus lopinaviiri ja sakvinaviiri ning teisel tipranaviiri suhtes), saadud andmete põhjal põhjustavad amprenaviirresistentsusega seotud mutatsioonid vähest ristuvat resistentsust atazanaviiri/ritonaviiri (kolm 25-st isolaadist), darunaviiri/ritonaviiri (neli 25-st isolaadist), indinaviiri/ritonaviiri (üks 25-st isolaadist), lopinaviiri/ritonaviiri (kolm 24-st isolaadist), sakvinaviiri (kolm 24-st isolaadist) ja tipranaviiri/ritonaviiri (neli 24-st isolaadist) suhtes. Vastupidiselt säilitab amprenaviir aktiivsuse

mõnede isolaatide vastu, mis on resistentsed teiste PIde suhtes ja aktiivsuse säilimine sõltub isolaatides esinevate proteaasi resistentsusmutatsioonide arvust ja tüübist.

Põhiliste PI suhtes resistentsust põhjustavate mutatsioonide arv suureneb märgatavalt, mida kauem proteaasi inhibiitorit sisaldava ebaõnnestunud raviskeemi kasutamist jätkatakse. Soovitatav on ebaõnnestunud ravi varajane katkestamine, et vähendada hulgemutatsioonide teket, mis võivad mõjutada ka järgnevate raviskeemide efektiivsust.

Ristuva resistentsuse esinemine amprenaviiri ja pöördtranskriptaasi inhibiitorite vahel ei ole tõenäoline, kuna märklaudensüümid on erinevad.

Agenerase't ei soovitata kasutada monoterapiana, kuna kiiresti tekivad resistentsed viirused.

### ***Kliiniline kogemus:***

PI-ravi saanud täiskasvanud, potentseeritud Agenerase kapslid

Tõendus Agenerase tõhususest kombinatsioonis ritonaviiriga 100 mg kaks korda päevas põhineb PRO30017 uuringul, mis on randomiseeritud avatud uuring täiskasvanutel, kel proteaasi inhibiitorite viroloogiline toime ebaõnnestus (viiruste koopiad  $\geq 1000/\text{ml}$ ), ning kes said kas Agenerase't (600 mg kaks korda päevas) kombinatsioonis ritonaviiriga (100 mg kaks korda päevas) ja nukleosiidi analooge (NRTI) või standardravi (SOC) PI-ga, valdavalt potentseeritud väikese-annuselise RTVga.

Sada kuuskümmend kolm (163) patsienti, kes olid viirustundlikud Agenerase, vähemalt veel ühe PI ja vähemalt ühe NRTI vastu, osalesid PRO30017 alluuringus A. Esmase analüüsi hindas APV/r grupi mittealamuslikkust SOC PI grupi suhtes vastavalt keskmisele muutusele viiruse hulgas plasmas (HIV-1 RNA) algväärtusest (AAUCMB) 16. nädalal kasutades mitte-alamuslikku määra 0,4 log<sub>10</sub> koopiat/ml.

Tulemused 16. nädalal

|                                                                   | <b>Amprenaviir /<br/>ritonaviir<br/>(n = 80)</b> | <b>SOC PI (n = 83):<br/>Indinaviir / RTV (29%)<br/>Lopinaviir / RTV (36%)<br/>Sakvinaviir / RTV(20%)</b> | <b>Ravi<br/>erinevus</b> |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <i>Algväärtused</i>                                               |                                                  |                                                                                                          |                          |
| Keskmine HIV-1 RNA<br>(log <sub>10</sub> koopiat/ml)<br>(vahemik) | 4.11 (2.51–5.97)                                 | 4.10 (2.34–6.07)                                                                                         |                          |
| Keskmine CD4<br>(rakku/ml) (vahemik)                              | 265 (8–837)                                      | 322 (36–955)                                                                                             |                          |
| Eelnevalt tarbitud PI-de<br>arv [n (%)]                           |                                                  |                                                                                                          |                          |
| 1                                                                 | 27 (34)                                          | 25 (30)                                                                                                  |                          |
| 2                                                                 | 18 (23)                                          | 29 (35)                                                                                                  |                          |
| $\geq 3$                                                          | 35 (44)                                          | 29 (35)                                                                                                  |                          |
| Keskmine PI<br>primaarsete<br>mutatsioonide arv <sup>1</sup>      | 1.0 (vahemik 0-2)                                | 1.0 (vahemik 0-2)                                                                                        |                          |
| Eelnevalt tarbitud<br>NRTI-de arv [n (%)]<br>$\geq 4$             | 49 (61)                                          | 40 (48)                                                                                                  |                          |

|                                                                 |         |         |                                                    |
|-----------------------------------------------------------------|---------|---------|----------------------------------------------------|
| <i>Tulemused</i> <sup>a</sup>                                   |         |         |                                                    |
| Keskmine plasma HIV-1 RNA AAUCMB (log <sub>10</sub> koopiat/ml) | – 1.315 | – 1.343 | 0.043 <sup>b</sup><br>(–0.250, 0.335) <sup>c</sup> |
| Plasma HIV-1 RNA alla 400 koopiat/ml (%)                        | 66      | 70      | 6<br>(–21, 9) <sup>c</sup>                         |

<sup>a</sup> Ravikavatus (Intent-to-Treat) populatsioon (eksponeeritud): Vaatlus-analüüs

<sup>b</sup> Keskmine stratifitseeritud erinevus

<sup>c</sup> 95% usaldusväärsus intervall

<sup>1</sup> IAS USA määratluse järgi olid primaarsed mutatsioonid originaalanalüüsi ajal 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

### Tugevalt eelravitud lapsed, potentseerimata Agenerase

Tõendus potentseerimata Agenerase'i tõhususe kohta põhines kahel mittekontrollitud kliinilisel uuringul, milles osales 288 HIV-ga nakatunud last vanuses 2 kuni 18 aastat, neist 152 olid varem PI-ravi saanud. Uuringutes hinnati Agenerase'i suukaudset lahust ja kapsleid annustes 15 mg/kg kolm korda päevas, 20 mg/kg kolm korda päevas, 20 mg/kg kaks korda päevas ja 22,5 mg/kg kaks korda päevas, kuigi enamus said 20 mg/kg kaks korda päevas. Need, kes olid vähemalt 13 aasta vanused ja kaalusid vähemalt 50 kg, said 1200 mg Agenerase't kaks korda päevas. Kaasnevat väikese-annuselist ritonaviiri ei manustatud ja enamik varem PI-ravi saanud osalejatest olid varem saanud vähemalt ühte (78%) või kahte (42%) NRTI-d, mida manustati koos Agenerase'ga. 48. nädalal oli umbkaudu 25 protsendil uuringusse kaasatud plasma HIV-1 RNA < 10,000 koopiat/ml ja 9 protsendil < 400 koopiat/ml, keskmine muutus algväärtusest CD4+ rakkudes oli 26 rakku/mm<sup>3</sup> (n=74).

Põhinedes nendele andmetele, tuleks varem PI-ravi saanud lastele ravi kohandamisel hoolega kaaluda potentseerimata Agenerase oodatavat kasu.

Andmed puuduvad potentseeritud Agenerase tõhususe kohta lastel.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

**Imendumine:** pärast suukaudset manustamist imendub amprenaviir kiiresti ja hästi. Intravenoosse ravimvormi puudumise tõttu ei ole absoluutne biosaadavus teada. Umbes 90% suu kaudu manustatud märgistatud amprenaviiri annusest leiti uriinis ja roojas, peamiselt amprenaviiri metaboliitidena. Pärast suukaudset manustamist on amprenaviiri keskmine maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg ( $t_{max}$ ) 1...2 tundi kapsli ning 0,5...1 tund peroraalse lahuse puhul. Teist maksimumi täheldatakse 10...12 tunni möödudes ja see võib peegeldada hilinevad imendumist või enterohepaatilist retsirkulatsiooni.

Terapeutiliste annuste (1200 mg kaks korda ööpäevas) kasutamisel on amprenaviiri kapslite keskmine maksimaalne püsikontsentratsioon ( $C_{max,ss}$ ) 5,36 µg/ml (0,92...9,81) ja minimaalne püsikontsentratsioon ( $C_{min,ss}$ ) 0,28 µg/ml (0,12...0,51). Keskmine AUC 12-tunnise manustamisintervalli jooksul on 18,46 µg.h/ml (3,02...32,95). 50 mg ja 150 mg kapslid on bioekvivalentsed. Peroraalse lahuse biosaadavus on samaväärsete annuste puhul väiksem kui kapslitel, selle AUC ja  $C_{max}$  on vastavalt umbes 14% ja 19% madalamad (vt lõik 4.2).

Amprenaviiri AUC ja  $C_{min}$  suurenesid vastavalt 64% ja 508% ja  $C_{max}$  vähenes 30%, kui ritonaviiri (100 mg kaks korda päevas) manustati koos amprenaviiriga (600 mg kaks korda päevas) võrreldes väärtustega, mis saavutati amprenaviiri annustega 1200 mg kaks korda päevas.

Kuigi amprenaviiri manustamine koos toiduga viib AUC 25% vähenemiseni, ei mõjutanud see amprenaviiri kontsentratsiooni 12 tundi pärast manustamist ( $C_{12}$ ). Kuigi toit mõjutab imendumise ulatust ja kiirust, ei mõjutanud see minimaalset püsikontsentratsiooni ( $C_{min,ss}$ ).

**Jaotumine:** jaotusruumala on ligikaudu 430 liitrit (6 l/kg 70 kg kehakaalu puhul), mis näitab suurt jaotusmahtu ja amprenaviiri vaba tungimist süsteemsest ringest kudedesse. Amprenaviiri kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus on alla 1% plasmakontsentratsioonist.

*In vitro* uuringutes oli amprenaviiri seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 90%. Amprenaviir seondub põhiliselt alfa-1-happe glükoproteiiniga (AAG), kuid ka albumiiniga. AAG kontsentratsioon väheneb retroviirusevastase ravi käigus. See muutus viib toimeaine kogukontsentratsiooni vähenemiseni plasmas, kuid seondumata amprenaviiri hulk aktiivse metaboliidi kujul tõenäoliselt ei muutu. Samal ajal kui vaba toimeaine absoluutne kontsentratsioon on konstantne, kõigub manustamisintervalli jooksul vaba toimeaine protsent otseselt koos toimeaine kogukontsentratsiooniga püsikontsentratsiooni  $C_{max}$  üleminekul  $C_{min}$  püsikontsentratsiooniks. Selle tulemuseks on kogu toimeaine jaotusruumala kõikumine, kuid vaba toimeaine jaotusruumala ei muutu.

Üldjuhul ei täheldata kliiniliselt olulisi seosest väljatõrjumise koostoimeid ravimitega, mis on seondunud põhiliselt AAG'ga. Seetõttu ei ole tõenäolised koostoimed amprenaviiriga, mille põhjuseks on väljatõrjumine seosest valkudega.

**Metabolism:** amprenaviir metaboliseerub põhiliselt maksas, alla 3% ravimist eritub muutumatul kujul uriiniga. Metabolism toimub peamiselt tsütokroom P450 CYP3A4 vahendusel. Amprenaviir on CYP3A4 substraat ja inhibiitor. Seetõttu peab olema ettevaatlik, kui Agenerase'ga samaaegselt manustatakse ravimeid, mis on CYP3A4 indutseerijad, inhibiitorid või substraadid (vt lõik 4.3, 4.4, ja 4.5).

**Eliminatsioon:** amprenaviiri plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on 7,1...10,6 tundi. Amprenaviiri plasma poolväärtusaeg tõuseb Agenerase kapslite ja ritonaviiri koosmanustamisel. Pärast amprenaviiri korduvat suukaudset manustamist (1200 mg kaks korda ööpäevas) ei esine olulist toimeaine kuhjumist. Amprenaviiri eliminatsiooni põhimehhanism hõlmab metabolismi maksas, mille tulemusena eritub alla 3% ravimist muutumatul kujul uriiniga. Metaboliidid ja muutumatul kujul amprenaviir moodustavad ligikaudu 14% manustatud amprenaviiri annusest uriinis ja umbes 75% roojas.

#### **Patsientide erigrupid:**

**Lapsed:** lastel (4-aastased ja vanemad) ja täiskasvanutel on amprenaviiri farmakokineetika sarnane. Agenerase kapslid annustes 20 mg/kg kaks korda päevas ja 15 mg/kg kolm korda päevas andsid sarnase amprenaviiri plasmakontsentratsiooni nagu 1200 mg kaks korda päevas manustamine täiskasvanutele. Amprenaviiri biosaadavus on 14% väiksem peroraalse lahuse kui kapslite puhul, mistõttu ei saa kapslite ja peroraalse lahuse annust üks-ühele ümber arvutada.

**Eakad patsiendid:** üle 65-aastastel patsientidel ei ole amprenaviiri farmakokineetikat uuritud.

**Neerukahjustus:** neerukahjustusega patsiente ei ole eraldi uuritud. Alla 3% amprenaviiri raviannusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Kuna neerukahjustuse mõju amprenaviiri eliminatsioonile peaks olema minimaalne, ei ole esialgu vaja annust korrigeerida. Ritonaviiri neerukliirens on samuti minimaalne; seetõttu peaks neerukahjustuse mõju amprenaviiri ja ritonaviiri eliminatsioonile olema minimaalne.

**Maksakahjustus:** mõõduka ja raske maksakahjustuse korral on amprenaviiri farmakokineetika oluliselt muutunud. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel suurenes AUC peaaegu kolm korda ja raske maksakahjustuse patsientidel neli korda. Kliirens vähenes samuti sarnaselt AUC-ga. Seetõttu tuleb nendel patsientidel annust vähendada (vt lõik 4.2). Need annustamisskeemid tagavad plasma amprenaviiritaseme, mis on võrreldavad tervetele inimestele manustatava 1200 mg annusega kaks korda päevas ja selle puhul saadava tasemega, ilma samaaegse ritonaviiri manustamiseta.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Amprenaviiri pikaajalistes kartsinogeensusuuringutes hiirtel ja rottidel täheldati healoomulisi hepatotsellulaarseid adenoomide isasloomadel kontsentratsioonide puhul, mis olid 2 korda (hiirtel) või 3,8 korda (rottidel) suuremad kui inimestel pärast ainult amprenaviiri 1200 mg annuse manustamist kaks korda päevas. Isastel hiirtel täheldati hepatotsellulaarseid muutusi annuste puhul, mis olid vähemalt kaks korda suuremad inimese raviannusest.

Hepatotsellulaarse kartsinoomi suurenemine esinemissagedust täheldati kõigis amprenaviiri isaste hiirte ravigruppides. Ent see suurenemine ei olnud statistiliselt oluliselt erinev isaste hiirte kontrollgrupist. Nendes uuringutes leitud hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide tekkemehhanism ei ole selge ning täheldatud toimete tähtsus inimestele on teadmata. Samas on inimestel teostatud kliinilistest uuringutest ja ravimi müügiletuleku järgselt kogunenud vähest tõendusmaterjali, mis lubab arvata, et neil leidudel on kliiniline tähtsus.

Amprenaviir ei olnud mutageenne ega genotoksiline mitmetes *in vivo* ja *in vitro* genotoksilisuse testides, kaasa arvatud Ames test, hiire lümfomitest, roti mikrotuumade test ja kromosoomi aberratsiooni test inimese perifeersete lümfotsüütidega.

Toksilisuse uuringutes küpsetel loomadel piirdusid kliiniliselt olulised leiud enamasti maksa ja seedetrakti häiretega. Maksakahjustus hõlmas maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, maksa kaalu suurenemist ja mikroskoopilisi leide, sh hepatotsüütide nekroosi. Ravimi kliinilisel kasutamisel saab patsiente maksakahjustuse suhtes jälgida ja seda avastada, mõõtes ASAT, ALAT ja alkaalse fosfataasi aktiivsust. Ent kliinilistes uuringutes ei ole olulist maksakahjustust täheldatud ei Agenerase manustamise ajal ega pärast ravi lõpetamist.

Amprenaviiril puudus mõju viljakusele. Loomkatsetes puudus lokaalne toksilisus ja sensibiliseeriv toime, kuid kerget ärritavat toimet täheldati küüliku silma uuringus.

Toksilisuse uuringutes noorte loomadega, kes said ravi alates neljandast elupäevast, täheldati suurt suremust nii kontrollloomadel kui amprenaviiriga ravitud loomadel. Need tulemused näitavad, et noortel loomadel ei ole metaboolsed rajad täielikult välja arenenud, mis võimaldaks neil eritada amprenaviiri või preparaadi muid koostisosi (nt propüleenglükooli, PEG400). Ei saa välistada PEG400-ga seotud anafülaktilise reaktsiooni võimalust. Kliinilistes uuringutes ei ole kindlaks tehtud amprenaviiri ohutust ja efektiivsust alla 4-aastastel lastel.

Tiinetel hiirtel, küülikutel ja rottidel ei täheldatud olulisi toimeid embrüo-loote arengule. Ent süsteemsete plasmakontsentratsioonide puhul, mis olid oluliselt väiksemad (küülikud) või ei olnud oluliselt suuremad (rotid) plasmakontsentratsioonidest inimesel raviannuste kasutamisel, täheldati väiksemaid muutusi, sealhulgas tuumuse pikenemist ja kergeid skeleti arenguhäireid, mis näitavad arengus mahajäämist. Küülikutel ja rottidel täheldati annusest sõltuvat platsenta kaalu suurenemist, mis võib näidata toimet platsenta funktsioonile. Seetõttu soovitatakse fertiilses eas naistel kasutada ravi ajal tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (nt barjäärimeetodeid).

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Kapsli kest:

želatiin,

glütserool,

d-sorbitool (E420) ja sorbitaani lahus,

titaandioksiid,

punane trükitint.

*Kapsli sisu:*

d-alfatokoferüül-polüetüleenglükool 1000 suksinaat (TPGS),  
makrogool 400 (PEG 400),  
propüleenglükool.

## **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida pakend tihedalt suletuna.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valged kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudelid, mis sisaldavad 480 kapslit.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/00/148/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 20. oktoober 2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17.november 2005

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel  
<http://www.emea.europa.eu/>

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Agenerase 150 mg pehmekapslid.

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Kapsel sisaldab 150 mg amprenaviiri.

Abiained:  
d-sorbitool (E420)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Pehmekapsel.

Piklikud, läbipaistmatud, tuhmvalget kuni kreemikat värvi kapslid, millele on trükitud „GX CC2“.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Agenerase, kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega, on näidustatud varem proteaasi inhibiitoriga (PI) ravi saanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute ja üle 4-aastaste lasteraviks. Agenerase'i kapsleid peab tavaliselt manustama koos väikese annuse ritonaviiriga, mis on amprenaviiri farmakokineetiline indutseerija (vt lõik 4.2 ja 4.5).

Amprenaviiri valik peab baseeruma viiruse resistentsuse määramise individuaalsetel tulemustel ja patsiendi ravianamneesil (vt lõik 5.1).

Kasu Agenerase'ist koos ritonaviiri lisatoimega ei ole tõestatud varem PI ravi mittesaanud patsientidel (vt lõik 5.1).

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi peab alustama arst, kes on spetsialiseerunud HIV-infektsiooni ravimisele.

Kõigile patsientidele tuleb rõhutada annustamisjuhiste täpse järgimise tähtsust.

Agenerase't manustatakse suu kaudu ning seda võib võtta nii söögi ajal kui söögiaegadest sõltumatult.

Agenerase on saadaval ka peroraalse lahuse kasutamiseks lastel või täiskasvanutel, kes ei ole võimelised kapsleid neelama. Amprenaviiri biosaadavus on 14% väiksem peroraalse lahuse kasutamisel võrreldes kapslitega, mistõttu ei saa kapslite ja peroraalse lahuse annust üks-ühele ümber arvutada (vt lõik 5.2).

Täiskasvanud ning 12-aastased ja vanemad noorukid (kehakaaluga üle 50 kg): Agenerase kapslite soovitatav annus on 600 mg kaks korda ööpäevas koos ritonaviiriga annusena 100 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega.

Kui Agenerase kapsleid kasutatakse ritonaviiri lisatoimeta, tuleb kasutada suuremat Agenerase annust (1200 mg kaks korda päevas).

Lapsed (vanuses 4-12 aastat) ja patsiendid kehakaaluga alla 50 kg: Agenerase kapslite soovitatav annus on 20 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda päevas kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega, mitte ületades ööpäevast koguanust 2400 mg (vt lõik 5.1).

Agenerase farmakokineetikat, efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis väikeses annuses ritonaviiri või teiste proteaasi inhibiitoritega ei ole lastel seni uuritud. Seetõttu tuleb antud kombinatsioonide kasutamist lastel vältida.

Alla 4-aastased lapsed: Agenerase'i ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 4 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid: üle 65-aastastel patsientidel ei ole amprenaviiri farmakokineetikat, efektiivsust ja ohutust uuritud (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus: neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus: amprenaviir metaboliseerub põhiliselt maksas. Maksakahjustusega patsientidel tuleb Agenerase't kasutada ettevaatusega. Nendel patsientidel ei ole ravimi kliinilist efektiivsust ja ohutust kindlaks määratud. Maksakahjustusega patsientide kohta on olemas farmakokineetilised andmed Agenerase'i kapslite kasutamiseks ilma ritonaviiri lisatoimeteta. Farmakokineetiliste andmete põhjal tuleb Agenerase annust vähendada 450 mg-ni kaks korda päevas mõõduka maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel ning 300 mg-ni kaks korda päevas raske maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel. Maksafunktsiooni häirega lastele annustamissoovitused puuduvad (vt lõik 5.2).

Amprenaviiri kasutamist kombinatsioonis ritonaviiriga ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud. Selle kombinatsiooni suhtes ei saa anda soovitusi annuste kohta. Koosmanustamisel tuleb ettevaatlik olla kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ning vastunäidustatud on koosmanustamine raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Agenerase't ei tohi kasutada koos kitsa terapeutilise laiausega ravimitega, mis on tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) substraadid. Koosmanustamise tulemuseks võib olla nende ravimite metabolismi konkureeriv inhibeerimine ning võimalus raskete ja/või eluohtlike kõrvaltoimete tekkeks nagu südame rütmihäired (nt amiodaroon, bepridiil, kinidiin, terfenadiin, astemisool, tsisapriid, pimosiid), respiratoorne depressioon ja/või pikaajaline sedatsioon (nt suukaudne triasolaam ja suukaudne midasolaam (ettevaatus parenteraalselt manustatava midasolaami puhul vt lõik 4.5)) või perifeerne vasospasm või isheemia ja teiste kudede isheemia, kaasaarvatud aju või südamelihase isheemia (nt ergotamiini derivaadid).

Agenerase kombinatsioon ritonaviiriga on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel.

Rifampitsiini kasutamine kombinatsioonis Agenerase'i ja väikeses annuses ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Agenerase'i ja ritonaviiri kombinatsiooni ei tohi manustada koos ravimitega, millel on kitsas terapeutiline laius ja mis on väga sõltuvad CYP2D6 metabolismist, nt flekainiid ja propafenoon (vt lõik 4.5).

Amprenaviiri ei tohi kasutada koos liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate preparaatidega, kuna on oht amprenaviiri plasmakontsentratsiooni ja kliinilise toime vähenemiseks (vt lõik 4.5).

#### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiente tuleb hoiatada, et Agenerase või ükskõik milline muu retroviirusevastane ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks ning neil võivad tekkida oportunistlikud infektsioonid või muud HIV-infektsiooni tüsistused. Retroviirusevastane ravi (sh Agenerase) ei vähenda HIV levikut sugulisel teel või vereülekande kaudu. Selle vältimiseks peab jätkuvalt rakendama ettevaatusabinõusid.

Olemasolevate farmakodünaamiliste andmete põhjal peab amprenaviiri kasutama koos vähemalt kahe retroviirusevastase ravimiga. Kui amprenaviiri kasutatakse monoterapiana, tekivad kiiresti resistentsed viirused (vt lõik 5.1). Agenerase'i kapsleid peab tavaliselt manustama kombinatsioonis ritonaviiri väikse annusega ja teiste retroviirusevastaste preparaatidega (vt lõik 4.2).

**Maksahaigused:** Amprenaviiri ohutus ja efektiivsus ei ole kaasuva maksahaigusega patsientidel kindlaks tehtud. Agenerase'i kapslid on kombinatsioonis ritonaviiriga vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad kombineeritud retroviirusevastast ravi on kõrge risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksatüsistuste tekkeks. Kaasuva B- või C-hepatiidi antiviraalse ravi korral lugege ka nende ravimite kohta käivat teavet.

Eelneva maksapuudulikkusega, kaasaarvatud kroonilise aktiivse hepatiidiga patsientidel esineb sagedamini maksafunktsiooni häireid kombineeritud retroviirusevastase ravi ajal ja neid tuleb jälgida vastavalt tavapärasele meditsiinilisele praktikale. Kui sellistel patsientidel ilmneb maksahaiguse ägenemise tunnuseid, tuleb kaaluda ravi katkestamist.

##### Ravimid – koostoimed

Agenerase koos ritonaviiriga ja flutikasoni või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine (vt lõik 4.5).

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite lovastatiini ja simvastatiini metabolism sõltub suurel määral CYP3A4-st, mistõttu Agenerase't ei soovitata manustada koos simvastatiini või lovastatiiniga, kuna suurenenud on müopaatia (sh rabdomüolüüsi) oht. Ettevaatlik peab olema ka Agenerase kasutamisel koos atorvastatiiniga, mida CYP3A4 metaboliseerib vähemal määral. Antud situatsioonis tuleb kaaluda atorvastatiini annuse vähendamist. Kui näidustatud on ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga, soovitatakse kasutada pravastatiini või fluvastatiini (vt lõik 4.5).

Ravimite puhul, mis võivad põhjustada raskeid või eluohtlikke kõrvaltoimeid, nagu karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, tritsüklilised antidepressandid ja varfariin (jälgida INRi), on võimalik määrata nende plasmakontsentratsiooni; see peaks vähendama koosmanustamisega seotud võimalikke ohutusprobleeme.

Agenerase'i ei soovitata kasutada koos halofantriini või (süsteemse) lidokaiiniga (vt lõik 4.5).

Antikonvulsante (karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoiini) tuleb kasutada ettevaatusega. Neid ravimeid samaaegselt kasutavatel patsientidel võib amprenaviiri plasmakontsentratsiooni languse tõttu väheneda Agenerase'i toime (vt lõik 4.5).

Kui Agenerase'iga samaaegselt kasutatakse immunosupressante (tsüklosporiin, takroliimus, rapamütsiin), on soovitatav terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine (vt lõik 4.5).

Ettevaatusega tuleb Agenerase'i kasutada koos PDE5 inhibiitoritega (nt sildenafil ja vardenafiil) (vt lõik 4.5).

Agenerase'i kasutamisel koos delavirdiiniga peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Koos Agenerase'iga manustamisel soovitatakse rifabutiini annust vähemalt 50% võrra vähendada. Kui samaaegselt kasutatakse ka ritonaviiri, võib olla vaja annust veelgi vähendada (vt lõik 4.5).

Metaboolsete koostoimete võimaluse tõttu amprenaviiriga võib muutuda hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide efektiivsus, kuid koostoimete olemuse prognoosimiseks on andmed ebapiisavad. Seetõttu soovitatakse fertiilses eas naistel kasutada alternatiivseid usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.5).

Amprenaviiri manustamisel koos metadooniga väheneb viimase kontsentratsioon. Seetõttu peab metadooni ja amprenaviiri koosmanustamisel jälgima patsiente opiaadi ärajätusündroomi suhtes, eriti juhul, kui kasutatakse ka väikeses annuses ritonaviiri. Hetkel puuduvad soovitused amprenaviiri annuse kohandamiseks, kui seda manustatakse koos metadooniga.

Agenerase kapslid sisaldavad vitamiini E (109 TÜ 150 mg kapslis), mistõttu vitamiin E täiendavat kasutamist ei soovitata.

Agenerase kapslid sisaldavad ka sorbitooli (E420). Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoositalumatus.

Agenerase peroraalse lahuse suurest propüleenglükooli sisaldusest tingitud võimaliku mürgistusohu tõttu on antud ravimvorm vastunäidustatud alla 4-aastastel lastel ning seda peavad ettevaatusega kasutama ka teatud teised patsiendid. Täieliku informatsiooni saamiseks tuleb tutvuda Agenerase peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõttega.

#### Lööbed/nahareaktsioonid

Enamik kerge või mõõduka lööbega patsiente võib jätkata Agenerase kasutamist. Sügelust võivad vähendada ja lööbe taandumist kiirendada sobivad antihistamiinikumid (nt tsetirisiindivesinikkloriid). Kui lööbega kaasnevad süsteemsed sümptomid, allergilised sümptomid või limaskestade haaratus, tuleb Agenerase püsivalt ära jätta (vt lõik 4.8).

#### Hüperglükeemia

Retroviirusevastast ravi (sh proteaasi inhibiitoreid) saavatel patsientidel on kirjeldatud suhkurtõve esmast avaldumist, hüperglükeemiat või olemasoleva suhkurtõve süvenemist. Mõnel juhul oli hüperglükeemia raskekujuline ja mõnel juhul kaasnes ka ketoatsidoos. Paljudel neist patsientidest esinesid muud haigusseisundid, millest mõned vajasid ravi preparaatidega, mida on seostatud suhkurtõve või hüperglükeemia tekkega. Veresuhkru taset tuleb mõõta enne Agenerase-ravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal.

#### Lipodüstroofia

Kombineeritud retroviirusevastast ravi on seostatud organismi rasvkoe ümberjaotumisega (lipodüstroofia) HIV-infektsiooniga patsientidel. Selle pikaajalised tagajärjed ei ole hetkel teada. Ka selle tekkemehhanismi kohta on teadmised vähesed. Hüpoteesina on esitatud seost vistseraalse lipomatoosi ja proteaasi inhibiitorite ning lipoatroofia ja nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorite vahel. Suuremat lipodüstroofia riski on seostatud individuaalsete teguritega nagu kõrgem eluiga ja ravimiga seotud teguritega nagu retroviirusevastase ravi pikem kestus ja sellega seotud metaboolsed häired. Arstlik läbivaatus peab hõlmama rasvkoe ümberjaotumismärgide hindamist.

#### Lipiididesisalduse suurenemine

Ravi amprenaviiriga on põhjustanud triglütseriidide ja kolesterooli kontsentratsiooni suurenemist. Triglütseriidide ja kolesterooli sisaldust tuleb määrata enne Agenerase-ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, vt lõik 4.8.

Lipiidide ainevahetushäireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

#### Hemofiiliaga patsiendid

Proteaasi inhibiitoritega ravi saavatel A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud verejooksude sagenemist, kaasa arvatud spontaansed naha ja liigeseõõne verevalumid. Mõnele patsiendile manustati täiendavalt faktorit VIII. Enam kui pooltel kirjeldatud juhtudel jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või ravi katkestamise korral alustati seda uuesti. Põhjuslik seos on kindlaks tehtud, kuigi toimetehhanism ei ole selge. Hemofiiliaga patsiente tuleb seetõttu teavitada suurenenud verejooksuohu võimalusest.

#### Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis carinii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Osteonekroos: Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed**

Koostoimete uuringud on proteaasi inhibiitoritest läbi viidud ainult amprenaviiriga. Kui manustada amprenaviiri ja ritonaviiri koos, siis ritonaviiri metaboolne koostoimete profiil võib olla ülekaalus, sest ritonaviir on tugevam CYP3A4 inhibiitor. Ritonaviir inhibeerib ka CYP2D6 ja indutseerib CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 ja glükuronosüültransferaasi. Enne Agenerase'i ja ritonaviiri ravi alustamist tuleb läbi lugeda kogu informatsioon ritonaviiri kohta.

Amprenaviir ja ritonaviir metaboliseeruvad põhiliselt maksas CYP3A4 vahendusel. Seetõttu võivad sama ensüümi poolt metaboliseeritavad või CYP3A4 aktiivsust mõjutavad ravimid muuta amprenaviiri farmakokineetikat. Sarnaselt võivad amprenaviir ja ritonaviir muuta sama ensüümi poolt metaboliseeritavate ravimite farmakokineetikat.

#### **Vastunäidustatud kombinatsioonid (vt lõik 4.3)**

##### Kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraadid

Agenerase'i ei tohi kasutada koos kitsa terapeutilise laiussega ravimitega, milles sisalduvad toimeained on tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) substraadid. Koosmanustamise tulemuseks võib olla nende toimeainete metabolismi konkureeriv inhibeerimine, mis viib nende plasmakontsentratsiooni suurenemise ning raskete ja/või eluohtlike kõrvaltoimete tekkeni, nagu südame rütmihäired (nt amiodaroon, astemisool, bepridiil, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, terfenadiin) või perifeerne vasospasm või isheemia (nt ergotamiin, dihidroergotamiin) (vt lõik 4.3).

##### Kitsa terapeutilise indeksiga CYP2D6 substraadid

Agenerase'i ja ritonaviiri kombinatsiooni ei tohi kasutada koos ravimitega, milles sisalduvad toimeained on väga sõltuvad CYP2D6 metabolismist ning mille plasmakontsentratsiooni suurenemist seostatakse raskete ja/või eluohtlike kõrvaltoimete tekkega. Nendeks toimeaineteks on flekainiid ja propafenoon (vt lõik 4.3).

### Rifampitsiin

Rifampitsiin on tugev CYP3A4 indutseerija ning on tõestatud, et see põhjustab amprenaviiri AUC 82% vähenemist, mis võib viia viroloogilise ravivastuse kadumise ja resistentsuse tekkimiseni. Kui ekspositsiooni vähenemist on püütud kompenseerida teiste koos ritonaviiriga manustatavate proteaasi inhibiitorite annuse suurendamisega, on täheldatud maksareaktsioonide suurt esinemissagedust. Rifampitsiini kasutamine kombinatsioonis Agenerase'i ja väikeses annuses ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Naistepuna (*Hypericum perforatum*)

Naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldava preparaadi samaaegsel kasutamisel võib väheneda amprenaviiri sisaldus seerumis. See on tingitud ravimit metaboliseerivate ensüümide indutseerimisest naistepuna poolt. Seetõttu ei tohi naistepunaürti sisaldavaid preparaate Agenerase'iga kombineerida. Kui patsient juba kasutab naistepunaürti, tuleb kontrollida amprenaviiri ja võimalusel ka viiruse taset ning lõpetada naistepuna kasutamine. Naistepuna ärajätmisel võib amprenaviiri sisaldus suurened. Amprenaviiri annus võib vajada kohandamist. Indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädalat pärast naistepuna kasutamise lõpetamist (vt lõik 4.3).

- Muud kombinatsioonid

Täiskasvanutelt on saadud järgmised andmed koostoimete kohta.

### Retroviirusevastased ravimid

- **Proteaasi inhibiitorid (PI):**

Indinaviir: indinaviiri AUC,  $C_{min}$  ja  $C_{max}$  vähenesid amprenaviiriga koosmanustamisel vastavalt 38%, 27% ja 22%. Nende muutuste kliiniline tähtsus ei ole teada. Amprenaviiri AUC,  $C_{min}$  ja  $C_{max}$  suurenesid vastavalt 33%, 25% ja 18%. Indinaviiri ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida.

Sakvinaviir: amprenaviiriga koosmanustamisel vähenesid sakvinaviiri AUC ja  $C_{min}$  vastavalt 19% ja 48% ning  $C_{max}$  suurenes 21%. Nende muutuste kliiniline tähtsus ei ole teada. Amprenaviiri AUC,  $C_{min}$  ja  $C_{max}$  vähenesid vastavalt 32%, 14% ja 37%. Sakvinaviiri ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida.

Nelfinaviir: nelfinaviiri AUC,  $C_{min}$  ja  $C_{max}$  suurenesid amprenaviiriga koosmanustamisel vastavalt 15%, 14% ja 12%. Amprenaviiri  $C_{max}$  vähenes 14%, samal ajal kui AUC ja  $C_{min}$  suurenesid vastavalt 9% ja 189%. Nelfinaviiri ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida (vt ka efavirenz allpool).

Ritonaviir: Amprenaviiri AUC ja  $C_{min}$  suurenesid vastavalt 64% ja 508%, kui ritonaviiri (100 mg kaks korda päevas) annustati koos amprenaviiri kapslitega (600 mg kaks korda ööpäevas) võrreldes väärtustega, mis saadi pärast 1200 mg amprenaviiri kapslite manustamist kaks korda ööpäevas. Kliinilistes uuringutes on kasutatud amprenaviiri annuseid 600 mg kaks korda päevas ja ritonaviiri 100 mg kaks korda päevas; kinnitades selle skeemi ohutust ja tõhusust.

Lopinaviir/ritonaviir (Kaletra): avatud paastuvabas farmakokineetilises uuringus vähenesid lopinaviiri AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{min}$  vastavalt 38%, 28% ja 52%, kui amprenaviiri (750 mg kaks korda päevas) annustati kombinatsioonis Kaletraga (400 mg lopinaviiri + 100 mg ritonaviiri kaks korda päevas). Samas uuringus suurenesid amprenaviiri AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{min}$  vastavalt 72%, 12% ja 483%, võrreldes amprenaviiri standardannuste järgsete väärtustega (1200 mg kaks korda päevas).

Amprenaviiri plasma  $C_{min}$ -i väärtused, mis saadakse kombinatsioonis amprenaviir (600 mg kaks korda päevas) koos Kaletraga (400 mg lopinaviiri + 100 mg ritonaviiri kaks korda päevas), on umbes 40...50% madalamad, kui amprenaviiri (600 mg kaks korda päevas) manustamisel koos ritonaviiriga 100 mg kaks korda päevas. Lisades amprenaviiri ja Kaletra skeemile ritonaviiri, suurenevad lopinaviiri  $C_{min}$ -i väärtused, ei suurene aga amprenaviiri  $C_{min}$ -i väärtused. Ei saa anda soovitusi annuste suuruse

kohta amprenaviiri ja Kaletra koosmanustamisel, kuid on soovitatav läbi viia täpne monitooring, sest selle kombinatsiooni ohutus ja efektiivsus on teadmata.

- **Nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTId):**

Zidovudiin: amprenaviiriga koosmanustamisel suurenesid zidovudiini AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 31% ja 40%. Amprenaviiri AUC ja  $C_{max}$  ei muutunud. Zidovudiini ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida.

Lamivudiin: lamivudiini ja amprenaviiri koosmanustamisel ei muutunud kummagi ravimi AUC ja  $C_{max}$ . Lamivudiini ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida.

Abakaviir: amprenaviiriga koosmanustamisel ei muutunud abakaviiri AUC,  $C_{min}$  ega  $C_{max}$ . Amprenaviiri AUC,  $C_{min}$  ja  $C_{max}$  suurenesid vastavalt 29%, 27% ja 47%. Abakaviiri ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida.

Didanosiin: Agenerase ja didanosiooni kombinatsiooniga ei ole farmakokineetika uuringut teostatud, kuid antatsiidi sisalduse tõttu soovitatakse, et didanosiooni ja Agenerase manustamise vahe peab olema vähemalt üks tund (vt Antatsiidid allpool).

- **Mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId):**

Efavirens: efavirensi toimet vähenevad täiskasvanutel amprenaviiri  $C_{max}$ , AUC ja  $C_{min,ss}$  ligikaudu 40%. Kui amprenaviiri kombineeritakse ritonaviiriga, kompenseerib efavirensi toimet ritonaviiri toime farmakokineetikale. Seega, kui efavirensi kasutatakse kombinatsioonis amprenaviiri (600 mg kaks korda päevas) ja ritonaviiriga (100 kaks korda päevas), ei ole annuse korrigeerimine vajalik.

Lisaks sellele, kui efavirensi kasutatakse kombinatsioonis amprenaviiri ja nelfinaviiriga, ei ole vaja ühegi ravimi annust korrigeerida.

Efavirensravi kombineerimist amprenaviiri ja sakvinaviiriga ei soovitata, kuna mõlema proteaasi inhibiitori AUC väheneb.

Puuduvad annustamissoovitused lastele amprenaviiri kasutamisel koos mõne teise proteaasi inhibiitori ja efavirensiga. Maksafunktsiooni häirega patsientidel tuleb selliste kombinatsioonide kasutamist vältida.

Nevirapiin: Teistele HIV proteaasi inhibiitoritele avaldatava toime ja piiratud arvu saadaolevate tõendite alusel võib nevirapiin vähendada amprenaviiri kontsentratsiooni seerumis.

Delavirdiin: amprenaviiriga koosmanustamisel vähenesid delavirdiini AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{min}$  vastavalt 61%, 47% ja 88%. Amprenaviiri AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{min}$  suurenesid vastavalt 130%, 40% ja 125%. Puuduvad annustamissoovitused amprenaviiri ja delavirdiini koosmanustamise kohta. Nende ravimite samaaegsel manustamisel peab olema ettevaatlik, kuna delavirdiini toime võib olla vähem efektiivne vähenenud ja potentsiaalselt subterapeutilise plasmakontsentratsiooni tõttu.

Ei saa anda soovitusi annuste suuruse kohta amprenaviiri ja väikese annuse ritonaviiri koosmanustamiseks delavirdiiniga. Kui neid ravimpreparaate kasutatakse samaaegselt, tuleb olla ettevaatlik ja läbi viia täpsed kliinilised ja viroloogilised uuringud, sest on raske ennustada amprenaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni mõju delavirdiinile.

### **Antibiootikumid/seentevastased ravimid**

Rifabutiin: rifabutiini ja amprenaviiri koosmanustamisel suurenes rifabutiini AUC 193% ning ka rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus. Rifabutiini plasmakontsentratsiooni suurenemine on tõenäoliselt tingitud rifabutiini CYP3A4 poolt vahendatud metabolismi inhibeerimisest amprenaviiri poolt. Kui rifabutiini kasutamine koos Agenerase'ga on kliiniliselt vajalik, on soovitatav

rifabutiini annuse vähendamine vähemalt poole võrra, kuigi kliinilised andmed puuduvad. Ritonaviiriga koosmanustamisel võib ilmneda rifabutiini kontsentratsiooni märkimisväärne tõus.

**Klaritromütsiin:** amprenaviiriga koosmanustamisel klaritromütsiini AUC ja  $C_{min}$  ei muutunud ning  $C_{max}$  vähenes 10%. Amprenaviiri AUC,  $C_{min}$  ja  $C_{max}$  suurenesid vastavalt 18%, 39% ja 15%. Klaritromütsiini ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida. Ritonaviiriga koosmanustamisel võib ilmneda klaritromütsiini kontsentratsiooni tõus.

**Erütromütsiin:** Agenerase ja erütromütsiini kombinatsiooniga ei ole farmakokineetika uuringut läbi viidud, kuid koosmanustamisel võib mõlema ravimi plasmakontsentratsioon suureneda.

**Ketokonasool / itrakonasool:** ainult amprenaviiriga koosmanustamisel suurenesid ketokonasooli AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 44% ja 19%. Amprenaviiri AUC suures 31% ja  $C_{max}$  vähenes 16%. Itrakonasooli kontsentratsiooni suurenemist on oodata sarnaselt ketokonasooliga. Ketokonasooli või itrakonasooli ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja ühegi nimetatud ravimi annust korrigeerida. 700 mg fosamprenaviiri ja 100 mg ritonaviiri kaks korda päevas manustamisel koos ketokonasooliga annuses 200 mg üks kord päevas suurenes ketokonasooli plasma  $C_{max}$  25% ning AUC(0- $\tau$ ) suurenes väärtusteni, mis olid 2,69 korda suuremad nendest, mida täheldati ketokonasooli 200 mg üks kord päevas manustamisel ilma samaaegse fosamprenaviiri/ritonaviirita. Amprenaviiri  $C_{max}$ , AUC ja  $C_{min}$  ei muutunud. Koos Agenerase/ritonaviiriga manustamisel ei soovitata kasutada ketokonasooli või itrakonasooli suuri annuseid (>200 mg ööpäevas).

### **Muud võimalikud koostoimed**

Agenerase'l võib olla koostoimeid ka teiste järgnevalt loetletud ravimitega, sh CYP3A4 substraadid, inhibiitorid või indutseerijad. Nende võimalike koostoimete kliiniline tähtsus on teadmata ja seda ei ole uuritud. Seetõttu tuleb patsiente jälgida nende ravimitega seotud toksiliste reaktsioonide suhtes, kui neid manustatakse kombinatsioonis Agenerase'ga.

**Antatsiidid:** teiste proteaasi inhibiitorite puhul saadud andmete põhjal ei soovitata antatsiide manustada Agenerase'ga ühel ajal, kuna see võib mõjutada viimase imendumist. Antatsiidide ja Agenerase manustamise vahe peab olema vähemalt üks tund.

**Krambivastased toimeained:** krambivastaste toimeainete, nn ensüümide indutseerijate (fenütoiini, fenobarbitaali, karbamasepiini) kasutamine koos amprenaviiriga võib viia amprenaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemiseni. Nimetatud kombinatsioone tuleb kasutada ettevaatusega ning soovitatav on terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine (vt lõik 4.4).

**Kaltsiumikanali blokaatorid:** amprenaviir võib põhjustada kaltsiumikanali blokaatorite, nt amlodipiini, diltiaseemi, felodipiini, isradipiini, nikardipiini, nifedipiini, nimodipiini nisoldipiini ja verapamiili kontsentratsiooni suurenemist seerumis, mille tulemusena võib suureneda nende ravimite toime ja toksilisus.

**Erektsioonihäirete ravimid:** teiste proteaasi inhibiitorite puhul saadud andmete põhjal peab olema ettevaatlik PDE5 inhibiitorite (nt sildenafili ja vardenafiili) määramisel Agenerase't saavatele patsientidele. Koos Agenerase'ga manustamisel võib oluliselt suureneda PDE5 inhibiitorite plasmakontsentratsioon ja nendega seotud kõrvaltoimete, sh hüpotensiooni, nägemishäirete ja priapismi esinemissagedus (vt lõik 4.4).

**Flutikasoonpropionaat (koostoime ritonaviiriga):** kliinilises uuringus, milles ritonaviiri 100 mg kapsleid (kaks korda ööpäevas) manustati koos 50 µg intranasaalse flutikasoonpropionaadiga (4 korda ööpäevas) seitsme päeva jooksul tervetele isikutele, tõusis flutikasoonpropionaadi plasmataase märkimisväärselt, samal ajal kui endogeense kortisooli tase vähenes ligikaudu 86% (90% usaldusintervall 82...89%). Tugevamat toimet võib oodata flutikasoonpropionaadi manustamisel inhalatsiooni teel. Patsientidel, kellele ritonaviiri manustati koos inhaleeritava või intranasaalselt manustatava flutikasoonpropionaadiga, on kirjeldatud kortikosteroidi süsteemseid toimeid, sh Cushingi sündroomi ja neerupealiste funktsiooni pärssimist; need toimed võivad ilmned ka teiste

tsütokroom P450 3A raja kaudu metaboliseeruvate kortikosteroididega, nt budenosiidiga. Järelikult ei ole Agenerase koos ritonaviiriga ja nende glükokortikoidide koosmanustamine soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu (vt lõik 4.4). Kaaluda tuleks glükokortikoidi annuse vähendamist koos lokaalse ja süsteemse toime hoolika jälgimisega või üleminekut glükokortikoidile, mis ei ole CYP3A4 substraat (nt beklometasoon). Veel enam, glükokortikosteroid-ravi lõpetamisel peab annust pikema perioodi vältel astmeliselt vähendama. Flutikasooni kõrge süsteemse ekspositsiooni mõju ritonaviiri plasmatasemele ei ole teada.

**HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid:** HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, mille metabolism sõltub suurel määral CYP3A4-st (nt lovastatiin ja simvastatiin), plasmakontsentratsioon suureneb märgatavalt Agenerase'ga koosmanustamisel. Kuna HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kontsentratsiooni tõus võib põhjustada müopaatiat (sh rabdomüolüüsi), ei soovitata neid ravimeid Agenerase'ga kombineerida. Atorvastatiini metabolism sõltub CYP3A4-st vähemal määral. Agenerase'ga koosmanustamisel tuleb kasutada atorvastatiini väikseimat võimalikku annust. Pravastatiini ja fluvastatiini metabolism ei sõltu CYP3A4-st ning koostoimeid proteaasi inhibiitoritega ei ole oodata. Kui näidustatud on ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga, soovitatakse kasutada pravastatiini või fluvastatiini.

**Immunosupressandid:** soovitatav on immunosupressantide terapeutilise kontsentratsiooni sageda jälgimine kuni selle stabiliseerumiseni, kuna amprenaviiriga koosmanustamisel võib suurened tsüklosporiini, rapamütsiini ja takroliimuse plasmakontsentratsioon (vt lõik 4.4).

**Midasolaam:** midasolaam metaboliseerub ulatuslikult CYP3A4 vahendusel. Manustamine koos Agenerase ja ritonaviiriga või ilma võib põhjustada selle bensodiasepiini kontsentratsiooni märkimisväärset suurenemist. Agenerase ja bensodiasepiinide samaaegse manustamise koostoime uuringut ei ole läbi viidud. Teiste CYP3A4 inhibiitorite puhul täheldatud andmete põhjal on arvata, et midasolaami plasmakontsentratsiooni suurenemine on oluliselt suurem ravimi suukaudsel manustamisel. Seetõttu ei tohi Agenerase't manustada koos suukaudse midasolaamiga (vt lõik 4.3) ning manustamisel koos parenteraalse midasolaamiga peab olema ettevaatlik. Parenteraalse midasolaami ja teiste proteaasi inhibiitorite samaaegsel kasutamisel saadud andmed näitavad midasolaami plasmakontsentratsiooni võimalikku 3...4-kordset suurenemist. Kui Agenerase't koos ritonaviiriga või ilma manustatakse samaaegselt parenteraalse midasolaamiga, tuleb seda teha intensiivravi või sarnases osakonnas, kus on tagatud hoolikas kliiniline jälgimine ja vajalik ravi hingamisdepressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni tekkimisel. Kaaluda tuleks midasolaami annuse kohandamist, eriti kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus.

**Metadoon ja opiaadi derivaadid:** amprenaviiriga koosmanustamisel vähenesid metadooni aktiivse enantiomeeri (R-enantiomeeri)  $C_{max}$  ja AUC vastavalt 25% ja 13%, samal ajal kui metadooni inaktiivse enantiomeeri (S-enantiomeeri)  $C_{max}$ , AUC ja  $C_{min}$  vähenesid vastavalt 48%, 40% ja 23%. Metadooni kasutamisel koos amprenaviiriga tuleb patsiente jälgida opiaadi ärajätusündroomi suhtes, eriti kui kasutatakse ka väikese annusena ritonaviiri. Võrreldes ühildamata ajaloolise kontrollgrupiga amprenaviiriga tuleb patsiente jälgida opiaadi ärajätusündroomi suhtes, eriti kui kasutatakse ka väikeses annuses ritonaviiri, vähenesid metadooni ja amprenaviiri koosmanustamisel amprenaviiri AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{min}$  vastavalt 30%, 27% ja 25%. Ühildamata kontrollgrupi vähese usaldusväärsuse tõttu ei saa anda soovitusi amprenaviiri annuse korrigeerimiseks selle kasutamisel koos metadooniga.

**Suukaudsed antikoagulandid:** Agenerase'i manustamisel koos varfariini või teiste suukaudsete antikoagulantidega on soovitatav INR'i (*International Normalised Ratio*) sagedasem kontroll, kuna nende ravimite antitrombootiline toime võib väheneda või suurened (vt lõik 4.4).

**Steroidid:** östrogeenidel ja progestogeenidel võib olla koostoimeid amprenaviiriga. Ent hetkel olemasolevad andmed ei ole piisavad koostoime olemuse kindlakstegemiseks. 0,035 mg etinüülöstradiooli pluss 1,0 mg noretindrooni samaaegsel kasutamisel vähenesid amprenaviiri AUC ja  $C_{min}$  vastavalt 22% ja 20%,  $C_{max}$  ei muutunud. Etinüülöstradiooli  $C_{min}$  suurenes 32%, samal ajal kui noretindrooni AUC ja  $C_{min}$  suurenesid vastavalt 18% ja 45%. Fertiilses eas naistel soovitatakse kasutada alternatiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui ritonaviiri kasutatakse koos

hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega, siis ei ole mõju hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kontsentratsioonile ennustatav, seega on soovitatavad ka alternatiivsed rasestumisvastased meetodid.

Tritsüklilised antidepressandid: soovitatav on tritsükliliste antidepressantide terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine, kui neid (näiteks desipramiini või nortriptüliini) manustatakse koos Agenerase'iga (vt lõik 4.4).

Paroksetiin: koos amprenaviiri ja ritonaviiriga manustades võib paroksetiini plasmakontsentratsioon oluliselt väheneda. Selle koostoime mehhanism on teadmata. Varasemate võrdlusandmete põhjal ei mõjutanud paroksetiin amprenaviiri farmakokineetilisi näitajaid. Seetõttu soovatakse paroksetiini manustamisel koos Agenerase ja ritonaviiriga kohandada paroksetiini annust depressioonivastase toime kliinilise hinnangu põhjal. Lisaks tuleb depressioonivastast toimet jälgida patsientidel, kes saavad stabiilses annuses paroksetiini ning alustavad ravi Agenerase ja ritonaviiriga.

Muud ravimid: amprenaviiri toimel võib suurenedateiste ravimite plasmakontsentratsioon. Nendeks ravimiteks on näiteks klosapiin, tsimetidiin, dapsoon ja loratadiin. Mõnede ravimite (nt (süsteemsel teel manustatud) lidokaiini ja halofantriini) kasutamine koos Agenerase'iga võib viia raskete kõrvaltoimete tekkeni. Samaaegset manustamist ei soovitata (vt lõik 4.4).

#### 4.6 Rasedus ja imetamine

**Rasedus:** amprenaviiri kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Seda ravimit tohib raseduse ajal kasutada ainult pärast võimaliku kasu ja riski suhte hoolikat kaalumist.

**Imetamine:** rottide rinnapiimast leiti amprenaviiriga seotud materjali, kuid ei ole teada, kas amprenaviir eritub inimese rinnapiima. Tiinete rottidega teostatud reproduktiivse uuringu, kus ravimit manustati viljastatud munaraku implantatsioonist kuni imetamiseni, täheldati järglaste vähenenud kaaluivet imetamisperioodil. Selle leiuga seotud süsteemne plasmakontsentratsioon järglastel oli sarnane plasmakontsentratsiooniga inimestel pärast soovitatud annuse manustamist. Järglaste edasist arengut, kaasa arvatud viljakust ja reproduktiivvõimet, ei mõjutanud amprenaviiri manustamine emasloomale.

Seetõttu on soovitatav, et Agenerase-ravi saavad emad ei toidaks oma lapsi rinnaga. HIV lapsele ülekandumise vältimiseks ei soovitata HIV-infektsiooniga emadel oma lapsi rinnaga toita.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud (vt lõik 4.8).

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Agenerase ohutust on uuritud täiskasvanutel ja vähemalt 4-aastastel lastel kontrollitud kliiniliste uuringute raames, kus seda kasutati kombinatsioonis mitmete teiste retroviirusevastaste ravimitega. Kõrvaltoimed, mis loetakse Agenerase kasutamisega seotuks, on seedetrakti sümptomid, lööve ja suu/suuümbruse paresteesia. Enamik Agenerase-raviga seotud kõrvaltoimeid olid kerge või keskmise raskusega, varakult avalduvad ning harva raviga piirduvad. Paljude kõrvaltoimete puhul on ebaselge, kas need on seotud Agenerase kasutamisega, teiste HIV-infektsiooni raviks kasutatavate preparaatidega või haigusprotsessi endaga.

Lastel ja täiskasvanutel on kõrvaltoimete olemus sarnane.

Kõrvaltoimed on allpool loetletud MedDRA elundsüsteemide ja sageduste järgi. Sageduse kategooriad on:

|           |                                |
|-----------|--------------------------------|
| Väga sage | $\geq 1/10$                    |
| Sage      | $\geq 1/100$ ja $< 1/10$       |
| Aeg-ajalt | $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$     |
| Harv      | $\geq 1/10\,000$ ja $< 1/1000$ |

Sageduse kategooriad allpool toodud kõrvaltoimete kohta põhinevad kliinilistel uuringutel ja registreerimisjärgsetel andmetel.

Enamus järgnevatest kõrvaltoimetest pärinevad kahest kliinilisest uuringust (PROAB3001, PROAB3006), hõlmates proteaasi inhibiitoreid mittesaanud isikuid, kes said Agenerase'i 1200 mg kaks korda päevas. Lisatud on nii 3.–4. astme ravi nõudvad laboratoorsed nihked kui ka kõrvaltoimed (2.–4. aste), mis uurijate poolt tunnistati uuringuravimist tingituks ja avaldusid  $> 1\%$  patsientidest. Pange tähele, et taustandmeid võrdlusgrupis arvesse ei võetud.

#### Ainevahetus- ja toitumishäired

##### Väga sage: Hüperkolesteroleemia

|            |                                                                                            |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sage:      | Triglütseriidide, amülaasi plasmataseme tõus, ebanormaalne rasva ümberjaotumine, anoreksia |
| Aeg-ajalt: | Hüperglükeemia                                                                             |

Tõusnud triglütseriidide ja amülaasi taset ning hüperglükeemiat (3.–4. aste) kirjeldati peamiselt patsientidel, kellel olid need väärtused ka algselt normist erinevad.

Kolesteroolinäitajate tõus vastas 3.–4. intensiivsustasemele.

Kombineeritud retroviirusevastast ravi on seostatud organismi rasvkoe ümberjaotumisega (lipodüstroofia) HIV-infektsiooniga patsientidel, sh nahaaluse rasvkoe atrofeerumine näol ja perifeerias, selle lisandumine kõhusiseselt ja siseelunditel, rindade hüpertroofia ja rasva kogunemine seljale-kaelale (härja turi).

Rasvkoe ümberjaotumise sümptomeid täheldati PROABB3001 uuringu käigus amprenaviiri kasutamisel harva. Vaid ühte juhtu (härja turi) on kirjeldatud 113 ( $< 1\%$ ) varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsiendi seas, kes said amprenaviiri kombinatsioonis lamivudiini/zidovudiiniga keskmiselt 36 nädala jooksul. Uuringus PROAB3006 kirjeldati seitset juhtu (3%) 245 varem NRTI-ravi saanud patsiendi seas, keda raviti amprenaviiriga, ning 27 patsiendil (11%) 241-st, kes said raviks indinaviiri kombinatsioonis mitme NRTIga keskmiselt 56 nädala jooksul ( $p < 0,001$ ).

Kombineeritud retroviirusevastast ravi on seostatud ainevahetushäiretega nagu hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, insuliiniresistentsus, hüperglükeemia ja hüperlaktateemia (vt lõik 4.4).

#### Psühhiaatrilised häired

|       |                                       |
|-------|---------------------------------------|
| Sage: | Meeleolu häired, depressiivsed häired |
|-------|---------------------------------------|

#### Närvisüsteemi häired

|            |                                                       |
|------------|-------------------------------------------------------|
| Väga sage: | Peavalu                                               |
| Sage:      | Oraalne/perioraalne paresteesia, treemorid, unehäired |

#### Seedetrakti häired

|            |                                             |
|------------|---------------------------------------------|
| Väga sage: | Diarröa, iiveldus, kõhupuhitus, oksendamine |
|------------|---------------------------------------------|

Sage: Kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, düspeptilised sümptomid, kõhulahtisus

#### Maksa ja sapiteede häired

Sage: Transaminaaside taseme tõus plasmas  
Aeg-ajalt: Hüperbilirubineemia

Transaminaaside plasmataseme tõusu ja hüperbilirubineemiat (3. – 4. aste) täheldati põhiliselt patsientidel, kellel esinesid kõrvalekalded juba ravi alguses. Peaaegu kõigil patsientidel, kellel esinesid kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, esines kaasuvalt hepatiit B või C.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sagel: Lööve  
Aeg-ajalt: Angioödeem  
Harv: Stevens-Johnsoni sündroom

Lööbed olid tavaliselt kerged kuni mõõdukad, erütematoossed või makulopapuloossed nahalööbed koos või ilma sügeluseta, ilmnedid teise ravinädala jooksul ja paranesid amprenaviirravi katkestamata spontaanselt kahe nädala jooksul. Suurem lööbete esinemissagedus oli patsientide hulgas, keda raviti amprenaviiri ja efavirensi kombinatsiooniga. Amprenaviiriga ravitud patsientide seas on esinenud ka raskeid või eluohtlikke nahareaktsioone (vt lõik 4.4).

#### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Proteaasi inhibiitorite kasutamisel on kirjeldatud kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemist, müalgiaid, müosiiti ja harva rabdomüolüüsi, eriti kui neid kombineeritakse nukleosiidide analoogidega.

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelarenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: Väsimus

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele (vt lõik 4.4).

Agenerase kapsleid 600 mg kaks korda päevas ja väikese annusena ritonaviiri 100 mg kaks korda päevas saavatel patsientidel, kes olid varem saanud ravi proteaasi inhibiitoritega, olid kõrvaltoimete (2.–4. aste) ja 3.–4. astme laboratoorsete kõrvalekallete iseloom ja sagedus sarnased nendega, kes said ainult Agenerase't, välja arvatud tõusnud triglütseriidide ja kreatiinfosfokinaasi osas. Viimased olid väga sagedased patsientidel, kes said Agenerase't ja väikese annusena ritonaviiri.

### **4.9 Üleannustamine**

Agenerase üleannustamise kohta on teateid vähe. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude suhtes (vt lõik 4.8) ning vajadusel rakendada üldtoetavat ravi. Kuna amprenaviir on ulatuslikult plasmavalkudega seondunud, siis dialüüs suure tõenäosusega ei vähenda efektiivselt amprenaviiri sisaldust veres.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: proteaasi inhibiitor, ATC-kood: J05A E05.

#### Toimemehhanism

Amprenaviir on HIV-1 proteaasi konkureeriv inhibiitor. Amprenaviir seondub HIV-1 proteaasi aktiivse saidiga ning hoiab seeläbi ära viiruse gag ja gag-pol eellasvalkude protsessimise, mille tulemusena moodustuvad ebaküpsed mitteinfektsioossed viiruspartiklid. Fosamprenaviiri puhul täheldatud *in vitro* viirusevastane aktiivsus on tingitud amprenaviiri minimaalsest sisaldusest.

#### In vitro viirusevastane aktiivsus

Amprenaviiri *in vitro* viirusevastast aktiivsust HIV-1 IIIB vastu hinnati nii akuutselt kui krooniliselt infitseeritud lümfoblastide rakuliinides (MT-4, CEM-CCRF, H9) ja perifeerse vere lümfotsüütides. Amprenaviiri 50% inhibeeriv kontsentratsioon (IC<sub>50</sub>) oli 0,012...0,08 µM akuutselt infitseeritud rakkudes ja 0,41 µM krooniliselt infitseeritud rakkudes (1 µM = 0,50 µg/ml). Seos amprenaviiri *in vitro* HIV-1 vastase toime ja HIV-1 replikatsiooni inhibeerimise vahel inimestel on kindlaks tegemata.

#### Resistentsus

##### In vitro

*In vitro* järjestikuse ülekande katsetes on kindlaks tehtud HIV-1 isolaadid, millel on vähenenud tundlikkus amprenaviiri suhtes. Amprenaviiri suhtes vähenenud tundlikkust seostati viirusega, millel olid tekkinud mutatsioonid I50V või I84V või V32I+I47V või I54M.

##### In vivo

- a) Varem retroviirusevastast ravi või PI-ravi mittesaanud patsiendid

(Märkus: Agenerase ei ole heaks kiidetud kasutamiseks varem retroviirusevastast ravi või PI-ravi mittesaanud patsientidel).

Amprenaviiri/fosamprenaviiri arendusprogrammide käigus on hinnatud mitmesuguseid raviskeeme koos samaaegselt kasutatava ritonaviiriga või ilma. Nende raviskeemide kasutamisel viroloogilise ravivastusega proovide analüüsimisel on kindlaks tehtud neli põhilist resistentsuse rada: V32I+I47V, I50V, I54L/M ja I84V. Lisaks täheldati järgmisi mutatsioone, mis võivad kaasa aidata resistentsuse tekkimisele: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V ja I93L.

Kui varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsientidel kasutati fosamprenaviiri/ritonaviiri heakskiidetud annuseid, siis nagu teistegi ritonaviiriga potentseeritud PI raviskeemide puhul, täheldati kirjeldatud mutatsioone harva. 434-st varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsiendist, kes said uuringus ESS100732 fosamprenaviiri/ritonaviiri 700 mg/100 mg kaks korda päevas, tekkis kuueteistkümmel 48. nädalaks viroloogilise ravivastuse kadumine, genotüüpiseeriti 14 isolaati. Kolmes isolaadis 14-st esinesid proteaasi resistentsusmutatsioonid. Igas isolaadis täheldati ühte resistentsusmutatsiooni: vastavalt K20K/R, I54I/L ja I93I/L.

14-st viroloogilise ravivastusega lapsest 13-lt (kokku värvati 59 varem PI-ravi mittesaanud patsienti) saadud isolaatide genotüüpiseerimise analüüsis demonstreeritud resistentsuse mudelid olid sarnased täiskasvanutel täheldatuga.

## b) Varem PI-ravi saanud patsiendid

### Amprenaviir

Varem PI-ravi saanud patsientidel läbi viidud uuringus PRO30017 (amprenaviir 600 mg / ritonaviir 100 mg kaks korda päevas alluuringutes A ja B vastavalt 80 ja 37 patsiendiga) tekkisid viroloogilise ravivastuse mittesaavutanud patsientidel järgmised mutatsioonid: 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 ja I93L/M.

### Fosamprenaviir

Varem PI-ravi saanud patsientidel läbi viidud uuringus APV30003 ja selle jätku-uuringus APV30005 (fosamprenaviir 700 mg / ritonaviir 100 mg kaks korda päevas: n=107), tekkisid 96 nädala jooksul viroloogilise ravivastuse mittesaavutanud patsientidel järgmised mutatsioonid: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V ja L90M.

Laste uuringutes APV20003 ja APV29005 raviti 67 varem PI-ravi saanud patsienti fosamprenaviiri/ritonaviiriga ning 22-st genotüüpiseeritud viroloogilise ravivastuseta isolaadist üheksal patsiendil leiti ravi tagajärjel tekkinud proteaasi mutatsioone. Mutatsioonid olid sarnased nendega, mida on kirjeldatud varem PI-ravi saanud täiskasvanutel, keda raviti fosamprenaviiri/ritonaviiriga.

### **Genotüübilise resistentsuse testimisel põhinevad analüüsid.**

Amprenaviiri/ritonaviiri või fosamprenaviiri/ritonaviiri aktiivsuse hindamiseks PI-resistentsete isolaatidega isikutele võib kasutada genotüübilise interpretatsiooni süsteeme. Kehtiv (juuli 2006) ANRS AC-11 algoritm fosamprenaviiri / ritonaviiri kohta defineerib resistentsust kui mutatsioonide V32I+I47A/V või I50V esinemist või vähemalt nelja mutatsiooni järgnevate seast: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V ja L90M ning on seotud suurenenud fenotüübilise resistentsusega fosamprenaviiri + ritonaviiri suhtes ning samuti vähenenud tõenäosusega viroloogilise ravivastuse saavutamiseks (resistentsus). Järeldused vastavate mutatsioonide või nende kombinatsioonide tähtsuse kohta võivad muutuda täiendavate andmete ilmnemisel ning resistentsuse testide tulemuste analüüsimisel soovitatakse alati tutvuda kehtivate interpretatsiooni süsteemidega.

### **Fenotüübilise resistentsuse testimisel põhinevad analüüsid.**

Amprenaviiri/ritonaviiri või fosamprenaviiri/ritonaviiri aktiivsuse hindamiseks PI-resistentsete isolaatidega isikutele võib kasutada kliiniliselt valideeritud fenotüübilise interpretatsiooni süsteeme koos genotüübiliste andmetega. Diagnostiliste resistentsustestide firmad on välja töötanud fosamprenaviiri/ritonaviiri kliinilised fenotüübilised *cut-off* punktid, mida saab kasutada resistentsustesti tulemuste tõlgendamiseks.

### **Ristuv resistentsus**

*In vitro* järjestikuse ülekande katsetes on kindlaks tehtud HIV-1 isolaadid, millel on vähenenud tundlikkus amprenaviiri suhtes. Amprenaviiri suhtes vähenenud tundlikkust seostati viirusega, millel olid tekkinud mutatsioonid I50V või I84V või V32I+I47V või I54M. Kõik neli geneetilist mutatsiooni, mis on seotud vähenenud tundlikkusega amprenaviiri suhtes, põhjustavad teatavat ristuvat resistentsust ritonaviiri suhtes, kuid tundlikkus indinaviiri, nelfinaviiri ja sakvinaviiri suhtes on üldjuhul säilinud. Praegu on olemas andmed amprenaviiri ja teiste proteaasi inhibiitorite vahelise ristuva resistentsuse kohta kõigi nelja fosamprenaviiriresistentsusega seotud mutatsiooni puhul üksinda või kombinatsioonis teiste mutatsioonidega. 25 varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsiendilt, kellel fosamprenaviiri sisaldav raviskeem ebaõnnestus (kellest ühel esines ravieelne resistentsus lopinaviiri ja sakvinaviiri ning teisel tipranaviiri suhtes), saadud andmete põhjal põhjustavad amprenaviiriresistentsusega seotud mutatsioonid vähest ristuvat resistentsust atazanaviiri/ritonaviiri (kolm 25-st isolaadist), darunaviiri/ritonaviiri (neli 25-st isolaadist), indinaviiri/ritonaviiri (üks 25-st isolaadist), lopinaviiri/ritonaviiri (kolm 24-st isolaadist), sakvinaviiri (kolm 24-st isolaadist) ja tipranaviiri/ritonaviiri (neli 24-st isolaadist) suhtes. Vastupidiselt säilitab amprenaviir aktiivsuse

mõnede isolaatide vastu, mis on resistentsed teiste PIde suhtes ja aktiivsuse säilimine sõltub isolaatides esinevate proteaasi resistentsusmutatsioonide arvust ja tüübist.

Põhiliste PI suhtes resistentsust põhjustavate mutatsioonide arv suureneb märgatavalt, mida kauem proteaasi inhibiitorit sisaldava ebaõnnestunud raviskeemi kasutamist jätkatakse. Soovitatav on ebaõnnestunud ravi varajane katkestamine, et vähendada hulgemutatsioonide teket, mis võivad mõjutada ka järgnevate raviskeemide efektiivsust.

Ristuva resistentsuse esinemine amprenaviiri ja pöördtranskriptaasi inhibiitorite vahel ei ole tõenäoline, kuna märklaudensüümid on erinevad.

Agenerase't ei soovitata kasutada monoterapiana, kuna kiiresti tekivad resistentsed viirused.

### **Kliiniline kogemus:**

#### PI-ravi saanud täiskasvanud, potentseeritud Agenerase kapslid

Tõendus Agenerase tõhususest kombinatsioonis ritonaviiriga 100 mg kaks korda päevas põhineb PRO30017 uuringul, mis on randomiseeritud avatud uuring täiskasvanutel, kel proteaasi inhibiitorite viroloogiline toime ebaõnnestus (viiruste koopiad  $\geq 1000/\text{ml}$ ), ning kes said kas Agenerase't (600 mg kaks korda päevas) kombinatsioonis ritonaviiriga (100 mg kaks korda päevas) ja nukleosiidi analooge (NRTI) või standardravi (SOC) PI-ga, valdavalt potentseeritud väikese annuselise RTVga.

Sada kuuskümmend kolm (163) patsienti, kes olid viirustundlikud Agenerase, vähemalt veel ühe PI ja vähemalt ühe NRTI vastu, osalesid PRO30017 alluuringus A. Esmase analüüs hindas APV/r grupi mittealamuslikkust SOC PI grupi suhtes vastavalt keskmisele muutusele viiruse hulgas plasmas (HIV-1 RNA) algväärtusest (AAUCMB) 16. nädalal kasutades mitte-alamuslikku määra 0,4 log<sub>10</sub> koopiat/ml.

Tulemused 16. nädalal

|                                                                   | <b>Amprenaviir / ritonaviir<br/>(n = 80)</b> | <b>SOC PI (n = 83):<br/>Indinaviir / RTV (29%)<br/>Lopinaviir / RTV (36%)<br/>Sakvinaviir / RTV(20%)</b> | <b>Ravi<br/>erinevus</b> |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <i>Algväärtused</i>                                               |                                              |                                                                                                          |                          |
| Keskmine HIV-1 RNA<br>(log <sub>10</sub> koopiat/ml)<br>(vahemik) | 4.11 (2.51–5.97)                             | 4.10 (2.34–6.07)                                                                                         |                          |
| Keskmine CD4<br>(rakku/ml) (vahemik)                              | 265 (8–837)                                  | 322 (36–955)                                                                                             |                          |
| Eelnevalt tarbitud PI-<br>de arv [n (%)]                          |                                              |                                                                                                          |                          |
| 1                                                                 | 27 (34)                                      | 25 (30)                                                                                                  |                          |
| 2                                                                 | 18 (23)                                      | 29 (35)                                                                                                  |                          |
| $\geq 3$                                                          | 35 (44)                                      | 29 (35)                                                                                                  |                          |
| Keskmine PI<br>primaarsete<br>mutatsioonide arv <sup>1</sup>      | 1.0 (vahemik 0-2)                            | 1.0 (vahemik 0-2)                                                                                        |                          |
| Eelnevalt tarbitud<br>NRTI-de arv [n (%)]<br>$\geq 4$             | 49 (61)                                      | 40 (48)                                                                                                  |                          |

|                                                                 |         |         |                                                    |
|-----------------------------------------------------------------|---------|---------|----------------------------------------------------|
| <i>Tulemused</i> <sup>a</sup>                                   |         |         |                                                    |
| Keskmine plasma HIV-1 RNA AAUCMB (log <sub>10</sub> koopiat/ml) | – 1.315 | – 1.343 | 0.043 <sup>b</sup><br>(–0.250, 0.335) <sup>c</sup> |
| Plasma HIV-1 RNA alla 400 koopiat/ml (%)                        | 66      | 70      | 6<br>(–21, 9) <sup>c</sup>                         |

<sup>a</sup> Ravikavatsus (Intent-to-Treat) populatsioon (eksponeeritud): Vaatlus-analüüs

<sup>b</sup> Keskmine stratifitseeritud erinevus

<sup>c</sup> 95% usaldusväärsus intervall

<sup>1</sup> IAS USA määratluse järgi olid primaarsed mutatsioonid originaalanalüüsi ajal 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

### Tugevalt eelravitud lapsed, potentseerimata Agenerase

Tõendus potentseerimata Agenerase'i tõhususe kohta põhines kahel mittekontrollitud kliinilisel uuringul, milles osales 288 HIV-ga nakatunud last vanuses 2 kuni 18 aastat, neist 152 olid varem PI-ravi saanud. Uuringutes hinnati Agenerase'i suukaudset lahust ja kapsleid annustes 15 mg/kg kolm korda päevas, 20 mg/kg kolm korda päevas, 20 mg/kg kaks korda päevas ja 22,5 mg/kg kaks korda päevas, kuigi enamus said 20 mg/kg kaks korda päevas. Need, kes olid vähemalt 13 aasta vanused ja kaalusid vähemalt 50 kg, said 1200 mg Agenerase't kaks korda päevas. Kaasnevat väikese-annuselist ritonaviiri ei manustatud ja enamik varem PI-ravi saanud osalejatest olid varem saanud vähemalt ühte (78%) või kahte (42%) NRTI-d, mida manustati koos Agenerase'ga. 48. nädalal oli umbkaudu 25 protsendil uuringusse kaasatud plasma HIV-1 RNA < 10,000 koopiat/ml ja 9 protsendil < 400 koopiat/ml, keskmine muutus algväärtusest CD4+ rakkudes oli 26 rakku/mm<sup>3</sup> (n=74).

Põhinedes nendele andmetele, tuleks varem PI-ravi saanud lastele ravi kohandamisel hoolega kaaluda potentseerimata Agenerase oodatavat kasu.

Andmed puuduvad potentseeritud Agenerase tõhususe kohta lastel.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

**Imendumine:** pärast suukaudset manustamist imendub amprenaviir kiiresti ja hästi. Intravenoosse ravimvormi puudumise tõttu ei ole absoluutne biosaadavus teada. Umbes 90% suu kaudu manustatud märgistatud amprenaviiri annusest leiti uriinis ja roojas, peamiselt amprenaviiri metaboliitidena. Pärast suukaudset manustamist on amprenaviiri keskmine maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg ( $t_{max}$ ) 1...2 tundi kapsli ning 0,5...1 tund peroraalse lahuse puhul. Teist maksimumi täheldatakse 10...12 tunni möödudes ja see võib peegeldada hilinenud imendumist või enterohepaatilist retsirkulatsiooni.

Terapeutiliste annuste (1200 mg kaks korda ööpäevas) kasutamisel on amprenaviiri kapslite keskmine maksimaalne püsikontsentratsioon ( $C_{max,ss}$ ) 5,36 µg/ml (0,92...9,81) ja minimaalne püsikontsentratsioon ( $C_{min,ss}$ ) 0,28 µg/ml (0,12...0,51). Keskmine AUC 12-tunnise manustamisintervalli jooksul on 18,46 µg.h/ml (3,02...32,95). 50 mg ja 150 mg kapslid on bioekvivalentsed. Peroraalse lahuse biosaadavus on samaväärsete annuste puhul väiksem kui kapslitel, selle AUC ja  $C_{max}$  on vastavalt umbes 14% ja 19% madalamad (vt lõik 4.2).

Amprenaviiri AUC ja  $C_{min}$  suurenesid vastavalt 64% ja 508% ja  $C_{max}$  vähenes 30%, kui ritonaviiri (100 mg kaks korda päevas) manustati koos amprenaviiriga (600 mg kaks korda päevas) võrreldes väärtustega, mis saavutati amprenaviiri annustega 1200 mg kaks korda päevas.

Kuigi amprenaviiri manustamine koos toiduga viib AUC 25% vähenemiseni, ei mõjutanud see amprenaviiri kontsentratsiooni 12 tundi pärast manustamist ( $C_{12}$ ). Kuigi toit mõjutab imendumise ulatust ja kiirust, ei mõjutanud see minimaalset püsikontsentratsiooni ( $C_{min,ss}$ ).

**Jaotumine:** jaotusruumala on ligikaudu 430 liitrit (6 l/kg 70 kg kehakaalu puhul), mis näitab suurt jaotusmahtu ja amprenaviiri vaba tungimist süsteemsest ringest kudedesse. Amprenaviiri kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus on alla 1% plasmakontsentratsioonist.

*In vitro* uuringutes oli amprenaviiri seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 90%. Amprenaviir seondub põhiliselt alfa-1-happe glükoproteiiniga (AAG), kuid ka albumiiniga. AAG kontsentratsioon väheneb retroviirusevastase ravi käigus. See muutus viib toimeaine kogukontsentratsiooni vähenemiseni plasmas, kuid seondumata amprenaviiri hulk aktiivse metaboliidi kujul tõenäoliselt ei muutu. Samal ajal kui vaba toimeaine absoluutne kontsentratsioon on konstantne, kõigub manustamisintervalli jooksul vaba toimeaine protsent otseselt koos toimeaine kogukontsentratsiooniga püsikontsentratsiooni  $C_{\max}$  üleminekul  $C_{\min}$  püsikontsentratsiooniks. Selle tulemuseks on kogu toimeaine jaotusruumala kõikumine, kuid vaba toimeaine jaotusruumala ei muutu.

Üldjuhul ei täheldata kliiniliselt olulisi seosest väljatõrjumise koostoimeid ravimitega, mis on seondunud põhiliselt AAG'ga. Seetõttu ei ole tõenäolised koostoimed amprenaviiriga, mille põhjuseks on väljatõrjumine seosest valkudega.

**Metabolism:** amprenaviir metaboliseerub põhiliselt maksas, alla 3% ravimist eritub muutumatul kujul uriiniga. Metabolism toimub peamiselt tsütokroom P450 CYP3A4 vahendusel. Amprenaviir on CYP3A4 substraat ja inhibiitor. Seetõttu peab olema ettevaatlik, kui Agenerase'ga samaaegselt manustatakse ravimeid, mis on CYP3A4 indutseerijad, inhibiitorid või substraadid (vt lõik 4.3, 4.4 ja 4.5).

**Eliminatsioon:** amprenaviiri plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on 7,1...10,6 tundi. Amprenaviiri plasma poolväärtusaeg tõuseb Agenerase kapslite ja ritonaviiri koosmanustamisel. Pärast amprenaviiri korduvat suukaudset manustamist (1200 mg kaks korda ööpäevas) ei esine olulist toimeaine kuhjumist. Amprenaviiri eliminatsiooni põhimehhanism hõlmab metabolismi maksas, mille tulemusena eritub alla 3% ravimist muutumatul kujul uriiniga. Metaboliidid ja muutumatul kujul amprenaviir moodustavad ligikaudu 14% manustatud amprenaviiri annusest uriinis ja umbes 75% roojas.

#### **Patsientide erigrupid:**

**Lapsed:** lastel (4-aastased ja vanemad) ja täiskasvanutel on amprenaviiri farmakokineetika sarnane. Agenerase kapslid annustes 20 mg/kg kaks korda päevas ja 15 mg/kg kolm korda päevas andsid sarnase amprenaviiri plasmakontsentratsiooni nagu 1200 mg kaks korda päevas manustamine täiskasvanutele. Amprenaviiri biosaadavus on 14% väiksem peroraalse lahuse kui kapslite puhul, mistõttu ei saa kapslite ja peroraalse lahuse annust üks-ühele ümber arvutada.

**Eakad patsiendid:** üle 65-aastastel patsientidel ei ole amprenaviiri farmakokineetikat uuritud.

**Neerukahjustus:** neerukahjustusega patsiente ei ole eraldi uuritud. Alla 3% amprenaviiri raviannusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Kuna neerukahjustuse mõju amprenaviiri eliminatsioonile peaks olema minimaalne, ei ole esialgu vaja annust korrigeerida. Ritonaviiri neerukliirens on samuti minimaalne; seetõttu peaks neerukahjustuse mõju amprenaviiri ja ritonaviiri eliminatsioonile olema minimaalne.

**Maksakahjustus:** mõõduka ja raske maksakahjustuse korral on amprenaviiri farmakokineetika oluliselt muutunud. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel suurenes AUC peaaegu kolm korda ja raske maksakahjustusega patsientidel neli korda. Kliirens vähenes samuti sarnaselt AUC-ga. Seetõttu tuleb nendel patsientidel annust vähendada (vt lõik 4.2). Need annustamisskeemid tagavad plasma amprenaviiritaseme, mis on võrreldavad tervetele inimestele manustatava 1200 mg annusega kaks korda päevas ja selle puhul saadava tasemega, ilma samaaegse ritonaviiri manustamiseta.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Amprenaviiri pikaajalistes kartsinogeensuuringutes hiirtel ja rottidel täheldati healoomulisi hepatotsellulaarseid adenoomide isasloomadel kontsentratsioonide puhul, mis olid 2 korda (hiirtel) või 3,8 korda (rottidel) suuremad kui inimestel pärast ainult amprenaviiri 1200 mg annuse manustamist kaks korda päevas. Isastel hiirtel täheldati hepatotsellulaarseid muutusi annuste puhul, mis olid vähemalt kaks korda suuremad inimese raviannusest.

Hepatotsellulaarse kartsinoomi suurenemine esinemissagedust täheldati kõigis amprenaviiri isaste hiirte ravigruppides. Ent see suurenemine ei olnud statistiliselt oluliselt erinev isaste hiirte kontrollgrupist. Nendes uuringutes leitud hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide tekkemehhanism ei ole selge ning täheldatud toimete tähtsus inimestele on teadmata. Samas on inimestel teostatud kliinilistest uuringutest ja ravimi müügiletuleku järgselt kogunenud vähest tõendusmaterjali, mis lubab arvata, et neil leidudel on kliiniline tähtsus.

Amprenaviir ei olnud mutageenne ega genotoksiline mitmetes *in vivo* ja *in vitro* genotoksilisuse testides, kaasa arvatud Ames test, hiire lümfomitest, roti mikrotuumade test ja kromosoomi aberratsiooni test inimese perifeersetes lümfotsüütidega.

Toksilisuse uuringutes küpsetel loomadel piirdusid kliiniliselt olulised leiud enamasti maksa ja seedetrakti häiretega. Maksakahjustus hõlmas maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, maksa kaalu suurenemist ja mikroskoopilisi leide, sh hepatotsüütide nekroosi. Ravimi kliinilisel kasutamisel saab patsiente maksakahjustuse suhtes jälgida ja seda avastada, mõõtes ASAT, ALAT ja alkaalse fosfataasi aktiivsust. Ent kliinilistes uuringutes ei ole olulist maksakahjustust täheldatud ei Agenerase manustamise ajal ega pärast ravi lõpetamist.

Amprenaviiril puudus mõju viljakusele. Loomkatsetes puudus lokaalne toksilisus ja sensibiliseeriv toime, kuid kerget ärritavat toimet täheldati küüliku silma uuringus.

Toksilisuse uuringutes noorte loomadega, kes said ravi alates neljandast elupäevast, täheldati suurt suremust nii kontrollloomadel kui amprenaviiriga ravitud loomadel. Need tulemused näitavad, et noortel loomadel ei ole metaboolsed rajad täielikult välja arenenud, mis võimaldaks neil eritada amprenaviiri või preparaadi muid koostisosi (nt propüleenglükooli, PEG400). Ei saa välistada PEG400-ga seotud anafülaktilise reaktsiooni võimalust. Kliinilistes uuringutes ei ole kindlaks tehtud amprenaviiri ohutust ja efektiivsust alla 4-aastastel lastel.

Tiinetel hiirtel, küülikutel ja rottidel ei täheldatud olulisi toimeid embrüo-loote arengule. Ent süsteemsete plasmakontsentratsioonide puhul, mis olid oluliselt väiksemad (küülikud) või ei olnud oluliselt suuremad (rotid) plasmakontsentratsioonidest inimesel raviannuste kasutamisel, täheldati väiksemaid muutusi, sealhulgas tuumuse pikenemist ja kergeid skeleti arenguhäireid, mis näitavad arengus mahajäämist. Küülikutel ja rottidel täheldati annusest sõltuvat platsenta kaalu suurenemist, mis võib näidata toimet platsenta funktsioonile. Seetõttu soovitatakse fertiilses eas naistel kasutada ravi ajal tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (nt barjäärimeetodeid).

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Kapsli kest:

želatiin,

glütserool,

d-sorbitool (E420) ja sorbitaani lahus,

titaandioksiid,

punane trükitint.

*Kapsli sisu:*

d-alfatokoferüül-polüetüleenglükool 1000 suksinaat (TPGS),  
makrogool 400 (PEG 400),  
propüleenglükool.

## **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida pakend tihedalt suletuna.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Üks või kaks valget kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudelit, kumbki sisaldab 240 kapslit.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/00/148/002

EU/1/00/148/003

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 20. oktoober 2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17.november 2005

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel

<http://www.emea.europa.eu/>

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Agenerase 15 mg/ml peroraalne lahus.

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Agenerase peroraalne lahus sisaldab 15 mg/ml amprenaviiri.

Abiained:

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Peroraalne lahus.

Peroraalne lahus on läbipaistev, kahvatukollast kuni kollast värvi, viinamarja, närimiskummi ja piparmündi maitsega.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Agenerase peroraalne lahus, kombinatsioonis teiste retrovirsusevastaste ravimitega, on näidustatud varem proteaasi inhibiitoriga (PI) ravi saanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute ja üle 4-aastaste laste raviks. Amprenaviiri valik peab baseeruma individuaalsetel viiruse resistentsuse määramise tulemustel ja patsiendi ravianamneesil (vt lõik 5.1).

Kasu Agenerase'i suukaudsest lahusest koos ritonaviiri lisatoimega ei ole tõestatud varem PI-ravi mittesaanud patsientidel ega varem PI-ravi saanud patsientidel.

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi peab alustama arst, kes on spetsialiseerunud HIV-infektsiooni ravimisele.

Kõigile patsientidele tuleb rõhutada annustamisjuhiste täpse järgimise tähtsust.

Agenerase peroraalset lahust manustatakse suu kaudu ning seda võib võtta nii söögi ajal kui söögiaegadest sõltumatult.

Agenerase on saadaval ka kapslitena. Amprenaviiri biosaadavus on 14% väiksem peroraalse lahuse kasutamisel võrreldes kapslitega, mistõttu ei saa kapslite ja peroraalse lahuse annust üks-ühele ümber arvutada (vt lõik 5.2).

Patsiendid peavad lõpetama Agenerase peroraalse lahuse kasutamise niipea, kui nad on võimelised kapsleid neelama (vt lõik 4.4).

4-aastased ja vanemad lapsed, kes ei ole võimelised Agenerase kapsleid neelama: Agenerase peroraalse lahuse soovitatav annus on 17 mg (1,1 ml)/kg kohta kolm korda päevas kombinatsioonis teiste retrovirsusevastaste ravimitega, mitte ületades ööpäevast koguannust 2800 mg (vt lõik 5.1).

Farmakokineetilisi koostoimeid amprenaviiri ja väikeses annuses ritonaviiri või teiste proteaasi inhibiitorite vahel ei ole lastel seni uuritud. Kuna ei saa teha annustamissoovitusi Agenerase

suukaudse lahuse ja väikse annuse ritonaviiri kooskasutamiseks, peaks selle kombinatsiooni kasutamist sellel patsientide rühmal vältima.

Alla 4-aastased lapsed: alla 4-aastastel lastel on Agenerase peroraalne lahus vastunäidustatud (vt lõik 4.3 ja 5.3).

Eakad patsiendid: üle 65-aastastel patsientidel ei ole amprenaviiri farmakokineetikat, efektiivsust ja ohutust uuritud (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus: amprenaviiri annuse muutmine ei ole vajalik. Neerupuudulikkusega patsientidel on Agenerase peroraalne lahus vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus: Agenerase peroraalne lahus on vastunäidustatud maksakahjustuse või maksapuudulikkuse korral (vt lõik 4.3) (vt Agenerase kapslite ravimi omaduste kokkuvõte).

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Abiaine propüleenglükooli suurest sisaldusest tingitud võimaliku mürgistusohu tõttu on Agenerase peroraalne lahus vastunäidustatud imikutel ja alla 4-aastastel lastel, rasedatel naistel, maksakahjustuse või maksapuudulikkusega patsientidel ja neerupuudulikkusega patsientidel. Agenerase peroraalne lahus on vastunäidustatud ka patsientidel, kes saavad ravi disulfiraami või teiste ravimitega, mis vähendavad alkoholi metabolismi (nt metronidasool), ja preparaatidega, mis sisaldavad alkoholi (nt ritonaviiri peroraalne lahus) või propüleenglükooli (vt lõike 4.4 ja 5.1).

Agenerase't ei tohi kasutada koos kitsa terapeutilise laiausega ravimitega, mis on tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) substraadid. Koosmanustamise tulemuseks võib olla nende ravimite metabolismi konkureeriv inhibeerimine ning võimalus raskete ja/või eluohtlike kõrvaltoimete tekkeks nagu südame rütmihäired (nt amiodaroon, bepridiil, kinidiin, terfenadiin, astemisool, tsisapriid, pimosiid), respiratoorne depressioon ja/või pikaajaline sedatsioon (nt suukaudne triasolaam ja suukaudne midasolaam (ettevaatus parenteraalselt manustatava midasolaami puhul vt lõik 4.5)) või perifeerne vasospasm või isheemia ja teiste kudede isheemia, kaasaarvatud aju või südamelihase isheemia (nt ergotamiini derivaadid).

Rifampitsiini kasutamine kombinatsioonis Agenerase'i ja väikeses annuses ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Amprenaviiri ei tohi kasutada koos liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate preparaatidega, kuna on oht amprenaviiri plasmakontsentratsiooni ja kliinilise toime vähenemiseks (vt lõik 4.5).

### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiente tuleb hoiatada, et Agenerase või ükskõik milline muu retroviirusevastane ravim ei ravi HIV-infektsioonist terveks ning neil võivad tekkida oportunistlikud infektsioonid või muud HIV-infektsiooni tüsistused. Retroviirusevastane ravi (sh Agenerase) ei vähenda HIV levikut sugulisel teel või vereülekande kaudu. Selle vältimiseks peab jätkuvalt rakendama ettevaatusabinõusid.

Olemasolevate farmakodünaamiliste andmete põhjal peab amprenaviiri kasutama koos vähemalt kahe retroviirusevastase ravimiga. Kui amprenaviiri kasutatakse monoteraapiana, tekivad kiiresti resistentsed viirused (vt lõik 5.1).

**Maksahaigused:** Amprenaviir ja abiaine propüleenglükool metaboliseeruvad põhiliselt maksas, Agenerase peroraalne lahus on vastunäidustatud maksakahjustuse või maksapuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Agenerase peroraalset lahust kasutavaid patsiente, eriti neid, kellel esineb neerukahjustus või on vähenenud propüleenglükooli metaboliseerimise võime (nt asiaadid), tuleb jälgida suure propüleenglükooli sisaldusega (550 mg/ml) seotud kõrvaltoimete suhtes, milleks on krampid, stuupor, tahhükardia, hüperosmolaarsus, laktatsidoos, neerukahjustus, hemolüüs. Neerupuudulikkusega ja maksakahjustuse või –puudulikkusega patsiendid, lapsed ja rasedad naised, vt punkti 4.3. Vastunäidustatud on Agenerase peroraalse lahuse manustamine koos disulfiraami või teiste ravimitega, mis vähendavad alkoholi metabolismi (nt metronidasool), ja preparaatidega, mis sisaldavad alkoholi (nt ritonaviiri peroraalne lahus) või propüleenglükooli (vt punkte 4.3 ja 4.5).

#### Ravimid – koostoimed

Agenerase koos ritonaviiriga ja flutikasooni või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine (vt lõik 4.5).

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite lovastatiini ja simvastatiini metabolism sõltub suurel määral CYP3A4-st, mistõttu Agenerase't ei soovitata manustada koos simvastatiini või lovastatiiniga, kuna suurenenud on müopaatia (sh rabdomüolüüsi) oht. Ettevaatlik peab olema ka Agenerase kasutamisel koos atorvastatiiniga, mida CYP3A4 metaboliseerib vähemal määral. Antud situatsioonis tuleb kaaluda atorvastatiini annuse vähendamist. Kui näidustatud on ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga, soovitatakse kasutada pravastatiini või fluvastatiini (vt lõik 4.5).

Ravimite puhul, mis võivad põhjustada raskeid või eluohtlikke kõrvaltoimeid, nagu karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, tritsüklilised antidepressandid ja varfariin (jälgida INRi), on võimalik määrata nende plasmakontsentratsiooni; see peaks vähendama koosmanustamisega seotud võimalikke ohutusprobleeme.

Agenerase'i ei soovitata kasutada koos halofantriini või (süsteemse) lidokaiiniga (vt lõik 4.5).

Antikonvulsante (karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoiini) tuleb kasutada ettevaatusega. Neid ravimeid samaaegselt kasutavatel patsientidel võib amprenaviiri plasmakontsentratsiooni languse tõttu väheneda Agenerase'i toime (vt lõik 4.5).

Kui Agenerase'iga samaaegselt kasutatakse immunosupressante (tsüklosporiin, takroliimus, rapamütsiin), on soovitatav terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine (vt lõik 4.5).

Ettevaatusega tuleb Agenerase'i kasutada koos PDE5 inhibiitoritega (nt sildenafil ja vardenafiil) (vt lõik 4.5).

Agenerase'i kasutamisel koos delavirdiiniga peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Koos Agenerase'iga manustamisel soovitatakse rifabutiini annust vähemalt 50% võrra vähendada (vt lõik 4.5).

Metaboolsete koostoimete võimaluse tõttu amprenaviiriga võib muutuda hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide efektiivsus, kuid koostoimete olemuse prognoosimiseks on andmed ebapiisavad. Seetõttu soovitatakse fertiilses eas naistel kasutada alternatiivseid usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.5).

Amprenaviiri manustamisel koos metadooniga väheneb viimase kontsentratsioon. Seetõttu peab metadooni ja amprenaviiri koosmanustamisel jälgima patsiente opiaadi ärajätusündroomi suhtes, eriti juhul, kui kasutatakse ka väikese annusena ritonaviiri. Hetkel puuduvad soovitusel amprenaviiri annuse kohandamiseks, kui seda manustatakse koos metadooniga.

Agenerase peroraalne lahus sisaldab vitamiini E (46 TÜ/ml), mistõttu vitamiin E täiendavat kasutamist ei soovitata.

Agenerase peroraalne lahus sisaldab 1 mg/ml kaaliumit. Seda tuleb arvesse võtta, kui ravimit määratakse neerufunktsiooni häirega patsientidele või piiratud kaaliumisisaldusega dieedi puhul.

Agenerase peroraalne lahus sisaldab ka 4 mg/ml naatriumit. Sellega tuleb arvestada, kui ravimit määratakse piiratud naatriumisisaldusega dieedi puhul.

### Lööbed/nahareaktsioonid

Enamik kerge või mõõduka lööbega patsiente võib jätkata Agenerase kasutamist. Sügelust võivad vähendada ja lööbe taandumist kiirendada sobivad antihistamiinikumid (nt tsetirisiinidivesinikkloriid). Kui lööbega kaasnevad süsteemsed sümptomid, allergilised sümptomid või limaskestade haaratus, tuleb Agenerase püsivalt ära jätta (vt lõik 4.8).

### Hüperglükeemia

Retroviirusevastast ravi (sh proteaasi inhibiitoreid) saavatel patsientidel on kirjeldatud suhkurtõve esmast avaldumist, hüperglükeemiat või olemasoleva suhkurtõve süvenemist. Mõnel juhul oli hüperglükeemia raskekujuline ja mõnel juhul kaasnes ka ketoatsidoos. Paljudel neist patsientidest esinesid muud haigusseisundid, millest mõned vajasisid ravi preparaatidega, mida on seostatud suhkurtõve või hüperglükeemia tekkega. Veresuhkru taset tuleb mõõta enne Agenerase-ravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal.

### Lipodüstroofia

Kombineeritud retroviirusevastast ravi on seostatud organismi rasvkoe ümberjaotumisega (lipodüstroofia) HIV-infektsiooniga patsientidel. Selle pikaajalised tagajärjed ei ole hetkel teada. Ka selle tekkemehhanismi kohta on teadmised vähesed. Hüpoteesina on esitatud seost vistseraalse lipomatoosi ja proteaasi inhibiitorite ning lipoatroofia ja nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorite vahel. Suuremat lipodüstroofia riski on seostatud individuaalsete teguritega nagu kõrgem eluiga ja ravimiga seotud teguritega nagu retroviirusevastase ravi pikem kestus ja sellega seotud metaboolsed häired. Arstlik läbivaatus peab hõlmama rasvkoe ümberjaotumistähtude hindamist.

### Lipiididesisalduse suurenemine

Ravi amprenaviiriga on põhjustanud triglütseriidide ja kolesterooli kontsentratsiooni suurenemist. Triglütseriidide ja kolesterooli sisaldust tuleb määrata enne Agenerase-ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, vt lõik 4.8.

Lipiidide ainevahetushäireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

### Hemofiiliaga patsiendid

Proteaasi inhibiitoritega ravi saavatel A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud verejooksude sagenemist, kaasa arvatud spontaansed naha ja liigeseõõne verevalumid. Mõnele patsiendile manustati täiendavalt faktorit VIII. Enam kui pooltel kirjeldatud juhtudel jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või ravi katkestamise korral alustati seda uuesti. Põhjuslik seos on kindlaks tehtud, kuigi toimemehhanism ei ole selge. Hemofiiliaga patsiente tuleb seetõttu teavitada suurenenud verejooksuohu võimalusest.

### Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast

kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis carinii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Osteonekroos: Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumiskõrvalekalded.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Amprenaviir metaboliseerub põhiliselt maksas CYP3A4 vahendusel. Seetõttu võivad sama ensüümi poolt metaboliseeritavad või CYP3A4 aktiivsust mõjutavad ravimid muuta amprenaviiri farmakokineetikat. Sarnaselt võib ka amprenaviir muuta sama ensüümi poolt metaboliseeritavate ravimite farmakokineetikat.

##### **Vastunäidustatud kombinatsioonid (vt lõik 4.3)**

###### **Kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A4 substraadid**

Agenerase'i ei tohi kasutada koos kitsa terapeutilise laiuselga ravimitega, milles sisalduvad toimeained on tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) substraadid. Koosmanustamise tulemuseks võib olla nende toimeainete metabolismi konkureeriv inhibeerimine, mis viib nende plasmakontsentratsiooni suurenemise ning raskete ja/või eluohtlike kõrvaltoimete tekkeni, nagu südame rütmihäired (nt amiodaroon, astemisool, bepridiil, tsisapriid, pimosiid, kinidiin, terfenadiin) või perifeerne vasospasm või isheemia (nt ergotamiin, dihidroergotamiin) (vt lõik 4.3).

###### **Rifampitsiin**

Rifampitsiin on tugev CYP3A4 indutseerija ning on tõestatud, et see põhjustab amprenaviiri AUC 82% vähenemist, mis võib viia viroloogilise ravivastuse kadumise ja resistentsuse tekkimiseni. Kui ekspositsiooni vähenemist on püütud kompenseerida teiste koos ritonaviiriga manustatavate proteaasi inhibiitorite annuse suurendamisega, on täheldatud maksareaktsioonide suurt esinemissagedust. Rifampitsiini kasutamine kombinatsioonis Agenerase'i ja väikeses annuses ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

###### **Naistepuna (*Hypericum perforatum*)**

Naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldava preparaadi samaaegsel kasutamisel võib väheneda amprenaviiri sisaldus seerumis. See on tingitud ravimit metaboliseerivate ensüümide indutseerimisest naistepuna poolt. Seetõttu ei tohi naistepunaürti sisaldavaid preparaate Agenerase'iga kombineerida. Kui patsient juba kasutab naistepunaürti, tuleb kontrollida amprenaviiri ja võimalusel ka viiruse taset ning lõpetada naistepuna kasutamine. Naistepuna ärajätmisel võib amprenaviiri sisaldus suurendada. Amprenaviiri annus võib vajada kohandamist. Indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädalat pärast naistepuna kasutamise lõpetamist (vt lõik 4.3).

###### **Muud kombinatsioonid**

Täiskasvanutelt on saadud järgmised andmed koostoimete kohta.

##### **Retroviirusevastased ravimid**

###### **Proteaasi inhibiitorid (PI):**

**Indinaviir:** indinaviiri AUC,  $C_{min}$  ja  $C_{max}$  vähenesid amprenaviiriga koosmanustamisel vastavalt 38%, 27% ja 22%. Nende muutuste kliiniline tähtsus ei ole teada. Amprenaviiri AUC,  $C_{min}$  ja  $C_{max}$  suurenesid vastavalt 33%, 25% ja 18%. Indinaviiri ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida.

Sakvinaviir: amprenaviiriga koosmanustamisel vähenesid sakvinaviiri AUC ja  $C_{min}$  vastavalt 19% ja 48% ning  $C_{max}$  suurenes 21%. Nende muutuste kliiniline tähtsus ei ole teada. Amprenaviiri AUC,  $C_{min}$  ja  $C_{max}$  vähenesid vastavalt 32%, 14% ja 37%. Sakvinaviiri ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida.

Nelfinaviir: nelfinaviiri AUC,  $C_{min}$  ja  $C_{max}$  suurenesid amprenaviiriga koosmanustamisel vastavalt 15%, 14% ja 12%. Amprenaviiri  $C_{max}$  vähenes 14%, samal ajal kui AUC ja  $C_{min}$  suurenesid vastavalt 9% ja 189%. Nelfinaviiri ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida (vt ka efavirens allpool).

Ritonaviir: kui kasutati ritonaviiri (100 mg kaks korda päevas) koos amprenaviiri kapslitega (600 mg kaks korda päevas), suurenesid amprenaviiri AUC ja  $C_{min}$  vastavalt 64% ja 508% ja  $C_{max}$  vähenes 30% võrreldes näitajatega, mis saavutati pärast amprenaviiri kapslite annuseid 1200 mg kaks korda ööpäevas. Kliinilistel uuringutel kasutati amprenaviiri annuses 600 mg kaks korda päevas ja ritonaviiri annuses 100 mg kaks korda päevas; kinnitades nende raviskeemide ohutust ja efektiivsust.

Lopinaviir/ritonaviir (Kaletra): avatud paastuvabas farmakokineetilises uuringus vähenesid lopinaviiri AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{min}$  vastavalt 38%, 28% ja 52%, kui amprenaviiri (750 mg kaks korda päevas) annustati kombinatsioonis Kaletraga (400 mg lopinaviiri + 100 mg ritonaviiri kaks korda päevas). Samas uuringus suurenesid amprenaviiri AUC,  $C_{max}$ , ja  $C_{min}$  vastavalt 72%, 12% ja 483%, võrreldes amprenaviiri standardannuste järgsete väärtustega (1200 mg kaks korda päevas).

Amprenaviiri plasma  $C_{min}$ -i väärtused, mis saadakse kombinatsioonis amprenaviir (600 mg kaks korda päevas) koos Kaletraga (400 mg lopinaviiri + 100 mg ritonaviiri kaks korda päevas), on umbes 40...50% madalamad, kui amprenaviiri (600 mg kaks korda päevas) manustamisel koos ritonaviiriga 100 mg kaks korda päevas. Lisades amprenaviiri ja Kaletra skeemile ritonaviiri, suurenevad lopinaviiri  $C_{min}$ -i väärtused, ei suurene aga amprenaviiri  $C_{min}$ -i väärtused. Ei saa anda soovitusi annuste suuruse kohta amprenaviiri ja Kaletra koosmanustamisel, kuid on soovitatav läbi viia täpne monitooring, sest selle kombinatsiooni ohutus ja efektiivsus on teadmata.

- **Nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTId):**

Zidovudiin: amprenaviiriga koosmanustamisel suurenesid zidovudiini AUC ja  $C_{max}$  vastavalt 31% ja 40%. Amprenaviiri AUC ja  $C_{max}$  ei muutunud. Zidovudiini ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida.

Lamivudiin: lamivudiini ja amprenaviiri koosmanustamisel ei muutunud kummagi ravimi AUC ja  $C_{max}$ . Lamivudiini ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida.

Abakaviir: amprenaviiriga koosmanustamisel ei muutunud abakaviiri AUC,  $C_{min}$  ega  $C_{max}$ . Amprenaviiri AUC,  $C_{min}$  ja  $C_{max}$  suurenesid vastavalt 29%, 27% ja 47%. Abakaviiri ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida.

Didanosiin: Agenerase ja didanosiooni kombinatsiooniga ei ole farmakokineetika uuringut teostatud, kuid antatsiidi sisalduse tõttu soovitatakse, et didanosiooni ja Agenerase manustamise vahe peab olema vähemalt üks tund (vt Antatsiidid allpool).

- **Mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId):**

Efavirens: efavirensi toimet vähenevad täiskasvanutel amprenaviiri  $C_{max}$ , AUC ja  $C_{min,ss}$  ligikaudu 40%. Kui amprenaviiri kombineeritakse ritonaviiriga, kompenseerib efavirensi toimet ritonaviiri toime farmakokineetikale. Seega, kui efavirensi kasutatakse kombinatsioonis amprenaviiri (600 mg kaks korda päevas) ja ritonaviiriga (100 või 200 mg kaks korda päevas), ei ole annuse korrigeerimine vajalik.

Lisaks sellele, kui efavirensi kasutatakse kombinatsioonis amprenaviiri ja nelfinaviiriga, ei ole vaja ühegi ravimi annust korrigeerida.

Efavirensravi kombineerimist amprenaviiri ja sakvinaviiriga ei soovitata, kuna mõlema proteaasi inhibiitori AUC väheneb.

Puuduvad annustamissoovitused lastele amprenaviiri kasutamisel koos mõne teise proteaasi inhibiitori ja efavirensiga.

Nevirapiin: Teistele proteaasi inhibiitoritele avaldatava toime ja piiratud arvu tõendite alusel võib nevirapiin vähendada amprenaviiri kontsentratsiooni seerumis.

Delavirdiin: amprenaviiriga koosmanustamisel vähenesid delavirdiini AUC,  $C_{\max}$  ja  $C_{\min}$  vastavalt 61%, 47% ja 88%. Amprenaviiri AUC,  $C_{\max}$  ja  $C_{\min}$  suurenesid vastavalt 130%, 40% ja 125%. Puuduvad annustamissoovitused amprenaviiri ja delavirdiini koosmanustamise kohta. Nende ravimite samaaegsel manustamisel peab olema ettevaatlik, kuna delavirdiini toime võib olla vähem efektiivne vähenenud ja potentsiaalselt subterapeutilise plasmakontsentratsiooni tõttu.

Ei saa anda soovitusi annuste suuruse kohta amprenaviiri ja väikese annuse ritonaviiri koosmanustamiseks delavirdiiniga. Kui neid ravimipreparaate kasutatakse samaaegselt, tuleb olla ettevaatlik ja läbi viia täpsed kliinilised ja viroloogilised uuringud, sest on raske ennustada amprenaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooni mõju delavirdiinile.

### **Antibiootikumid/seentevastased ravimid**

Rifabutiin: rifabutiini ja amprenaviiri koosmanustamisel suurenes rifabutiini AUC 193% ning ka rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus. Rifabutiini plasmakontsentratsiooni suurenemine on tõenäoliselt tingitud rifabutiini CYP3A4 poolt vahendatud metabolismi inhibeerimisest amprenaviiri poolt. Kui rifabutiini kasutamine koos Agenerase'ga on kliiniliselt vajalik, on soovitatav rifabutiini annuse vähendamine vähemalt poole võrra, kuigi kliinilised andmed puuduvad.

Klaritromütsiin: amprenaviiriga koosmanustamisel klaritromütsiini AUC ja  $C_{\min}$  ei muutunud ning  $C_{\max}$  vähenes 10%. Amprenaviiri AUC,  $C_{\min}$  ja  $C_{\max}$  suurenesid vastavalt 18%, 39% ja 15%. Klaritromütsiini ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja kummagi ravimi annust korrigeerida.

Erütromütsiin: Agenerase ja erütromütsiini kombinatsiooniga ei ole farmakokineetika uuringut läbi viidud, kuid koosmanustamisel võib mõlema ravimi plasmakontsentratsioon suurened.

Ketokonasool / itrakonasool: ainult amprenaviiriga koosmanustamisel suurenesid ketokonasooli AUC ja  $C_{\max}$  vastavalt 44% ja 19%. Amprenaviiri AUC suurenes 31% ja  $C_{\max}$  vähenes 16%. Itrakonasooli kontsentratsiooni suurenemist on oodata sarnaselt ketokonasooliga. Ketokonasooli või itrakonasooli ja amprenaviiri koosmanustamisel ei ole vaja ühegi nimetatud ravimi annust korrigeerida.

Metronidasool: Agenerase peroraalne lahus on vastunäidustatud patsientidel, kes saavad ravi metronidasooliga (vt lõiku 4.3).

### **Muud võimalikud koostoimed**

Agenerase'l võib olla koostoimeid ka teiste järgnevalt loetletud ravimitega, sh CYP3A4 substraadid, inhibiitorid või indutseerijad. Nende võimalike koostoimete kliiniline tähtsus on teadmata ja seda ei ole uuritud. Seetõttu tuleb patsiente jälgida nende ravimitega seotud toksiliste reaktsioonide suhtes, kui neid manustatakse kombinatsioonis Agenerase'ga.

Alkohol ja alkoholi metabolismi inhibiitorid: Agenerase peroraalne lahus sisaldab propüleenglükooli (550 mg/ml), mis metaboliseeritakse põhiliselt alkoholdehüdrogenaasi poolt. Seetõttu on vastunäidustatud samaaegne ravi disulfiraami või teiste ravimitega, mis vähendavad alkoholi

metabolismi (nt metronidasool), ja preparaatidega, mis sisaldavad alkoholi (nt ritonaviiri peroraalne lahus) või propüleenglükooli (vt lõik 4.3 ja 4.4).

**Antatsiidid:** teiste proteaasi inhibiitorite puhul saadud andmete põhjal ei soovitata antatsiide manustada Agenerase'ga ühel ajal, kuna see võib mõjutada viimase imendumist. Antatsiidide ja Agenerase manustamise vahe peab olema vähemalt üks tund.

**Krambivastased toimeained:** krambivastaste toimeainete, nn ensüümide indutseerijate (fenütoiini, fenobarbitaali, karbamasepiini) kasutamine koos amprenaviiriga võib viia amprenaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemiseni. Nimetatud kombinatsioone tuleb kasutada ettevaatusega ning soovitatav on terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine (vt lõik 4.4).

**Kaltsiumikanali blokaatorid:** amprenaviir võib põhjustada kaltsiumikanali blokaatorite, nt amlodipiini, diltiaseemi, felodipiini, isradipiini, nikardipiini, nifedipiini, nimodipiini, nisoldipiini ja verapamiili kontsentratsiooni suurenemist seerumis, mille tulemusena võib suurened nende ravimite toime ja toksilisus.

**Erektsioonihäirete ravimid:** teiste proteaasi inhibiitorite puhul saadud andmete põhjal peab olema ettevaatlik PDE5 inhibiitorite (nt sildenafili ja vardenafiili) määramisel Agenerase'ga saavatele patsientidele. Koos Agenerase'ga manustamisel võib oluliselt suurened PDE5 inhibiitorite plasmakontsentratsioon ja nendega seotud kõrvaltoimete, sh hüpotensiooni, nägemishäirete ja priapismi esinemissagedus (vt lõik 4.4).

**Flutikasoonpropionaat (koostoime ritonaviiriga):** kliinilises uuringus, milles ritonaviiri 100 mg kapsleid (kaks korda ööpäevas) manustati koos 50 µg intranasaalse flutikasoonpropionaadiga (4 korda ööpäevas) seitsme päeva jooksul tervetele isikutele, tõusis flutikasoonpropionaadi plasmataase märkimisväärselt, samal ajal kui endogeense kortisooli tase vähenes ligikaudu 86% (90% usaldusintervall 82...89%). Tugevamat toimet võib oodata flutikasoonpropionaadi manustamisel inhalatsiooni teel. Patsientidel, kellele ritonaviiri manustati koos inhaleeritava või intranasaalselt manustatava flutikasoonpropionaadiga, on kirjeldatud kortikosteroidi süsteemseid toimeid, sh Cushingi sündroomi ja neerupealiste funktsiooni pärssimist; need toimed võivad ilmned ka teiste tsütokroom P450 3A raja kaudu metaboliseeruvate kortikosteroididega, nt budenosiidiga. Järelikult ei ole Agenerase koos ritonaviiriga ja nende glükokortikoidide koosmanustamine soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu (vt lõik 4.4). Kaaluda tuleks glükokortikoidi annuse vähendamist koos lokaalse ja süsteemse toime hoolika jälgimisega või üleminekut glükokortikoidile, mis ei ole CYP3A4 substraat (nt beklometasoon). Veel enam, glükokortikosteroid-ravi lõpetamisel peab annust pikema perioodi vältel astmeliselt vähendama. Flutikasooni kõrge süsteemse ekspositsiooni mõju ritonaviiri plasmatasemele ei ole teada.

**HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid:** HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, mille metabolism sõltub suurel määral CYP3A4-st (nt lovastatiin ja simvastatiin), plasmakontsentratsioon suureneb märgatavalt Agenerase'ga koosmanustamisel. Kuna HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kontsentratsiooni tõus võib põhjustada müopaatiat (sh rabdomüolüüsi), ei soovitata neid ravimeid Agenerase'ga kombineerida. Atorvastatiini metabolism sõltub CYP3A4-st vähemal määral. Agenerase'ga koosmanustamisel tuleb kasutada atorvastatiini väikseimat võimalikku annust. Pravastatiini ja fluvastatiini metabolism ei sõltu CYP3A4-st ning koostoimeid proteaasi inhibiitoritega ei ole oodata. Kui näidustatud on ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoriga, soovatakse kasutada pravastatiini või fluvastatiini.

**Immunosupressandid:** soovitatav on immunosupressantide terapeutilise kontsentratsiooni saged jälgimine kuni selle stabiliseerumiseni, kuna amprenaviiriga koosmanustamisel võib suurened tsüklosporiini, rapamütsiini ja takroliimuse plasmakontsentratsioon (vt lõik 4.4).

**Midasolaam:** midasolaam metaboliseerub ulatuslikult CYP3A4 vahendusel. Manustamine koos Agenerase ja ritonaviiriga või ilma võib põhjustada selle bensodiasepiini kontsentratsiooni märkimisväärselt suurenemist. Agenerase ja bensodiasepiinide samaaegse manustamise koostoime uuringut ei ole läbi viidud. Teiste CYP3A4 inhibiitorite puhul täheldatud andmete põhjal on arvata, et

midasolaami plasmakontsentratsiooni suurenemine on oluliselt suurem ravimi suukaudsel manustamisel. Seetõttu ei tohi Agenerase't manustada koos suukaudse midasolaamiga (vt lõik 4.3) ning manustamisel koos parenteraalse midasolaamiga peab olema ettevaatlik. Parenteraalse midasolaami ja teiste proteaasi inhibiitorite samaaegsel kasutamisel saadud andmed näitavad midasolaami plasmakontsentratsiooni võimalikku 3...4-kordset suurenemist. Kui Agenerase't koos ritonaviiriga või ilma manustatakse samaaegselt parenteraalse midasolaamiga, tuleb seda teha intensiivravi või sarnases osakonnas, kus on tagatud hoolikas kliiniline jälgimine ja vajalik ravi hingamisdepressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni tekkimisel. Kaaluda tuleks midasolaami annuse kohandamist, eriti kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus.

**Metadoon ja opiaadi derivaadid:** amprenaviiriga koosmanustamisel vähenesid metadooni aktiivse enantiomeeri (R-enantiomeeri)  $C_{\max}$  ja AUC vastavalt 25% ja 13%, samal ajal kui metadooni inaktiivse enantiomeeri (S-enantiomeeri)  $C_{\max}$ , AUC ja  $C_{\min}$  vähenesid vastavalt 48%, 40% ja 23%. Metadooni kasutamisel koos amprenaviiriga tuleb patsiente jälgida opiaadi ärajätusündroomi suhtes, eriti kui kasutatakse ka väikeses annuses ritonaviiri. Võrreldes ühildamata ajaloolise kontrollgrupiga, vähenesid metadooni ja amprenaviiri koosmanustamisel amprenaviiri AUC,  $C_{\max}$  ja  $C_{\min}$  vastavalt 30%, 27% ja 25%. Ühildamata kontrollgrupi vähese usaldusväärsuse tõttu ei saa anda soovitusi amprenaviiri annuse korrigeerimiseks selle kasutamisel koos metadooniga.

**Suukaudsed antikoagulandid:** Agenerase'i manustamisel koos varfariini või teiste suukaudsete antikoagulantidega on soovitatav INR'i (*International Normalised Ratio*) sagedasem kontroll, kuna nende ravimite antitrombootiline toime võib väheneda või suurenda (vt lõik 4.4).

**Steroidid:** östrogeenidel ja progestogeenidel võib olla koostoimeid amprenaviiriga. Ent hetkel olemasolevad andmed ei ole piisavad koostoime olemuse kindakstegemiseks. 0,035 mg etinüülöstradiooli pluss 1,0 mg noretindrooni samaaegsel kasutamisel vähenesid amprenaviiri AUC ja  $C_{\min}$  vastavalt 22% ja 20%,  $C_{\max}$  ei muutunud. Etinüülöstradiooli  $C_{\min}$  suurenes 32%, samal ajal kui noretindrooni AUC ja  $C_{\min}$  suurenesid vastavalt 18% ja 45%. Fertiilses eas naistel soovatakse kasutada alternatiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

**Tritsüklilised antidepressandid:** soovitatav on tritsükliliste antidepressantide terapeutilise toime ja kõrvaltoimete hoolikas jälgimine, kui neid (näiteks desipramiini või nortriptüliini) manustatakse koos Agenerase'iga (vt lõik 4.4).

**Paroksetiin:** koos amprenaviiri ja ritonaviiriga manustades võib paroksetiini plasmakontsentratsioon oluliselt väheneda. Selle koostoime mehhanism on teadmata. Varasemate võrdlusandmete põhjal ei mõjutanud paroksetiin amprenaviiri farmakokineetilisi näitajaid. Seetõttu soovatakse paroksetiini manustamisel koos Agenerase ja ritonaviiriga kohandada paroksetiini annust depressioonivastase toime kliinilise hinnangu põhjal. Lisaks tuleb depressioonivastast toimet jälgida patsientidel, kes saavad stabiilses annuses paroksetiini ning alustavad ravi Agenerase ja ritonaviiriga.

**Muud ravimid:** amprenaviiri toimel võib suurenda teiste ravimite plasmakontsentratsioon. Nendeks ravimiteks on näiteks klosapiin, tsimetidiin, dapsoon ja loratadiin. Mõnede ravimite (nt (süsteemsel teel manustatud) lidokaiini ja halofantriini) kasutamine koos Agenerase'iga võib viia raskete kõrvaltoimete tekkeni. Samaaegset manustamist ei soovitata (vt lõik 4.4).

#### 4.6 Rasedus ja imetamine

**Rasedus:** amprenaviiri kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Kuna propüleenglükooli sisaldusel võib olla toksiline toime lootele, ei tohi Agenerase peroraalset lahust raseduse ajal kasutada (vt lõik 4.3).

**Imetamine:** rottide rinnapiimast leiti amprenaviiriga seotud materjali, kuid ei ole teada, kas amprenaviir eritub inimese rinnapiima. Tiinete rottidega teostatud reproduktsiooniuuringus, kus

ravimit manustati viljastatud munaraku implantatsioonist kuni imetamiseni, täheldati järglaste vähenenud kaaluivet imetamisperioodil. Selle leiuga seotud süsteemne plasmakontsentratsioon järglastel oli sarnane plasmakontsentratsiooniga inimestel pärast soovitatud annuse manustamist. Järglaste edasist arengut, kaasa arvatud viljakust ja reproduktioonivõimet, ei mõjutanud amprenaviiri manustamine emasloomale.

Seetõttu on soovitatav, et Agenerase-ravi saavad emad ei toidaks oma lapsi rinnaga. HIV lapsele ülekandumise vältimiseks ei soovitata HIV-infektsiooniga emadel oma lapsi rinnaga toita.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud (vt lõik 4.8).

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Agenerase ohutust on uuritud täiskasvanutel ja vähemalt 4-aastastel lastel kontrollitud kliiniliste uuringute raames, kus seda kasutati kombinatsioonis mitmete teiste retroviirusevastaste ravimitega. Kõrvaltoimed, mis loetakse Agenerase kasutamisega seotuks, on seedetrakti sümptomid, lööve ja suu/suuümbruse paresteesia. Enamik Agenerase-raviga seotud kõrvaltoimeid olid kerge või keskmise raskusega, varakult avalduvad ning harva raviga piirduvad. Paljude kõrvaltoimete puhul on ebaselge, kas need on seotud Agenerase kasutamisega, teiste HIV-infektsiooni raviks kasutatavate preparaatidega või haigusprotsessi endaga.

Lastel ja täiskasvanutel on kõrvaltoimete olemus sarnane.

Kõrvaltoimed on allpool loetletud MedDRA elundsüsteemide ja sageduste järgi. Sageduse kategooriad on:

|           |                                |
|-----------|--------------------------------|
| Väga sage | $\geq 1/10$                    |
| Sage      | $\geq 1/100$ ja $< 1/10$       |
| Aeg-ajalt | $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$     |
| Harv      | $\geq 1/10\,000$ ja $< 1/1000$ |

Sageduse kategooriad allpool toodud kõrvaltoimete kohta põhinevad kliinilistel uuringutel ja registreerimisjärgsetel andmetel.

Enamus järgnevatest kõrvaltoimetest pärinevad kahest kliinilisest uuringust (PROAB3001, PROAB3006), hõlmates proteaasi inhibiitoreid mittesaanud isikuid, kes said Agenerase'i 1200 mg kaks korda päevas. Lisatud on nii 3.–4. astme ravi nõudvad laboratoorsed nihked kui ka kõrvaltoimed (2.–4. aste), mis uurijate poolt tunnistati uuringuravimist tingituks ja avaldusid  $> 1\%$  patsientidest. Pange tähele, et taustandmeid võrdlusgrupis arvesse ei võetud.

##### Ainevahetus- ja toitumishäired

##### Väga sage: Hüperkolesteroleemia

|            |                                                                                            |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sage:      | Triglütseriidide, amülaasi plasmataseme tõus, ebanormaalne rasva ümberjaotumine, anoreksia |
| Aeg-ajalt: | Hüperglükeemia                                                                             |

Tõusnud triglütseriidide ja amülaasi plasmataset ning hüperglükeemiat (3.–4. aste) kirjeldati peamiselt patsientidel, kellel olid need väärtused ka algselt normist erinevad.

Kolesteroolinäitajate tõus vastas 3.–4. intensiivsustasemele.

Kombineeritud retroviirusevastast ravi on seostatud organismi rasvkoe ümberjaotumisega (lipodüstroofia) HIV-infektsiooniga patsientidel, sh nahaaluse rasvkoe atrofeerumine näol ja perifeerias, selle lisandumine kõhusiseselt ja siseelunditel, rindade hüpertroofia ja rasva kogunemine seljale-kaelale (härja turi).

Rasvkoe ümberjaotumise sümptomeid täheldati PROAB3001 uuringu käigus amprenaviiri kasutamisel harva. Vaid ühte juhtu (härja turi) on kirjeldatud 113 (< 1%) varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsiendi seas, kes said amprenaviiri kombinatsioonis lamivudiini/zidovudiiniga keskmiselt 36 nädala jooksul. Uuringus PROAB3006 kirjeldati seitset juhtu (3%) 245 varem NRTI-ravi saanud patsiendi seas, keda raviti amprenaviiriga, ning 27 patsiendil (11%) 241-st, kes said raviks indinaviiri kombinatsioonis mitme NRTIga keskmiselt 56 nädala jooksul ( $p < 0,001$ ).

Kombineeritud retroviirusevastast ravi on seostatud ainevahetushäiretega nagu hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, insuliiniresistentsus, hüperglükeemia ja hüperlaktateemia (vt lõik 4.4).

#### Psühhiaatrilised häired

Sage: Meeleolu häired, depressiivsed häired

#### Närvisüsteemi häired

Väga sage: Peavalu

Sage: Oraalne/perioraalne paresteesia, treemorid, unehäired

#### Seedetrakti häired

Väga sage: Diarröa, iiveldus, kõhupuhitus, oksendamine

Sage: Kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, düspeptilised sümptomid, kõhulahtisus

#### Maksa ja sapiteede häired

Sage: Transaminaaside taseme tõus plasmas

Aeg-ajalt: Hüperbilirubineemia

Maksaensüümide plasmataseme tõusu ja hüperbilirubeeniast (3 – 4 aste) raporteeriti põhiliselt patsientidel, kellel esinesid kõrvalekalded juba ravi alguses. Peaaegu kõigil patsientidel, kellel esinesid kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, esines kaasuvalt hepatiit B või C.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: Lööve

Aeg-ajalt: Angioödeem

Harv: Stevens-Johnsoni sündroom

Lööbed olid tavaliselt kerged kuni mõõdukad, erütematoossed või makulopapuloossed nahalööbed koos või ilma sügeluseta, ilmnedid teise ravinädala jooksul ja paranesid amprenaviirravi katkestamata spontaanselt kahe nädala jooksul. Suurem lööbete esinemissagedus oli patsientide hulgas, keda raviti amprenaviiri ja efavirensi kombinatsiooniga. Amprenaviiriga ravitud patsientide seas on esinenud ka raskeid või eluohtlikke nahareaktsioone (vt lõik 4.4).

#### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Proteaasi inhibiitorite kasutamisel on kirjeldatud kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemist, müalgiaid, müosiiti ja harva rabdomüolüüsi, eriti kui neid kombineeritakse nukleosiidide analoogidega.

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus pole teada (vt lõik 4.4).

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage:                      Väsimus

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele (vt lõik 4.4).

Agenerase kapsleid 600 mg kaks korda päevas ja väikese annuse ritonaviiri 100 mg kaks korda päevas saavatel patsientidel, kes olid varem saanud ravi proteaasi inhibiitoritega, olid kõrvaltoimete (2.-4. aste) ja 3.-4. astme laboratoorsete kõrvalekallete iseloom ja sagedus sarnased nendega, kes said ainult Agenerase't, välja arvatud tõusnud triglütseriidide ja kreatiinfosfokinaasi osas. Viimased olid väga sagedased patsientidel, kes said Agenerase't ja väikese annusena ritonaviiri.

Agenerase peroraalse lahuse piiratud kasutamiskogemus näitab sarnast ohutusprofiili kapslitega.

#### **4.9 Üleannustamine**

Agenerase üleannustamise kohta on teateid vähe. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mürgistusnähtude suhtes (vt lõik 4.8) ning vajadusel rakendada üldtoetavat ravi. Agenerase peroraalne lahus sisaldab suures koguses propüleenglükooli (vt lõik 4.4). Üleannustamise korral on soovitatav happe-leelistasakaalu jälgimine ja korrigeerimine. Propüleenglükool on hemodialüüsitav. Ent kuna amprenaviir on ulatuslikult plasmavalkudega seondunud, siis dialüüs suure tõenäosusega ei vähenda efektiivselt amprenaviiri sisaldust veres.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: proteaasi inhibiitor, ATC-kood: J05A E05.

#### Toimemehhanism

Amprenaviir on HIV-1 proteaasi konkureeriv inhibiitor. Amprenaviir seondub HIV-1 proteaasi aktiivse saidiga ning hoiab seeläbi ära viiruse gag ja gag-pol eellasvalkude protsessimise, mille tulemusena moodustuvad ebaküpsed mitteinfektsioossed viiruspartiklid. Fosamprenaviiri puhul täheldatud *in vitro* viirusevastane aktiivsus on tingitud amprenaviiri minimaalsest sisaldusest.

#### In vitro viirusevastane aktiivsus

Amprenaviiri *in vitro* viirusevastast aktiivsust HIV-1 IIIB vastu hinnati nii akuutselt kui krooniliselt infitseeritud lümfoblastide rakuliinides (MT-4, CEM-CCRF, H9) ja perifeerse vere lümfotsüütides. Amprenaviiri 50% inhibeeriv kontsentratsioon (IC<sub>50</sub>) oli 0,012...0,08 µM akuutselt infitseeritud rakkudes ja 0,41 µM krooniliselt infitseeritud rakkudes (1 µM = 0,50 µg/ml). Seos amprenaviiri *in vitro* HIV-1 vastase toime ja HIV-1 replikatsiooni inhibeerimise vahel inimestel on kindlaks tegemata.

## Resistentsus

### In vitro

*In vitro* järjestikuse ülekande katsetes on kindlaks tehtud HIV-1 isolaadid, millel on vähenenud tundlikkus amprenaviiri suhtes. Amprenaviiri suhtes vähenenud tundlikkust seostati viirusega, millel olid tekkinud mutatsioonid I50V või I84V või V32I+I47V või I54M.

### In vivo

a) Varem retroviirusevastast ravi või PI-ravi mittesaanud patsiendid

(Märkus: Agenerase ei ole heaks kiidetud kasutamiseks varem retroviirusevastast ravi või PI-ravi mittesaanud patsientidel).

Amprenaviiri/fosamprenaviiri arendusprogrammide käigus on hinnatud mitmesuguseid raviskeeme koos samaaegselt kasutatava ritonaviiriga või ilma. Nende raviskeemide kasutamisel viroloogilise ravivastuse proovide analüüsimisel on kindlaks tehtud neli põhilist resistentsuse rada: V32I+I47V, I50V, I54L/M ja I84V. Lisaks täheldati järgmisi mutatsioone, mis võivad kaasa aidata resistentsuse tekkimisele: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V ja I93L.

Kui varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsientidel kasutati fosamprenaviiri/ritonaviiri heakskiidetud annuseid, siis nagu teistegi ritonaviiriga potentseeritud PI raviskeemide puhul, täheldati kirjeldatud mutatsioone harva. 434-st varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsiendist, kes said uuringus ESS100732 fosamprenaviiri/ritonaviiri 700 mg/100 mg kaks korda päevas, tekkis kuueteistkümmel 48. nädalaks viroloogilise ravivastuse kadumine, genotüüpiseeriti 14 isolaati. Kolmes isolaadis 14-st esinesid proteaasi resistentsusmutatsioonid. Igas isolaadis täheldati ühte resistentsusmutatsiooni: vastavalt K20K/R, I54I/L ja I93I/L.

14-st viroloogilise ravivastusega lapsest 13-lt (kokku värvati 59 varem PI-ravi mittesaanud patsienti) saadud isolaatide genotüüpiseerimise analüüsis demonstreeritud resistentsuse mudelid olid sarnased täiskasvanutel täheldatuga.

b) Varem PI-ravi saanud patsiendid

### Amprenaviir

Varem PI-ravi saanud patsientidel läbi viidud uuringus PRO30017 (amprenaviir 600 mg / ritonaviir 100 mg kaks korda päevas alluuringutes A ja B vastavalt 80 ja 37 patsiendiga) tekkisid viroloogilise ravivastuse mittesaavutanud patsientidel järgmised mutatsioonid: 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 ja I93L/M.

### Fosamprenaviir

Varem PI-ravi saanud patsientidel läbi viidud uuringus APV30003 ja selle jätku-uuringus APV30005 (fosamprenaviir 700 mg / ritonaviir 100 mg kaks korda päevas: n=107), tekkisid 96 nädala jooksul viroloogilise ravivastuse mittesaavutanud patsientidel järgmised mutatsioonid: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V ja L90M.

Laste uuringutes APV20003 ja APV29005 raviti 67 varem PI-ravi saanud patsienti fosamprenaviiri/ritonaviiriga ning 22-st genotüüpiseeritud viroloogilise ravivastusega isolaadist üheksal patsiendil leiti ravi tagajärjel tekkinud proteaasi mutatsioone. Mutatsioonid olid sarnased nendega, mida on kirjeldatud varem PI-ravi saanud täiskasvanutel, keda raviti fosamprenaviiri/ritonaviiriga.

### **Genotüübilise resistentsuse testimisel põhinevad analüüsid.**

Amprenaviiri/ritonaviiri või fosamprenaviiri/ritonaviiri aktiivsuse hindamiseks PI-resistentsete isolaatidega isikutele võib kasutada genotüübilise interpretatsiooni süsteeme. Kehtiv (juuli 2006) ANRS AC-11 algoritm fosamprenaviiri / ritonaviiri kohta defineerib resistentsust kui mutatsioonide V32I+I47A/V või I50V esinemist või vähemalt nelja mutatsiooni järgnevate seast: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V ja L90M ning on seotud suurenenud fenotüübilise resistentsusega fosamprenaviiri + ritonaviiri suhtes ning samuti vähenenud tõenäosusega viroloogilise ravivastuse saavutamiseks (resistentsus). Järeldused vastavate mutatsioonide või nende kombinatsioonide tähtsuse kohta võivad muutuda täiendavate andmete ilmnemisel ning resistentsuse testide tulemuste analüüsimisel soovitatakse alati tutvuda kehtivate interpretatsiooni süsteemidega.

### **Fenotüübilise resistentsuse testimisel põhinevad analüüsid.**

Amprenaviiri/ritonaviiri või fosamprenaviiri/ritonaviiri aktiivsuse hindamiseks PI-resistentsete isolaatidega isikutele võib kasutada kliiniliselt valideeritud fenotüübilise interpretatsiooni süsteeme koos genotüübiliste andmetega. Diagnostiliste resistentsustestide firmad on välja töötanud fosamprenaviiri/ritonaviiri kliinilised fenotüübilised *cut-off* punktid, mida saab kasutada resistentsustesti tulemuste tõlgendamiseks.

### **Ristuv resistentsus**

*In vitro* järjestikuse ülekande katsetes on kindlaks tehtud HIV-1 isolaadid, millel on vähenenud tundlikkus amprenaviiri suhtes. Amprenaviiri suhtes vähenenud tundlikkust seostati viirusega, millel olid tekkinud mutatsioonid I50V või I84V või V32I+I47V või I54M. Kõik neli geneetilist mutatsiooni, mis on seotud vähenenud tundlikkusega amprenaviiri suhtes, põhjustavad teatavat ristuvat resistentsust ritonaviiri suhtes, kuid tundlikkus indinaviiri, nelfinaviiri ja sakvinaviiri suhtes on üldjuhul säilinud. Praegu on olemas andmed amprenaviiri ja teiste proteaasi inhibiitorite vahelise ristuva resistentsuse kohta kõigi nelja fosamprenaviirresistentsusega seotud mutatsiooni puhul üksinda või kombinatsioonid teiste mutatsioonidega. 25 varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsiendilt, kellel fosamprenaviiri sisaldav raviskeem ebaõnnestus (kellest ühel esines ravieelne resistentsus lopinaviiri ja sakvinaviiri ning teisel tipranaviiri suhtes), saadud andmete põhjal põhjustavad amprenaviirresistentsusega seotud mutatsioonid vähest ristuvat resistentsust atazanaviiri/ritonaviiri (kolm 25-st isolaadist), darunaviiri/ritonaviiri (neli 25-st isolaadist), indinaviiri/ritonaviiri (üks 25-st isolaadist), lopinaviiri/ritonaviiri (kolm 24-st isolaadist), sakvinaviiri (kolm 24-st isolaadist) ja tipranaviiri/ritonaviiri (neli 24-st isolaadist) suhtes. Vastupidiselt säilitab amprenaviir aktiivsuse mõnede isolaatide vastu, mis on resistentsed teiste PIde suhtes ja aktiivsuse säilimine sõltub isolaatides esinevate proteaasi resistentsusmutatsioonide arvust ja tüübist.

Põhiliste PI suhtes resistentsust põhjustavate mutatsioonide arv suureneb märgatavalt, mida kauem proteaasi inhibiitorit sisaldava ebaõnnestunud raviskeemi kasutamist jätkatakse. Soovitatav on ebaõnnestunud ravi varajane katkestamine, et vähendada hulgi mutatsioonide teket, mis võivad mõjutada ka järgnevate raviskeemide efektiivsust.

Ristuva resistentsuse esinemine amprenaviiri ja pöördtranskriptaasi inhibiitorite vahel ei ole tõenäoline, kuna märklaudensüümid on erinevad.

Agenerase't ei soovitata kasutada monoterapiana, kuna kiiresti tekivad resistentsed viirused.

### **Kliiniline kogemus:**

PI-ravi saanud täiskasvanud, potentseeritud Agenerase kapslid

Tõendus Agenerase tõhususest kombinatsioonis ritonaviiriga 100 mg kaks korda päevas põhineb PRO30017 uuringul, mis on randomiseeritud avatud uuring täiskasvanutel, kel proteaasi inhibiitorite viroloogiline toime ebaõnnestus (viiruste koopiaid  $\geq 1000/\text{ml}$ ), ning kes said kas Agenerase't (600 mg kaks korda päevas) kombinatsioonis ritonaviiriga (100 mg kaks korda päevas) ja nukleosiidi analooge (NRTI) või standardravi (SOC) PI-ga, valdavalt potentseeritud väikese annuselise RTVga.

Sada kuuskümmend kolm (163) patsienti, kes olid viirustundlikud Agenerase, vähemalt veel ühe PI ja vähemalt ühe NRTI vastu, osalesid PRO30017 alluuringus A. Esmane analüüs hindas APV/r grupi mittealamuslikkust SOC PI grupi suhtes vastavalt keskmisele muutusele viiruse hulgas plasmas (HIV-1 RNA) algväärtusest (AAUCMB) 16. nädalal kasutades mitte-alamuslikku määra 0,4 log<sub>10</sub> koopiat/ml.

#### Tulemused 16. nädalal

|                                                                          | <b>Amprenaviir / ritonaviir<br/>(n = 80)</b> | <b>SOC PI (n = 83):<br/>Indinaviir / RTV (29%)<br/>Lopinaviir / RTV (36%)<br/>Sakvinaviir / RTV(20%)</b> | <b>Ravi<br/>erinevus</b>                           |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <i>Algväärtused</i>                                                      |                                              |                                                                                                          |                                                    |
| Keskmine HIV-1 RNA<br>(log <sub>10</sub> koopiat/ml)<br>(vahemik)        | 4.11 (2.51–5.97)                             | 4.10 (2.34–6.07)                                                                                         |                                                    |
| Keskmine CD4<br>(rakku/ml) (vahemik)                                     | 265 (8–837)                                  | 322 (36–955)                                                                                             |                                                    |
| Eelnevalt tarbitud PI-<br>de arv [n (%)]                                 |                                              |                                                                                                          |                                                    |
| 1                                                                        | 27 (34)                                      | 25 (30)                                                                                                  |                                                    |
| 2                                                                        | 18 (23)                                      | 29 (35)                                                                                                  |                                                    |
| ≥ 3                                                                      | 35 (44)                                      | 29 (35)                                                                                                  |                                                    |
| Keskmine PI<br>primaarsete<br>mutatsioonide arv <sup>1</sup>             | 1.0 (vahemik 0-2)                            | 1.0 (vahemik 0-2)                                                                                        |                                                    |
| Eelnevalt tarbitud<br>NRTI-de arv [n (%)]<br>≥ 4                         | 49 (61)                                      | 40 (48)                                                                                                  |                                                    |
| <i>Tulemused</i> <sup>a</sup>                                            |                                              |                                                                                                          |                                                    |
| Keskmine plasma<br>HIV-1 RNA<br>AAUCMB<br>(log <sub>10</sub> koopiat/ml) | – 1.315                                      | – 1.343                                                                                                  | 0.043 <sup>b</sup><br>(–0.250, 0.335) <sup>c</sup> |
| Plasma HIV-1 RNA<br>alla 400 koopiat/ml (%)                              | 66                                           | 70                                                                                                       | 6<br>(–21, 9) <sup>c</sup>                         |

<sup>a</sup> Ravikavatsus (Intent-to-Treat) populatsioon (eksponeeritud): Vaatlus-analüüs

<sup>b</sup> Keskmine stratifitseeritud erinevus

<sup>c</sup> 95% usaldusväärsus intervall

<sup>1</sup> IAS USA määratluse järgi olid primaarsed mutatsioonid originaalanalüüsi ajal 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

#### Tugevalt eelravitud lapsed, potentseerimata Agenerase

Tõendus potentseerimata Agenerase'i tõhususe kohta põhines kahel mittekontrollitud kliinilisel uuringul, milles osales 288 HIV-ga nakatunud last vanuses 2 kuni 18 aastat, neist 152 olid varem PI-ravi saanud. Uuringutes hinnati Agenerase'i suukaudset lahust ja kapsleid annustes 15 mg/kg kolm korda päevas, 20 mg/kg kolm korda päevas, 20 mg/kg kaks korda päevas ja 22,5 mg/kg kaks korda päevas, kuigi enamus said 20 mg/kg kaks korda päevas. Need, kes olid vähemalt 13 aasta vanused ja kaalusid vähemalt 50 kg, said 1200 mg Agenerase't kaks korda päevas. Kaasnevat väikese-annuselist ritonaviiri ei manustatud ja enamik varem PI-ravi saanud osalejatest olid varem saanud vähemalt ühte (78%) või kahte (42%) NRTI-d, mida manustati koos Agenerase'ga. 48. nädalal oli umbkaudu 25

protsendil uuringusse kaasatutest plasma HIV-1 RNA < 10,000 koopiat/ml ja 9 protsendil < 400 koopiat/ml, keskmine muutus algväärtusest CD4+ rakkudes oli 26 rakku/mm<sup>3</sup> (n=74).

Põhinedes nendele andmetele, tuleks varem PI-ravi saanud lastele ravi kohandamisel hoolega kaaluda potentseerimata Agenerase oodatavat kasu.

Andmed puuduvad potentseeritud Agenerase tõhususe kohta lastel.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

**Imendumine:** pärast suukaudset manustamist imendub amprenaviir kiiresti ja hästi. Intravenoosse ravimvormi puudumise tõttu ei ole absoluutne biosaadavus teada. Umbes 90% suu kaudu manustatud märgistatud amprenaviiri annusest leiti uriinis ja roojas, peamiselt amprenaviiri metaboliitidena. Pärast suukaudset manustamist on amprenaviiri keskmine maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg ( $t_{max}$ ) 1...2 tundi kapsli ning 0,5...1 tund peroraalse lahuse puhul. Teist maksimumi täheldatakse 10...12 tunni möödudes ja see võib peegeldada hilinenud imendumist või enterohepaatilist retsirkulatsiooni.

Terapeutiliste annuste (1200 mg kaks korda ööpäevas) kasutamisel on amprenaviiri kapslite keskmine maksimaalne püsikontsentratsioon ( $C_{max,ss}$ ) 5,36 µg/ml (0,92...9,81) ja minimaalne püsikontsentratsioon ( $C_{min,ss}$ ) 0,28 µg/ml (0,12-0,51). Keskmine AUC 12-tunnise manustamisintervalli jooksul on 18,46 µg.h/ml (3,02...32,95). 50 mg ja 150 mg kapslid on bioekvivalentsed. Peroraalse lahuse biosaadavus on samaväärsete annuste puhul väiksem kui kapslitel, selle AUC ja  $C_{max}$  on vastavalt umbes 14% ja 19% madalamad (vt lõik 4.2).

Kuigi amprenaviiri manustamine koos toiduga viib AUC 25% vähenemiseni, ei mõjutanud see amprenaviiri kontsentratsiooni 12 tundi pärast manustamist ( $C_{12}$ ). Kuigi toit mõjutab imendumise ulatust ja kiirust, ei mõjutanud see minimaalset püsikontsentratsiooni ( $C_{min,ss}$ ).

**Jaotumine:** jaotusruumala on ligikaudu 430 liitrit (6 l/kg 70 kg kehakaalu puhul), mis näitab suurt jaotusmahtu ja amprenaviiri vaba tungimist süsteemsest ringest kudedesse. Amprenaviiri kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus on alla 1% plasmakontsentratsioonist.

*In vitro* uuringutes oli amprenaviiri seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 90%. Amprenaviir seondub põhiliselt alfa-1-happe glükoproteiiniga (AAG), kuid ka albumiiniga. AAG kontsentratsioon väheneb retroviirusevastase ravi käigus. See muutus viib toimeaine kogukontsentratsiooni vähenemiseni plasmas, kuid seondumata amprenaviiri hulk aktiivse metaboliidi kujul tõenäoliselt ei muutu. Samal ajal kui vaba toimeaine absoluutne kontsentratsioon on konstantne, kõigub manustamisintervalli jooksul vaba toimeaine protsent otseselt koos toimeaine kogukontsentratsiooniga püsikontsentratsiooni  $C_{max}$  üleminekul  $C_{min}$  püsikontsentratsiooniks. Selle tulemuseks on kogu toimeaine jaotusruumala kõikumine, kuid vaba toimeaine jaotusruumala ei muutu.

Üldjuhul ei täheldata kliiniliselt olulisi seosest väljatõrjumise koostoimeid ravimitega, mis on seondunud põhiliselt AAG'ga. Seetõttu ei ole tõenäolised koostoimed amprenaviiriga, mille põhjuseks on väljatõrjumine seosest valkudega.

**Metabolism:** amprenaviir metaboliseerub põhiliselt maksas, alla 3% ravimist eritub muutumatul kujul uriiniga. Metabolism toimub peamiselt tsütokroom P450 CYP3A4 vahendusel. Amprenaviir on CYP3A4 substraat ja inhibiitor. Seetõttu peab olema ettevaatlik, kui Agenerase'ga samaaegselt manustatakse ravimeid, mis on CYP3A4 indutseerijad, inhibiitorid või substraadid (vt lõik 4.3, 4.4 ja 4.5).

**Eliminatsioon:** amprenaviiri plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on 7,1...10,6 tundi. Pärast amprenaviiri korduvat suukaudset manustamist (1200 mg kaks korda ööpäevas) ei esine olulist toimeaine kuhjumist. Amprenaviiri eliminatsiooni põhimehhanism hõlmab metabolismi maksas, mille tulemusena eritub alla 3% ravimist muutumatul kujul uriiniga. Metaboliidid ja muutumatul kujul

amprenaviir moodustavad ligikaudu 14% manustatud amprenaviiri annusest uriinis ja umbes 75% roojas.

### **Patsientide erigrupid**

**Lapsed:** lastel (4-aastased ja vanemad) ja täiskasvanutel on amprenaviiri farmakokineetika sarnane. Agenerase kapslid annustes 20 mg/kg kaks korda päevas ja 15 mg/kg kolm korda päevas andsid sarnase amprenaviiri plasmakontsentratsiooni nagu 1200 mg kaks korda päevas manustamine täiskasvanutele. Amprenaviiri biosaadavus on 14% väiksem peroraalse lahuse kui kapslite puhul, mistõttu ei saa kapslite ja peroraalse lahuse annust üks-tühele ümber arvutada.

**Eakad patsiendid:** üle 65-aastastel patsientidel ei ole amprenaviiri farmakokineetikat uuritud.

**Neerukahjustus:** neerukahjustusega patsiente ei ole eraldi uuritud. Alla 3% amprenaviiri raviannusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Kuna neerukahjustuse mõju amprenaviiri eliminatsioonile peaks olema minimaalne, ei ole esialgu vaja annust korrigeerida.

**Maksakahjustus:** mõõduka ja raske maksakahjustuse korral on amprenaviiri farmakokineetika oluliselt muutunud. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel suurenes AUC peaaegu kolm korda ja raske maksakahjustusega patsientidel neli korda. Kliirens vähenes samuti sarnaselt AUC-ga. Agenerase peroraalset lahust ei tohi kasutada maksakahjustuse või maksapuudulikkuse korral (vt lõik 4.3).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Amprenaviiri pikaajalistes kartsinogeensusuuringutes hiirtel ja rottidel täheldati healoomulisi hepatotsellulaarseid adenoomi isasloomadel kontsentratsioonide puhul, mis olid 2 korda (hiirtel) või 3,8 korda (rottidel) suuremad kui inimestel pärast ainult amprenaviiri 1200 mg annuse manustamist kaks korda päevas. Isastel hiirtel täheldati hepatotsellulaarseid muutusi annuste puhul, mis olid vähemalt kaks korda suuremad inimese raviannusest.

Hepatotsellulaarse kartsinoomi suurenenud esinemissagedust täheldati kõigis amprenaviiri isaste hiirte ravigruppides. Ent see suurenemine ei olnud statistiliselt oluliselt erinev isaste hiirte kontrollgrupist. Nendes uuringutes leitud hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide tekkemehhanism ei ole selge ning täheldatud toimete tähtsus inimestele on teadmata. Samas on inimestel teostatud kliinilistest uuringutest ja ravimi müügile tuleku järgselt kogunenud vähest tõendusmaterjali, mis lubab arvata, et neil leidudel on kliiniline tähtsus.

Amprenaviir ei olnud mutageenne ega genotoksiline mitmetes *in vivo* ja *in vitro* genotoksilisuse testides, kaasa arvatud Ames test, hiire lümfoomitest, roti mikrotoomade test ja kromosoomi aberratsiooni test inimese perifeersete lümfotsüütidega.

Toksilisuse uuringutes küpsetel loomadel piirdusid kliiniliselt olulised leiud enamasti maksa ja seedetrakti häiretega. Maksakahjustus hõlmas maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, maksa kaalu suurenemist ja mikroskoopilisi leide, sh hepatotsüütide nekroosi. Ravimi kliinilisel kasutamisel saab patsiente maksakahjustuse suhtes jälgida ja seda avastada, mõõtes AST, ALT ja alkaalse fosfataasi aktiivsust. Ent kliinilistes uuringutes ei ole olulist maksakahjustust täheldatud ei Agenerase manustamise ajal ega pärast ravi lõpetamist.

Amprenaviiril puudus mõju viljakusele. Loomkatsetes puudus lokaalne toksilisus ja sensibiliseeriv toime, kuid kerget ärritavat toimet täheldati küüliku silma uuringus.

Toksilisuse uuringutes noorte loomadega, kes said ravi alates neljandast elupäevast, täheldati suurt suremust nii kontrollloomadel kui amprenaviiriga ravitud loomadel. Need tulemused näitavad, et noortel loomadel ei ole metaboolsed rajad täielikult välja arenenud, mis võimaldaks neil eritada amprenaviiri või preparaadi muid koostisosi (nt propüleenglükooli, PEG400). Ei saa välistada

PEG400-ga seotud anafülaktilise reaktsiooni võimalust. Kliinilistes uuringutes ei ole kindlaks tehtud amprenaviiri ohutust ja efektiivsust alla 4-aastastel lastel.

Tiinetel hiirtel, küülikutel ja rottidel ei täheldatud olulisi toimeid embrüo-loote arengule. Ent süsteemsete plasmakontsentratsioonide puhul, mis olid oluliselt väiksemad (küülikud) või ei olnud oluliselt suuremad (rotid) plasmakontsentratsioonidest inimesel raviannuste kasutamisel, täheldati väiksemaid muutusi, sealhulgas tuumuse pikenemist ja kergeid skeleti arenguhäireid, mis näitavad arengus mahajäämust. Küülikutel ja rottidel täheldati annusest sõltuvat platsenta kaalu suurenemist, mis võib näidata toimet platsenta funktsioonile. Seetõttu soovitatakse fertiilses eas naistel kasutada ravi ajal tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (nt barjäärimeetodeid).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Propüleenglükool,  
makrogool 400 (PEG 400),  
d-alfatokoferüül-polüetüleenglükool 1000 suksinaat,  
atesulfaamkaalium,  
sahhariinnaatrium,  
naatriumkloriid,  
kunstlik viinamarja närimiskummi maitselisand,  
naturaalne piparmündi maitselisand,  
mentool,  
veevaba sidrunhape,  
naatriumtsitraatdihüdraat,  
puhastatud vesi.

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Peroraalset lahust võib kasutada 15 päeva jooksul pärast pudeli esimest avamist.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Valged kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudelid, mis sisaldavad 240 ml peroraalset lahust. Pakendis on 20 ml mõõtekork.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/00/148/004

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 20. oktoober 2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17.november 2005

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **LISA II**

**A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII  
VABASTAMISE EEST**

**B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

## **A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST**

### Pehmed kapslid

- Glaxo Operations UK Limited, turustab kui Glaxo Wellcome Operations  
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Ühendkuningriik  
Tootmisluba väljastatud 30. juunil 1995 Ravimite Kontrolliameti poolt, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, Ühendkuningriik

### Suukaudne lahus:

- Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG  
Industriestrasse 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Saksamaa

Ravimi trükitud infolehel peab olema toodud käesoleva ravimipartii eest vastutava tootmisloa hoidja nimi ja aadress.

## **B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

- **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA – PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, 4.2).

- **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

Ravimil on müügiluba lõppenud

**LISA III**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

#### **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Agenerase 50 mg pehmekapslid  
Amprenaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Kapsel sisaldab 50 mg amprenaviiri.

**3. ABIAINED**

Preparaat sisaldab glütserooli, sorbitooli E420 ja propüleenglükooli.  
Lisainformatsioon vt infoleht

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

480 pehmekapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne

**Enne ravimi kasutamist lugeda pakendi infolehte**

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida pakend tihedalt suletuna.

|                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Kõik kasutamata jäänud ained või jäätmematerjalid tuleb kahjutuks teha vastavalt kohalikele nõuetele.

|                                            |
|--------------------------------------------|
| <b>11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS</b> |
|--------------------------------------------|

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

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)</b> |
|--------------------------------------|

EU/1/00/148/001

|                          |
|--------------------------|
| <b>13. PARTII NUMBER</b> |
|--------------------------|

Partii nr: {number}

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED</b> |
|-----------------------------------------|

Retseptiravim.

|                          |
|--------------------------|
| <b>15. KASUTUSJUHEND</b> |
|--------------------------|

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)</b> |
|--------------------------------------------------------|

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****PUDELI SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Agenerase 150 mg pehmekapslid  
Amprenaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Kapsel sisaldab 150 mg amprenaviiri.

**3. ABIAINED**

Preparaat sisaldab glütserooli, sorbitooli E420 ja propüleenglükooli.  
Lisainformatsioon vt infoleht

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

240 pehmekapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne

**Enne ravimi kasutamist lugeda pakendi infolehte**

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida pakend tihedalt suletuna.

|                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Kõik kasutamata jäänud ained või jäätmematerjalid tuleb kahjutuks teha vastavalt kohalikele nõuetele.

|                                            |
|--------------------------------------------|
| <b>11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS</b> |
|--------------------------------------------|

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

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)</b> |
|--------------------------------------|

EU/1/00/148/002

|                          |
|--------------------------|
| <b>13. PARTII NUMBER</b> |
|--------------------------|

Partii nr: {number}

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED</b> |
|-----------------------------------------|

Retseptiravim.

|                          |
|--------------------------|
| <b>15. KASUTUSJUHEND</b> |
|--------------------------|

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)</b> |
|--------------------------------------------------------|

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Agenerase 150 mg pehmekapslid  
Amprenaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Kapsel sisaldab 150 mg amprenaviiri.

**3. ABIAINED**

Preparaat sisaldab glütserooli, sorbitooli E420 ja propüleenglükooli.  
Lisainformatsioon vt infoleht

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Pakendi sisu: kaks pudelit, mõlemas 240 pehmekapslit

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne

**Enne ravimi kasutamist lugeda pakendi infolehte**

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida pakend tihedalt suletuna.

|                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Kõik kasutamata jäänud ained või jäätmematerjalid tuleb kahjutuks teha vastavalt kohalikele nõuetele.

|                                            |
|--------------------------------------------|
| <b>11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS</b> |
|--------------------------------------------|

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

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)</b> |
|--------------------------------------|

EU/1/00/148/003

|                          |
|--------------------------|
| <b>13. PARTII NUMBER</b> |
|--------------------------|

Partii nr: {number}

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED</b> |
|-----------------------------------------|

Retseptiravim.

|                          |
|--------------------------|
| <b>15. KASUTUSJUHEND</b> |
|--------------------------|

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)</b> |
|--------------------------------------------------------|

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Agenerase 15 mg/ml suukaudne lahus  
Amprenaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

15 mg/ml amprenaviiri

**3. ABIAINED**

Preparaat sisaldab propüleenglükooli, kaaliumit ja naatriumit  
Lisainformatsioon vt infoleht

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Pudeli sisu: 240 ml suukaudset lahust, mis sisaldab 15 mg/ml amprenaviiri.  
Pakendis on 20 ml mõõtekork.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne

**Enne ravimi kasutamist lugeda pakendi infolehte**

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Suukaudset lahust võib kasutada 15 päeva jooksul pärast pudeli esimest avamist.

|                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Kõik kasutamata jäänud ained või jäätmematerjalid tuleb kahjutuks teha vastavalt kohalikele nõuetele.

|                                            |
|--------------------------------------------|
| <b>11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS</b> |
|--------------------------------------------|

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

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)</b> |
|--------------------------------------|

EU/1/00/148/004

|                          |
|--------------------------|
| <b>13. PARTII NUMBER</b> |
|--------------------------|

Partii nr: {number}

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED</b> |
|-----------------------------------------|

Retseptiravim.

|                          |
|--------------------------|
| <b>15. KASUTUSJUHEND</b> |
|--------------------------|

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)</b> |
|--------------------------------------------------------|

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

### **INFOLEHT**

#### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Agenerase 15 mg/ml suukaudne lahus  
Amprenaviir

#### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

15 mg/ml amprenaviiri

#### **3. ABIAINED**

Preparaat sisaldab propüleenglükooli, kaaliumit ja naatriumit  
Lisainformatsioon vt infoleht

#### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Pudeli sisu: 240 ml suukaudset lahust, mis sisaldab 15 mg/ml amprenaviiri.  
Pakendis on 20 ml mõõtekork.

#### **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudne

**Enne ravimi kasutamist lugeda pakendi infolehte**

#### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

#### **8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

#### **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Suukaudset lahust võib kasutada 15 päeva jooksul pärast pudeli esimest avamist.

|                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI<br/>JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE<br/>ESITATUD NÕUETELE</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Kõik kasutamata jäänud ained või jäätmematerjalid tuleb kahjutuks teha vastavalt kohalikele nõuetele.

|                                            |
|--------------------------------------------|
| <b>11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS</b> |
|--------------------------------------------|

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

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)</b> |
|--------------------------------------|

EU/1/00/148/004

|                          |
|--------------------------|
| <b>13. PARTII NUMBER</b> |
|--------------------------|

Partii nr: {number}

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED</b> |
|-----------------------------------------|

Retseptiravim.

|                          |
|--------------------------|
| <b>15. KASUTUSJUHEND</b> |
|--------------------------|

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud

**PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE**  
**Agenerase 50 mg pehmekapslid**  
Amprenaviir

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

**Infolehes antakse ülevaade:**

1. Mis ravim on Agenerase ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Agenerase kasutamist
3. Kuidas Agenerase't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Agenerase't säilitada
6. Lisainfo

**1. MIS RAVIM ON AGENERASE JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE**

Agenerase kuulub viirusevastaste ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. Neid ravimeid kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) poolt põhjustatud infektsiooni raviks.

Agenerase't kasutatakse varem proteaasi inhibiitoriga ravi saanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute ja üle 4-aastaste laste raviks kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega. Agenerase'i määratakse kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega. Teie arst informeerib tavaliselt, et Agenerase kapsleid tuleb võtta koos väikese annuse ritonaviiriga, mis tugevdab Agenerase toimet. Agenerase valik põhineb resistentsuse uuringutel, mis võivad olla Teie arsti poolt läbi viidud ning eelneval ravianamneesil.

Proteaasi inhibiitoritega varem ravi mittesaanud patsientidel ei ole kasu Agenerase'st koos ritonaviiri lisatoimega tõestatud.

**2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE AGENERASE KASUTAMIST**

**Ärge kasutage Agenerase't:**

- kui te olete allergiline (ülitundlik) amprenaviiri või Agenerase mõne koostisosa suhtes.
- kui teil on raske maksahaigus (vt „Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Agenerase”).
- kui te võtate praegu mõnda järgnevatest ravimitest:
  - astemisool või terfenadiin (kasutatakse sageli allergiahaiguste raviks - need ravimid võivad olla müügil ilma retseptita)
  - pimosiid (kasutatakse skisofreenia raviks)
  - tsisapriid (kasutatakse teatud maovaevuste leevendamiseks)
  - ergotamiini derivaadid (kasutatakse peavalu raviks)
  - rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks)
  - amiodaroon, kinidiin (kasutatakse südame rütmihäirete raviks)
  - flekainiid ja propafenoon (südameravimid)
  - triasolaam ja suukaudne midasolaam (kasutatakse unetuse ja/või ärevuse korral),
  - bepridiil (kasutatakse hüpertensiooni raviks).

- kui te võtate praegu naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavaid preparaate, kuna need võivad häirida Agenerase toimet (vt Kasutamine koos teiste ravimitega).

*Teavitage oma arsti sellest, kui teil on mõni ülalloetletud haigusseisunditest või te võtate mõnda ülalnimetatud ravimitest.*

#### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Agenerase:**

Agenerase't tuleb võtta iga päev. See ravim aitab teie haigust kontrolli all hoida, kuid ei ravi teid HIV-infektsioonist terveks. Teil võivad jätkuvalt tekkida muud infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Vajalik on regulaarne kontakt arstiga. Ärge lõpetage ravimi kasutamist enne, kui olete arstiga nõu pidanud.

Kui teie arst on soovitanud teil ravimi toime tõhustamiseks võtta Agenerase kapsleid koos väikese annuse ritonaviiriga, lugege enne ravi alustamist hoolikalt ritonaviiri pakendi infolehte.

Hetkel ei ole piisavalt andmeid, et soovitada Agenerase kasutamist alla 4-aastastel lastel. Ei ole ka piisavat teavet Agenerase kapslite kasutamisest koos ritonaviiri lisatoimeta lastel 4–12. eluaastani või patsientidel kaaluga alla viiekümne kilogrammi.

Agenerase'l võib olla koostoimeid teiste ravimitega, mida võtate, seepärast on tähtis, et te loeksite enne ravimi võtmist läbi osa „Kasutamine koos teiste ravimitega“.

Informeerige oma arsti kõigist teil esinevatest või varem esinenud haigustest ja seisunditest.

- Informeerige oma arsti, kui olete põdenud maksahaigust. Kroonilise B- või C-hepatiidiga retroviirusevastast ravi saavad patsiendid on rohkem ohustatud rasketest ja potentsiaalselt surmaga lõppevatest maksa kõrvaltoimetest ja võivad vajada maksafunktsiooni kontrollimiseks vereanalüüsi tegemist.
- Agenerase ja ritonaviiri kooskasutamist ei ole maksahaigusega patsientidel uuritud. Kui maksahaigus on raske, ei tohiks seda kombinatsiooni kasutada.
- Agenerase kapsleid (ilma täiendava ritonaviiri toimeta) on uuritud maksakahjustusega patsientidel. Kui teil on maksahaigus ja teie arst otsustab kasutada ravi Agenerase kapslitega ilma lisatoimeta (see tähendab ilma ritonaviirit), võib Agenerase annus vajada korrigeerimist.
- Proteaasi inhibiitoreid kasutavatel hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud verejooksude sagenemist. Selle põhjus ei ole teada. Verejooksuohu vähendamiseks võite vajada faktor VIII manustamist.
- Kombineeritud retroviirusevastast ravi saavatel patsientidel võib esineda keha rasva ümberjaotumist, kuhjumist või vähenemist. Võtke ühendust arstiga, kui märkate muutusi keha rasva jaotumise osas.
- Mõnedel kauglearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmned eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta. Kui täheldate endal mistahes põletikunähtusid, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti.
- Kui teil on muid probleeme tervisega, arutage neid oma arstiga.

#### **Luuprobleemid**

Mõnedel kombineeritud retroviirusevastast ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusevastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiseraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

Agenerase-ravi ei vähenda HIV-infektsiooni levikut sugulisel teel või vereülekande kaudu. Selle vältimiseks peate jätkuvalt tarvitama ettevaatusabinõusid.

### **Kasutamine koos teiste ravimitega:**

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on **väga tähtis**, kuna teatud tüüpi ravimite manustamine koos Agenerase'ga võib viia ravimite toime tugevnemise või nõrgenemiseni. See võib mõnikord põhjustada raskeid haigusseisundeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada** koos Agenerase'ga (lisainformatsiooni saamiseks vt „Ärge kasutage Agenerase't”).

Agenerase'l võib olla koostoimeid ka teatud teiste ravimitega. Järgmisi ravimeid tohib koos Agenerase'ga kasutada ainult arsti ettekirjutusel: anesteetikumid (nt lidokaiin), antibiootikumid (nt rifabutiin, klaritromütsiin, dapsoon ja erütromütsiin), seenevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool), malaariaravimid (nt halofantriin), krambiravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal), kaltsiumikanali blokaatorid (nt amlodipiin, diltiaseem, felodipiin, isradipiin, nikardipiin, nifedipiin, nimodipiin, nisoldipiin ja verapamiil), kolesteroolisisaldust langetavad ravimid (nt atorvastatiin, lovastatiin ja simvastatiin), erektsioonihäirete ravimid (nt sildenafil ja vardenafiil), mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (nt delavirdiin, efavirens ja nevirapiin), opioidid (nt metadoon), hormoonid nagu östrogeenid ja progestogeenid (nt hormonaalsed rasestumisvastased tabletid, „antibeebipillid”), mõned glükokortikoidid (nt flutikasoonpropionaat ja budesoniid), tritsüklilised antidepressandid (nt desipramiin ja nortriptüliin), rahustid (nt süstitav midasolaam), paroksetiin ja muud ravimid (nt klosapiin ja loratadiin).

Kui te kasutate Agenerase'ga samaaegselt teatud ravimeid, mis võivad põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, lidokaiin, tsüklosporiin, takroliimus, rapamütsiin, tritsüklilised antidepressandid ja varfariin), võib arst teha täiendavad vereanalüüsid, et vähendada võimalike probleemide ilmnemist.

Kui te kasutate rasestumisvastaseid tablette, on Agenerase-ravi ajal soovitatav alternatiivsete rasestumisvastaste meetodite (nt kondoomi) kasutamine. Agenerase ja rasestumisvastaste tablettide kooskasutamisel võib väheneda Agenerase ravitoime.

### **Agenerase võtmine koos toidu ja joogiga**

Agenerase kapslid tuleb alla neelata tervelt koos vee või mõne muu joogiga. Neid võib võtta koos toiduga või ilma.

### **Rasedus ja imetamine**

Informeerige oma arsti sellest, kui te olete rase või planeerite rasedust. Agenerase ohutus raseduse ajal ei ole kindlaks tehtud. Enne ravimi kasutamist pidage nõu arsti või apteekriga.

Agenerase-ravi ajal ei soovitata last rinnaga toita. Vältimaks HIV ülekandumist lapsele, ei soovitata HIV-infektsiooniga naistel oma lapsi rinnaga toita.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine:**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kui Agenerase põhjustab pearinglust, siis ärge töötage masinate või mehhanismidega.

### **Oluline teave mõningate Agenerase kapslite koostisainete suhtes:**

Agenerase kapslid sisaldavad glütserooli, mis võib suurtes annustes põhjustada kõrvaltoimeid. Glütserool võib põhjustada peavalu, maoärritust ja kõhulahtisust.

Need kapslid sisaldavad ka sorbitooli. Kui arst on teile öelnud, et teil esineb teatud suhkrute talumatus, siis võtke enne selle ravimi kasutamist ühendust oma arstiga.

Kuna Agenerase kapslid sisaldavad vitamiini E, ei tohi täiendavalt võtta vitamiin E preparaate.

### 3. KUIDAS AGENERASE'T KASUTADA

Võtke Agenerase't alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

Kui te võtate seedehäire tõttu antatsiidi või kasutate antatsiidi sisaldavat ravimit (nt didanosini), peab seda võtma rohkem kui tund enne või pärast Agenerase't, vastasel korral võib väheneda Agenerase toime.

- Neelake Agenerase kapslid alla tervelt koos vee või mõne muu joogiga. Kapsleid võib võtta söögi ajal või söögiaegadest sõltumatult.
- *Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad) (kehakaaluga üle 50 kg):* Agenerase kapslite tavaline annus on 600 mg kaks korda päevas koos ritonaviiriga 100 mg kaks korda päevas, kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega. Kui Teie arst otsustab, et ritonaviir teile ei sobi, võite vajada suuremaid Agenerase annuseid (1200 mg kaks korda päevas).
- *Lapsed (4-12-aastased) ja patsiendid kehakaaluga alla 50 kg:* arst arvutab annuse kehakaalu järgi. Agenerase kapslite tavaline annus on 20 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda päevas. Te ei tohi võtta üle 2400 mg päevas.

Mõningatel juhtudel võib arst Agenerase annust kohandada, kui Agenerase'ga samaaegselt kasutatakse teisi ravimeid.

Agenerase-ravist maksimaalse kasu saamiseks on väga tähtis võtta iga päev sisse arsti poolt määratud **täisannus**.

On olemas ka Agenerase suukaudne lahus laste või täiskasvanute jaoks, kes ei ole võimelised kapsleid neelama.

#### **Kui te võtate Agenerase't rohkem kui ette nähtud:**

Kui te olete võtnud määratust rohkem Agenerase't, võtke otsekohe ühendust oma arsti või apteekriga.

#### **Kui te unustate Agenerase't võtta:**

Kui te unustate Agenerase annuse võtmata, tehke seda niipea kui meelde tuleb ja seejärel jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

#### **Kui te lõpetate Agenerase võtmise**

Agenerase võtmist ei tohi lõpetada ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### 4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Agenerase põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. HIV-infektsiooni ravimisel ei ole alati võimalik öelda, kas kõrvaltoime on tingitud Agenerase'st, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest või HIV-infektsioonist. Seetõttu on väga tähtis, et te informeeriksite arsti kõigist oma tervisliku seisundi muutustest.

**Väga sageli esinevad kõrvaltoimed** (üle 10 juhu 100 ravitud patsiendi kohta)

- Peavalu, väsimus
- Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhupuhitus
- Nahalööbed (punetavad, ümbritsevast nahapinnast kõrgemad või sügelevad) – mõnikord võib nahalööve olla tõsine ja te peate ravimi võtmise lõpetama.

- Kolesterooli (teatud tüüpi vererasva) taseme tõus veres. Arst kontrollib teie vererasvade taset enne Agenerase-ravi alustamist ja ravi ajal.

#### **Sageli esinevad kõrvaltoimed (1...10 juhtu 100 ravitud patsiendi kohta)**

- Triglütseriidide (teatud tüüpi vererasvad) sisalduse suurenemine, keha kuju muutused rasva ümberjaotumise tõttu
- Meeleolu muutused, depressioon, unehäired, isutus
- Huulte ja suu surisemine või tuimus, kontrollimatud liigutused
- Kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus või mao ülihappesus, vedel iste
- Maksaensüümide (transaminaaside) aktiivsuse suurenemine, kõhunäärmeensüümi amülaasi aktiivsuse suurenemine

#### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (alla 1 juhu 100 ravitud patsiendi kohta)**

- Veresuhkru taseme tõus. Arst kontrollib teie veresuhkru taset enne Agenerase-ravi alustamist ja ravi ajal.
- Bilirubiinisalduse suurenemine veres
- Näo, huulte ja keele turse (angioödeem)

#### **Harva esinevad kõrvaltoimed (1 juht 1000 ravitud patsiendi kohta)**

- Tõsine või eluohtlik nahareaktsioon (Stevens-Johnsoni sündroom)

#### **Muud võimalikud kõrvaltoimed**

Proteaasi inhibiitoreid kasutavatel A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on sagedamini kirjeldatud verejookse. Sellisel juhul tuleb otsekohe arsti poole pöörduda.

Kirjeldatud on lihasvalu, lihaste hellust või nõrkust, eriti kui retroviirusevastane ravi sisaldab proteaasi inhibiitoreid ja nukleosiidi analooge. Harva on need lihaskahjustused olnud tõsised (rabdomüolüüs).

Kombineeritud retroviirusevastane ravi võib põhjustada keha kuju muutusi rasvkoe ümberjaotumise tõttu. See võib hõlmata rasvkoe vähenemist jalgade, käte ja näo piirkonnas, rasva kogunemist kõhupiirkonnas ja siseelundites, rindade suurenemist ja rasvaladestusi kaela tagaküljel ("härja turi"). Praeguseks ajaks ei ole nende muutuste põhjused ja pikaajalised tagajärjed teada. Kombineeritud retroviirusevastane ravi võib põhjustada ka piimhappe ja suhkru taseme tõusu veres, hüperlipideemiat (rasvade rohkus veres) ja resistentsust insuliinile.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

## **5. KUIDAS AGENERASE'T SÄILITADA**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas!

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage Agenerase't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. LISAINFO

### Mida Agenerase sisaldab:

Toimeaine on amprenaviir.

Agenerase kapsel sisaldab 50 mg amprenaviiri.

Abiained on:

*Kapsli sisu:* d-alfatokoferüül-polüetüleenglükool 1000 suksinaat (TPGS), makrogool 400 (polüetüleenglükool 400) ja propüleenglükool.

*Kapsli kest:* želatiin, glütserool, d-sorbitool ja sorbitaani lahus, titaandioksiid ja punane trükitint.

### Kuidas Agenerase välja näeb ja pakendi sisu

Agenerase 50 mg pehmekapslid on plastikpudelites, mis sisaldavad 480 pehmekapslit. Pehmekapslid on piklikud, läbipaistmatud, tuhmvalget või kreemikat värvi ja neile on trükitud GX CC1.

### Müügiloo hoidja ja tootja

#### Tootja

Glaxo Wellcome Operations  
Priory Street  
Ware  
Hertfordshire SG12 0DJ  
Ühendkuningriik

#### Müügiloo hoidja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Česká republika**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Infoleht on viimati kooskõlastatud**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### Agenerase 150 mg pehmekapslid

#### Amprenaviir

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

#### Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Agenerase ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Agenerase kasutamist
3. Kuidas Agenerase't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Agenerase't säilitada
6. Lisainfo

## 1. MIS RAVIM ON AGENERASE JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Agenerase kuulub viirusevastaste ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. Neid ravimeid kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) poolt põhjustatud infektsiooni raviks.

Agenerase't kasutatakse varem proteaasi inhibiitoriga ravi saanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute ja üle 4-aastaste laste raviks kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega. Agenerase määratakse kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega. Teie arst informeerib tavaliselt, et Agenerase kapsleid tuleb võtta koos väikese annuse ritonaviiriga, mis tugevdab Agenerase toimet. Agenerase valik põhineb resistentsuse uuringutel, mis võivad olla teie arsti poolt läbi viidud ning eelneval ravianamneesil.

Proteaasi inhibiitoritega varem ravi mittesaanud patsientidel ei ole kasu Agenerase'st koos ritonaviiri lisatoimega tõestatud.

## 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE AGENERASE KASUTAMIST

#### Ärge kasutage Agenerase't:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) amprenaviiri või Agenerase mõne koostisosa suhtes.
- kui teil on raske maksahaigus (vt „Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Agenerase”).
- kui te võtate praegu mõnda järgnevatest ravimitest:
  - astemisool või terfenadiin (kasutatakse sageli allergiahaiguste raviks - need ravimid võivad olla müügil ilma retseptita)
  - pimosiid (kasutatakse skisofreenia raviks)
  - tsisapriid (kasutatakse teatud maovaevuste leevendamiseks)
  - ergotamiini derivaadid (kasutatakse peavalu raviks)
  - rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks)
  - amiodaroon, kinidiin (kasutatakse südame rütmihäirete raviks)
  - flekainiid ja propafenoon (südameravimid)
  - triasolaam ja suukaudne midasolaam (kasutatakse unetuse ja/või ärevuse korral),
  - bepridiil (kasutatakse hüpertensiooni raviks).

- kui te võtate praegu naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavaid preparaate, kuna need võivad häirida Agenerase toimet (vt Kasutamine koos teiste ravimitega).

*Teavitage oma arsti sellest, kui teil on mõni ülalloetletud haigusseisunditest või te võtate mõnda ülalnimetatud ravimitest.*

### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Agenerase:**

Agenerase't tuleb võtta iga päev. See ravim aitab teie haigust kontrolli all hoida, kuid ei ravi teid HIV-infektsioonist terveks. Teil võivad jätkuvalt tekkida muud infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Vajalik on regulaarne kontakt arstiga. Ärge lõpetage ravimi kasutamist enne, kui olete arstiga nõu pidanud.

Kui teie arst on soovitanud teil ravimi toime tõhustamiseks võtta Agenerase kapsleid koos väikese annuse ritonaviiriga, lugege enne ravi alustamist hoolikalt ritonaviiri pakendi infolehte.

Hetkel ei ole piisavalt andmeid, et soovitada Agenerase kasutamist alla 4-aastastel lastel. Ei ole ka piisavat teavet Agenerase kapslite kasutamisest koos ritonaviiri lisatoimeta lastel 4–12. eluaastani või patsientidel kaaluga alla viiekümne kilogrammi.

Agenerase'l võib olla koostoimeid teiste ravimitega, mida võtate, seepärast on tähtis, et te loeksite enne ravimi võtmist läbi osa „Kasutamine koos teiste ravimitega“.

Informeerige oma arsti kõigist teil esinevatest või varem esinenud haigustest ja seisunditest.

- Informeerige oma arsti, kui olete põdenud maksahaigust. Kroonilise B- või C-hepatiidiga retroviirusevastast ravi saavad patsiendid on rohkem ohustatud rasketest ja potentsiaalselt surmaga lõppevatest maksa kõrvaltoimetest ja võivad vajada maksafunktsiooni kontrollimiseks vereanalüüsi tegemist.
- Agenerase ja ritonaviiri kooskasutamist ei ole maksahaigusega patsientidel uuritud. Kui maksahaigus on raske, ei tohiks seda kombinatsiooni kasutada.
- Agenerase kapsleid (ilma täiendava ritonaviiri toimeta) on uuritud maksakahjustusega patsientidel. Kui teil on maksahaigus ja teie arst otsustab kasutada ravi Agenerase kapslitega ilma lisatoimeta (see tähendab ilma ritonaviirit), võib Agenerase annus vajada korrigeerimist.
- Proteaasi inhibiitoreid kasutavatel hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud verejooksude sagenemist. Selle põhjus ei ole teada. Verejooksuohu vähendamiseks võite vajada faktor VIII manustamist.
- Kombineeritud retroviirusevastast ravi saavatel patsientidel võib esineda keha rasva ümberjaotumist, kuhjumist või vähenemist. Võtke ühendust arstiga, kui märkate muutusi keha rasva jaotumise osas.
- Mõnedel kauglearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmned eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta. Kui täheldate endal mistahes põletikunähtusid, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti.
- Kui teil on muid probleeme tervisega, arutage neid oma arstiga.

### **Luuprobleemid**

Mõnedel kombineeritud retroviirusevastast ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusevastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiseraskused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

Agenerase-ravi ei vähenda HIV-infektsiooni levikut sugulisel teel või vereülekande kaudu. Selle vältimiseks peate jätkuvalt tarvitama ettevaatusabinõusid.

### **Kasutamine koos teiste ravimitega:**

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on **väga tähtis**, kuna teatud tüüpi ravimite manustamine koos Agenerase'ga võib viia ravimite toime tugevnemise või nõrgenemiseni. See võib mõnikord põhjustada raskeid haigusseisundeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada** koos Agenerase'ga (lisainformatsiooni saamiseks vt „Ärge kasutage Agenerase't”).

Agenerase'l võib olla koostoimeid ka teatud teiste ravimitega. Järgmisi ravimeid tohib koos Agenerase'ga kasutada ainult arsti ettekirjutusel: anesteetikumid (nt lidokaiin), antibiootikumid (nt rifabutiin, klaritromütsiin, dapsoon ja erütromütsiin), seenevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool), malaariaravimid (nt halofantriin), krambiravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal), kaltsiumikanali blokaatorid (nt amlodipiin, diltiaseem, felodipiin, isradipiin, nikardipiin, nifedipiin, nimodipiin, nisoldipiin ja verapamiil), kolesteroolisisaldust langetavad ravimid (nt atorvastatiin, lovastatiin ja simvastatiin), erektsioonihäirete ravimid (nt sildenafil ja vardenafiil), mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (nt delavirdiin, efavirens ja nevirapiin), opioidid (nt metadoon), hormoonid nagu östrogeenid ja progestoogenid (nt hormonaalsed rasestumisvastased tabletid, „antibeebipillid”), mõned glükokortikoidid (nt flutikasoonpropionaat ja budesoniid), tritsüklilised antidepressandid (nt desipramiin ja nortriptüliin), rahustid (nt süstitav midasolaam), paroksetiin ja muud ravimid (nt klosapiin ja loratadiin).

Kui te kasutate Agenerase'ga samaaegselt teatud ravimeid, mis võivad põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, lidokaiin, tsüklosporiin, takroliimus, rapamütsiin, tritsüklilised antidepressandid ja varfariin), võib arst teha täiendavad vereanalüüsid, et vähendada võimalike probleemide ilmnemist.

Kui te kasutate rasestumisvastaseid tablette, on Agenerase-ravi ajal soovitatav alternatiivsete rasestumisvastaste meetodite (nt kondoomi) kasutamine. Agenerase ja rasestumisvastaste tablettide kooskasutamisel võib väheneda Agenerase ravitoime.

### **Agenerase võtmine koos toidu ja joogiga**

Agenerase kapslid tuleb alla neelata tervelt koos vee või mõne muu joogiga. Neid võib võtta koos toiduga või ilma.

### **Rasedus ja imetamine**

Informeerige oma arsti sellest, kui te olete rase või planeerite rasedust. Agenerase ohutus raseduse ajal ei ole kindlaks tehtud. Enne ravimi kasutamist pidage nõu arsti või apteekriga.

Agenerase-ravi ajal ei soovitata last rinnaga toita. Vältimaks HIV ülekandumist lapsele, ei soovitata HIV-infektsiooniga naistel oma lapsi rinnaga toita.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine:**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kui Agenerase põhjustab pearinglust, siis ärge töötage masinate või mehhanismidega.

### **Oluline teave mõningate Agenerase kapslite koostisainete suhtes:**

Agenerase kapslid sisaldavad glütserooli, mis võib suurtes annustes põhjustada kõrvaltoimeid. Glütserool võib põhjustada peavalu, maoärritust ja kõhulahtisust.

Need kapslid sisaldavad ka sorbitooli. Kui arst on teile öelnud, et teil esineb teatud suhkrute talumatus, siis võtke enne selle ravimi kasutamist ühendust oma arstiga.

Kuna Agenerase kapslid sisaldavad vitamiini E, ei tohi täiendavalt võtta vitamiin E preparaate.

### 3. KUIDAS AGENERASE'T KASUTADA

Võtke Agenerase't alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

Kui te võtate seedehäire tõttu antatsiidi või kasutate antatsiidi sisaldavat ravimit (nt didanosini), peab seda võtma rohkem kui tund enne või pärast Agenerase't, vastasel korral võib väheneda Agenerase toime.

- Neelake Agenerase kapslid alla tervelt koos vee või mõne muu joogiga. Kapsleid võib võtta söögi ajal või söögiaegadest sõltumatult.
- *Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad) (kehakaaluga üle 50 kg):* Agenerase kapslite tavaline annus on 600 mg kaks korda päevas koos ritonaviiriga 100 mg kaks korda päevas, kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega. Kui Teie arst otsustab, et ritonaviir teile ei sobi, võite vajada suuremaid Agenerase annuseid (1200 mg kaks korda päevas).
- *Lapsed (4-12-aastased) ja patsiendid kehakaaluga alla 50 kg:* arst arvutab annuse kehakaalu järgi. Agenerase kapslite tavaline annus on 20 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda päevas. Te ei tohi võtta üle 2400 mg päevas.

Mõningatel juhtudel võib arst Agenerase annust kohandada, kui Agenerase'ga samaaegselt kasutatakse teisi ravimeid.

Agenerase-ravist maksimaalse kasu saamiseks on väga tähtis võtta iga päev sisse arsti poolt määratud **täisannus**.

On olemas ka Agenerase suukaudne lahus laste või täiskasvanute jaoks, kes ei ole võimelised kapsleid neelama.

#### **Kui te võtate Agenerase't rohkem kui ette nähtud:**

Kui te olete võtnud määratust rohkem Agenerase't, võtke otsekohe ühendust oma arsti või apteekriga.

#### **Kui te unustate Agenerase't võtta:**

Kui te unustate Agenerase annuse võtmata, tehke seda niipea kui meelde tuleb ja seejärel jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

#### **Kui te lõpetate Agenerase võtmise**

Agenerase võtmist **ei tohi** lõpetada ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### 4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Agenerase põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. HIV-infektsiooni ravimisel ei ole alati võimalik öelda, kas kõrvaltoime on tingitud Agenerase'st, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest või HIV-infektsioonist. Seetõttu on väga tähtis, et te informeeriksite arsti kõigist oma tervisliku seisundi muutustest.

**Väga sageli esinevad kõrvaltoimed** (üle 10 juhu 100 ravitud patsiendi kohta)

- Peavalu, väsimus
- Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhupuhitus

- Nahalööbed (punetavad, ümbritsevast nahapinnast kõrgemad või sügelevad) – mõnikord võib nahalööve olla tõsine ja te peate ravimi võtmise lõpetama.
- Kolesterooli (teatud tüüpi vererasva) taseme tõus veres. Arst kontrollib teie vererasvade taset enne Agenerase-ravi alustamist ja ravi ajal.

#### **Sageli esinevad kõrvaltoimed (1...10 juhtu 100 ravitud patsiendi kohta)**

- Triglütseriidide (teatud tüüpi vererasvad) sisalduse suurenemine, keha kuju muutused rasva ümberjaotumise tõttu
- Meeleolu muutused, depressioon, unehäired, isutus
- Huulte ja suu surisemine või tuimus, kontrollimatud liigutused
- Kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus või mao ülihappesus, vedel iste
- Maksaensüümide (transaminaaside) aktiivsuse suurenemine, kõhunäärmeensüümi amülaasi aktiivsuse suurenemine

#### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (alla 1 juhu 100 ravitud patsiendi kohta)**

- Veresuhkru taseme tõus. Arst kontrollib teie veresuhkru taset enne Agenerase-ravi alustamist ja ravi ajal.
- Bilirubiinisalduse suurenemine veres
- Näo, huulte ja keele turse (angioödeem)

#### **Harva esinevad kõrvaltoimed (1 juht 1000 ravitud patsiendi kohta)**

- Tõsine või eluohtlik nahareaktsioon (Stevens-Johnsoni sündroom)

#### **Muud võimalikud kõrvaltoimed**

Proteaasi inhibiitoreid kasutavatel A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on sagedamini kirjeldatud verejookse. Sellisel juhul tuleb otsekohe arsti poole pöörduda.

Kirjeldatud on lihasvalu, lihaste hellust või nõrkust, eriti kui retroviirusevastane ravi sisaldab proteaasi inhibiitoreid ja nukleosiidi analooge. Harva on need lihaskahjustused olnud tõsised (rabdomüolüüs).

Kombineeritud retroviirusevastane ravi võib põhjustada keha kuju muutusi rasvkoe ümberjaotumise tõttu. See võib hõlmata rasvkoe vähenemist jalgade, käte ja näo piirkonnas, rasva kogunemist kõhupiirkonnas ja siseelundites, rindade suurenemist ja rasvaladestusi kaela tagaküljel ("härja turi"). Praeguseks ajaks ei ole nende muutuste põhjused ja pikaajalised tagajärjed teada. Kombineeritud retroviirusevastane ravi võib põhjustada ka piimhappe ja suhkru taseme tõusu veres, hüperlipideemiat (rasvade rohkus veres) ja insuliiniresistentsust.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infölehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

## **5. KUIDAS AGENERASE'T SÄILITADA**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas!

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage Agenerase't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. LISAINFO

### Mida Agenerase sisaldab:

Toimeaine on amprenaviir.

Agenerase kapsel sisaldab 150 mg amprenaviiri.

Abiained on:

*Kapsli sisu:* d-alfatokoferüül-polüetüleenglükool 1000 suksinaat (TPGS), makrogool 400 (polüetüleenglükool 400) ja propüleenglükool.

*Kapsli kest:* želatiin, glütserool, d-sorbitool ja sorbitaani lahus, titaandioksiid ja punane trükitint.

### Kuidas Agenerase välja näeb ja pakendi sisu

Agenerase 150 mg pehmekapslid on plastikpudelites, mis sisaldavad 240 pehmekapslit. Pehmekapslid on piklikud, läbipaistmatud, tuhmvalget või kreemikat värvi ja neile on trükitud GX CC2.

### Müügiloo hoidja ja tootja

#### Tootja

Glaxo Wellcome Operations  
Priory Street  
Ware  
Hertfordshire SG12 0DJ  
Ühendkuningriik

#### Müügiloo hoidja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Česká republika**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Infoleht on viimati kooskõlastatud**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### Agenerase 150 mg pehmekapslid

#### Amprenaviir

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

#### Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Agenerase ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Agenerase kasutamist
3. Kuidas Agenerase't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Agenerase't säilitada
6. Lisainfo

## 1. MIS RAVIM ON AGENERASE JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Agenerase kuulub viirusevastaste ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. Neid ravimeid kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) poolt põhjustatud infektsiooni raviks.

Agenerase't kasutatakse varem proteaasi inhibiitoriga ravi saanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute ja üle 4-aastaste laste raviks. Agenerase't määratakse kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega. Teie arst informeerib tavaliselt, et Agenerase kapsleid tuleb võtta koos väikese annuse ritonaviiriga, mis tugevdab Agenerase toimet. Agenerase valik põhineb resistentsuse uuringutel, mis võivad olla teie arsti poolt läbi viidud ning eelneval ravianamneesil.

Proteaasi inhibiitoritega varem ravi mittesaanud patsientidel ei ole kasu Agenerase'st koos ritonaviiri lisatoimega tõestatud.

## 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE AGENERASE KASUTAMIST

#### Ärge kasutage Agenerase't:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) amprenaviiri või Agenerase mõne koostisosa suhtes.
- kui teil on raske maksahaigus (vt „Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Agenerase”).
- kui te võtate praegu mõnda järgnevatest ravimitest:
  - astemisool või terfenadiin (kasutatakse sageli allergiahaiguste raviks - need ravimid võivad olla müügil ilma retseptita)
  - pimosiid (kasutatakse skisofreenia raviks)
  - tsisapriid (kasutatakse teatud maovaevuste leevendamiseks)
  - ergotamiini derivaadid (kasutatakse peavalu raviks)
  - rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks)
  - amiodaroon, kinidiin (kasutatakse südame rütmihäirete raviks)
  - flekainiid ja propafenoon (südameravimid)
  - triasolaam ja suukaudne midasolaam (kasutatakse unetuse ja/või ärevuse korral),
  - bepridiil (kasutatakse hüpertensiooni raviks).

- kui te võtate praegu naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavaid preparaate, kuna need võivad häirida Agenerase toimet (vt Kasutamine koos teiste ravimitega).

*Teavitage oma arsti sellest, kui teil on mõni ülalloetletud haigusseisunditest või te võtate mõnda ülalnimetatud ravimitest.*

### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Agenerase:**

Agenerase't tuleb võtta iga päev. See ravim aitab teie haigust kontrolli all hoida, kuid ei ravi teid HIV-infektsioonist terveks. Teil võivad jätkuvalt tekkida muud infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Vajalik on regulaarne kontakt arstiga. Ärge lõpetage ravimi kasutamist enne, kui olete arstiga nõu pidanud.

Kui teie arst on soovitanud teil ravimi toime tõhustamiseks võtta Agenerase kapsleid koos väikese annuse ritonaviiriga, lugege enne ravi alustamist hoolikalt ritonaviiri pakendi infolehte.

Hetkel ei ole piisavalt andmeid, et soovitada Agenerase kasutamist alla 4-aastastel lastel. Ei ole ka piisavat teavet Agenerase kapslite kasutamisest koos ritonaviiri lisatoimeta lastel 4.–12. eluaastani või patsientidel kaaluga alla viiekümne kilogrammi.

Agenerase'l võib olla koostoimeid teiste ravimitega, mida võtate, seepärast on tähtis, et te loeksite enne ravimi võtmist läbi osa „Kasutamine koos teiste ravimitega“.

Informeerige oma arsti kõigist teil esinevatest või varem esinenud haigustest ja seisunditest.

- Informeerige oma arsti, kui olete põdenud maksahaigust. Kroonilise B- või C-hepatiidiga retroviirusevastast ravi saavad patsiendid on rohkem ohustatud rasketest ja potentsiaalselt surmaga lõppevatest maksa kõrvaltoimetest ja võivad vajada maksafunktsiooni kontrollimiseks vereanalüüsi tegemist.
- Agenerase ja ritonaviiri kooskasutamist ei ole maksahaigusega patsientidel uuritud. Kui maksahaigus on raske, ei tohiks seda kombinatsiooni kasutada.
- Agenerase kapsleid (ilma täiendava ritonaviiri toimeta) on uuritud maksakahjustusega patsientidel. Kui teil on maksahaigus ja teie arst otsustab kasutada ravi Agenerase kapslitega ilma lisatoimeta (see tähendab ilma ritonaviirit), võib Agenerase annus vajada korrigeerimist.
- Proteaasi inhibiitoreid kasutavatel hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud verejooksude sagenemist. Selle põhjus ei ole teada. Verejooksuohu vähendamiseks võite vajada faktor VIII manustamist.
- Kombineeritud retroviirusevastast ravi saavatel patsientidel võib esineda keha rasva ümberjaotumist, kuhjumist või vähenemist. Võtke ühendust arstiga, kui märkate muutusi keha rasva jaotumise osas.
- Mõnedel kaugelarenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmned eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta. Kui täheldate endal mistahes põletikunähtusid, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti.
- Kui teil on muid probleeme tervisega, arutage neid oma arstiga.

### **Luuprobleemid**

Mõnedel kombineeritud retroviirusevastast ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusevastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiskasvused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

Agenerase-ravi ei vähenda HIV-infektsiooni levikut sugulisel teel või vereülekande kaudu. Selle vältimiseks peate jätkuvalt tarvitama ettevaatusabinõusid.

### **Kasutamine koos teiste ravimitega:**

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on **väga tähtis**, kuna teatud tüüpi ravimite manustamine koos Agenerase'ga võib viia ravimite toime tugevnemise või nõrgenemiseni. See võib mõnikord põhjustada raskeid haigusseisundeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada** koos Agenerase'ga (lisainformatsiooni saamiseks vt „Ärge kasutage Agenerase't”).

Agenerase'l võib olla koostoimeid ka teatud teiste ravimitega. Järgmisi ravimeid tohib koos Agenerase'ga kasutada ainult arsti ettekirjutusel: anesteetikumid (nt lidokaiin), antibiootikumid (nt rifabutiin, klaritromütsiin, dapsoon ja erütromütsiin), seenevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool), malaariaravimid (nt halofantriin), krambiravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal), kaltsiumikanali blokaatorid (nt amlodipiin, diltiaseem, felodipiin, isradipiin, nikardipiin, nifedipiin, nimodipiin, nisoldipiin ja verapamiil), kolesteroolisisaldust langetavad ravimid (nt atorvastatiin, lovastatiin ja simvastatiin), erektsioonihäirete ravimid (nt sildenafil ja vardenafiil), mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (nt delavirdiin, efavirens ja nevirapiin), opioidid (nt metadoon), hormoonid nagu östrogeenid ja progestogeenid (nt hormonaalsed rasestumisvastased tabletid, „antibeebipillid”), mõned glükokortikoidid (nt flutikasoonpropionaat ja budesoniid), tritsüklilised antidepressandid (nt desipramiin ja nortriptüliin), rahustid (nt süstitav midasolaam), paroksetiin ja muud ravimid (nt klosapiin ja loratadiin).

Kui te kasutate Agenerase'ga samaaegselt teatud ravimeid, mis võivad põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, lidokaiin, tsüklosporiin, takroliimus, rapamütsiin, tritsüklilised antidepressandid ja varfariin), võib arst teha täiendavad vereanalüüsid, et vähendada võimalike probleemide ilmnemist.

Kui te kasutate rasestumisvastaseid tablette, on Agenerase-ravi ajal soovitatav alternatiivsete rasestumisvastaste meetodite (nt kondoomi) kasutamine. Agenerase ja rasestumisvastaste tablettide kooskasutamisel võib väheneda Agenerase ravitoime.

### **Agenerase võtmine koos toidu ja joogiga**

Agenerase kapslid tuleb alla neelata tervelt koos vee või mõne muu joogiga. Neid võib võtta koos toiduga või ilma.

### **Rasedus ja imetamine**

Informeerige oma arsti sellest, kui te olete rase või planeerite rasedust. Agenerase ohutus raseduse ajal ei ole kindlaks tehtud. Enne ravimi kasutamist pidage nõu arsti või apteekriga.

Agenerase-ravi ajal ei soovitata last rinnaga toita. Vältimaks HIV ülekandumist lapsele, ei soovitata HIV-infektsiooniga naistel oma lapsi rinnaga toita.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine:**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kui Agenerase põhjustab pearinglust, siis ärge töötage masinate või mehhanismidega.

### **Oluline teave mõningate Agenerase kapslite koostisainete suhtes:**

Agenerase kapslid sisaldavad glütserooli, mis võib suurtes annustes põhjustada kõrvaltoimeid. Glütserool võib põhjustada peavalu, maoärritust ja kõhulahtisust.

Need kapslid sisaldavad ka sorbitooli. Kui arst on teile öelnud, et teil esineb teatud suhkrute talumatus, siis võtke enne selle ravimi kasutamist ühendust oma arstiga.

Kuna Agenerase kapslid sisaldavad vitamiini E, ei tohi täiendavalt võtta vitamiin E preparaate.

### 3. KUIDAS AGENERASE'T KASUTADA

Võtke Agenerase't alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga.

Kui te võtate seedehäire tõttu antatsiidi või kasutate antatsiidi sisaldavat ravimit (nt didanosini), peab seda võtma rohkem kui tund enne või pärast Agenerase't, vastasel korral võib väheneda Agenerase toime.

- Neelake Agenerase kapslid alla tervelt koos vee või mõne muu joogiga. Kapsleid võib võtta söögi ajal või söögiaegadest sõltumatult.
- *Täiskasvanud ja noorukid (12-aastased ja vanemad) (kehakaaluga üle 50 kg):* Agenerase kapslite tavaline annus on 600 mg kaks korda päevas koos ritonaviiriga 100 mg kaks korda päevas, kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega. Kui Teie arst otsustab, et ritonaviir teile ei sobi, võite vajada suuremaid Agenerase annuseid (1200 mg kaks korda päevas).
- *Lapsed (4-12-aastased) ja patsiendid kehakaaluga alla 50 kg:* arst arvutab annuse kehakaalu järgi. Agenerase kapslite tavaline annus on 20 mg/kg kehakaalu kohta kaks korda päevas. Te ei tohi võtta üle 2400 mg päevas.

Mõningatel juhtudel võib arst Agenerase annust kohandada, kui Agenerase'ga samaaegselt kasutatakse teisi ravimeid.

Mõningatel juhtudel võib arst Agenerase annust kohandada, kui Agenerase'ga samaaegselt kasutatakse teisi ravimeid.

Agenerase-ravist maksimaalse kasu saamiseks on väga tähtis võtta iga päev sisse arsti poolt määratud **täisannus**.

On olemas ka Agenerase suukaudne lahus laste või täiskasvanute jaoks, kes ei ole võimelised kapsleid neelama.

#### **Kui te võtate Agenerase't rohkem kui ette nähtud:**

Kui te olete võtnud määratust rohkem Agenerase't, võtke otsekohe ühendust oma arsti või apteekriga.

#### **Kui te unustate Agenerase't võtta:**

Kui te unustate Agenerase annuse võtmata, tehke seda niipea kui meelde tuleb ja seejärel jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

#### **Kui te lõpetate Agenerase võtmise**

Agenerase võtmist ei tohi lõpetada ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### 4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Agenerase põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

HIV-infektsiooni ravimisel ei ole alati võimalik öelda, kas kõrvaltoime on tingitud Agenerase'st, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest või HIV-infektsioonist. Seetõttu on väga tähtis, et te informeeriksite arsti kõigist oma tervisliku seisundi muutustest.

**Väga sageli esinevad kõrvaltoimed** (üle 10 juhu 100 ravitud patsiendi kohta)

- Peavalu, väsimus
- Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhupuhitus

- Nahalööbed (punetavad, ümbritsevast nahapinnast kõrgemad või sügelevad) – mõnikord võib nahalööve olla tõsine ja te peate ravimi võtmise lõpetama.
- Kolesterooli (teatud tüüpi vererasva) taseme tõus veres. Arst kontrollib teie vererasvade taset enne Agenerase-ravi alustamist ja ravi ajal.

#### **Sageli esinevad kõrvaltoimed (1...10 juhtu 100 ravitud patsiendi kohta)**

- Triglütseriidide (teatud tüüpi vererasvad) sisalduse suurenemine, keha kuju muutused rasva ümberjaotumise tõttu
- Meeleolu muutused, depressioon, unehäired, isutus
- Huulte ja suu surisemine või tuimus, kontrollimatud liigutused
- Kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus või mao ülihappesus, vedel iste
- Maksaensüümide (transaminaaside) aktiivsuse suurenemine, kõhunäärmeensüümi amülaasi aktiivsuse suurenemine

#### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (alla 1 juhu 100 ravitud patsiendi kohta)**

- Veresuhkru taseme tõus. Arst kontrollib teie veresuhkru taset enne Agenerase-ravi alustamist ja ravi ajal.
- Bilirubiinisalduse suurenemine veres
- Näo, huulte ja keele turse (angioödeem)

#### **Harva esinevad kõrvaltoimed (1 juht 1000 ravitud patsiendi kohta)**

- Tõsine või eluohtlik nahareaktsioon (Stevens-Johnsoni sündroom)

#### **Muud võimalikud kõrvaltoimed**

Proteaasi inhibiitoreid kasutavatel A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on sagedamini kirjeldatud verejookse. Sellisel juhul tuleb otsekohe arsti poole pöörduda.

Kirjeldatud on lihaskahjustused, lihaste hellust või nõrkust, eriti kui retroviirusevastane ravi sisaldab proteaasi inhibiitoreid ja nukleosiidi analooge. Harva on need lihaskahjustused olnud tõsised (rabdomüolüüs).

Kombineeritud retroviirusevastane ravi võib põhjustada keha kuju muutusi rasvkoe ümberjaotumise tõttu. See võib hõlmata rasvkoe vähenemist jalgade, käte ja näo piirkonnas, rasva kogunemist kõhupiirkonnas ja siseelundites, rindade suurenemist ja rasvaladestusi kaela tagaküljel ("härja turi"). Praeguseks ajaks ei ole nende muutuste põhjused ja pikaajalised tagajärjed teada. Kombineeritud retroviirusevastane ravi võib põhjustada ka piimhappe ja suhkru taseme tõusu veres, hüperlipideemiat (rasvade rohkus veres) ja insuliiniresistentsust.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

## **5. KUIDAS AGENERASE'T SÄILITADA**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas!

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage Agenerase't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. LISAINFO

### Mida Agenerase sisaldab:

Toimeaine on amprenaviir.

Agenerase kapsel sisaldab 150 mg amprenaviiri.

Abiained on:

*Kapsli sisu:* d-alfatokoferüül-polüetüleenglükool 1000 suksinaat (TPGS), makrogool 400 (polüetüleenglükool 400) ja propüleenglükool.

*Kapsli kest:* želatiin, glütserool, d-sorbitool ja sorbitaani lahus, titaandioksiid ja punane trükitint.

### Kuidas Agenerase välja näeb ja pakendi sisu

Agenerase 150 mg pehmekapslite pakendis on kaks plastikpudelit, mõlemas 240 pehmekapslit. Pehmekapslid on piklikud, läbipaistmatud, tuhmvalget või kreemikat värvi ja neile on trükitud GX CC2.

### Müügiloa hoidja ja tootja

#### Tootja

Glaxo Wellcome Operations  
Priory Street  
Ware  
Hertfordshire SG12 0DJ  
Ühendkuningriik

#### Müügiloa hoidja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Česká republika**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Infoleht on viimati kooskõlastatud**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

### Agenerase 15 mg/ml suukaudne lahus

#### Amprenaviir

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

#### Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Agenerase ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Agenerase kasutamist
3. Kuidas Agenerase't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Agenerase't säilitada
6. Lisainfo

## 1. MIS RAVIM ON AGENERASE JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Agenerase kuulub viirusevastaste ravimite rühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks. Neid ravimeid kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) poolt põhjustatud infektsiooni raviks.

Agenerase't kasutatakse varem proteaasi inhibiitoriga ravi saanud HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute ja üle 4-aastaste laste raviks. Agenerase't määratakse kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega. Agenerase valik põhineb teie arsti poolt läbi viidud viiruse resistentsuse määramise tulemustel ja eelnevalt kasutatud ravil.

Kasu Agenerase'i suukaudsest lahusest koos ritonaviiri lisatoimega ei ole tõestatud varem PI-ravi mittesaanud patsientidel ega varem PI-ravi saanud patsientidel

Patsiendid peavad hakkama Agenerase kapsleid võtma niipea, kui on võimalised neid neelama.

## 2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE AGENERASE KASUTAMIST

#### Ärge kasutage Agenerase't:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) amprenaviiri või Agenerase mõne koostisosa suhtes.
- kui te võtate praegu mõnda järgnevatest ravimitest:
  - astemisool või terfenadiin (kasutatakse sageli allergianähtude raviks - need ravimid võivad olla müügil ilma retseptita)
  - pimosiid (kasutatakse skisofreenia raviks)
  - tsisapriid (kasutatakse teatud maovaevuste leevendamiseks)
  - ergotamiini derivaadid (kasutatakse peavalu raviks)
  - rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks)
  - amiodaroon, kinidiin (kasutatakse südame rütmihäirete raviks)
  - triasolaam ja suukaudne midasolaam (kasutatakse unetuse ja/või ärevuse korral),
  - bepridiil (kasutatakse hüpertensiooni raviks).
- kui te võtate praegu naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavaid preparaate, kuna need võivad häirida Agenerase toimet (vt Kasutamine koos teiste ravimitega).

Abiaine propüleenglükooli suurest sisaldusest tingitud võimaliku mürgistusohu tõttu on Agenerase suukaudne lahus vastunäidustatud imikutel ja alla 4-aastastel lastel, rasedatel naistel, maksafunktsiooni häirete või maksapuudulikkusega patsientidel, neerupuudulikkusega patsientidel ning patsientidel, kes saavad ravi disulfiraami või metronidasooliga või preparaatidega, mis sisaldavad alkoholi (nt ritonaviiri suukaudne lahus) või propüleenglükooli (vt ka Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Agenerase).

*Teavitage oma arsti sellest, kui teil on mõni ülalloetletud haigusseisunditest või te võtate mõnda ülalnimetatud ravimitest.*

#### **Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Agenerase:**

Agenerase't tuleb võtta iga päev. See ravim aitab teie haigust kontrolli all hoida, kuid ei ravi teid HIV-infektsioonist terveks. Teil võivad jätkuvalt tekkida muud infektsioonid ja muud HIV-infektsiooniga seotud haigused. Vajalik on regulaarne kontakt arstiga. Ärge lõpetage ravimi kasutamist enne, kui olete arstiga nõu pidanud.

Ei saa anda annustamissoovitusi väikese annuse ritonaviiri kasutamiseks (normaalselt kasutatakse kui toime tugevdajat koos Agenerase kapslitega) koos Agenerase suukaudse lahusega. Seega peaks seda kombinatsiooni vältima.

Agenerase'l võib olla koostoimeid teiste samaaegselt kasutatavate ravimitega, seepärast on tähtis, et te loeksite enne ravimi võtmist läbi osa „Kasutamine koos teiste ravimitega“.

Agenerase suukaudset lahust peab kasutama ettevaatusega, kui teil on häirunud maksa- või neerutalitlus või geneetiliselt väiksem alkoholi metaboliseerimise võime (nt asiaadid), kuna võivad tekkida propüleenglükooli sisaldusest tingitud kõrvaltoimed.

Samal põhjusel ei tohi te Agenerase suukaudse lahuse kasutamise ajal võtta disulfiraami või teisi ravimeid, mis vähendavad alkoholi metabolismi (nt metronidasool), või preparaate, mis sisaldavad alkoholi (nt ritonaviiri suukaudne lahus) või propüleenglükooli (vt ka Ärge kasutage Agenerase't).

Arst võib jälgida teid Agenerase suukaudse lahuse propüleenglükooli sisaldusest tingitud võimalike kõrvaltoimete suhtes, eriti kui te põete neeru- või maksahaigust. Vajalikuks võib osutuda ka Agenerase suukaudse lahuse vahetamine mõne muu ravimi vastu.

Te peate Agenerase suukaudse lahuse kasutamise lõpetama **niipea**, kui olete võimeline neelama Agenerase kapsleid.

Informeerige oma arsti kõigist teil esinevatest või varem esinenud haigustest ja seisunditest.

- Agenerase'i suukaudset lahust ei tohi kasutada, kui teil esineb mõni maksahaigus.
- Informeerige oma arsti, kui teil on varem esinenud mõni maksahaigus. Kroonilise B- või C-hepatiidi retroviirusevastast ravi saavad patsiendid on rohkem ohustatud rasketest ja potentsiaalselt surmaga lõppevatest maksa kõrvaltoimetest ja võivad maksafunktsiooni kontrollimiseks vajada vereanalüüsi tegemist.
- Proteaasi inhibiitoreid kasutavatel hemofiiliaga patsientidel on kirjeldatud verejooksude sagenemist. Verejooksu kontrolliks võite vajada faktor VIII manustamist.
- Keha rasva ümberjaotumist, kuhjumist või kadu võib esineda kombineeritud retroviirusevastast ravi saavatel patsientidel. Võtke ühendust oma arstiga, kui märkate muutusi keha rasva jaotumise osas.
- Mõnedel kaugelarenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsientidel, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmned eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta. Kui täheldate endal mistahes põletikunähtusid, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti.
- Kui teil on muid probleeme terviseiga, arutage neid oma arstiga.

### Luuprobleemid

Mõnedel kombineeritud retroviirusevastast ravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusevastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immuunsupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiskasvused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, informeerige oma arsti.

Agenerase-ravi ei vähenda HIV-infektsiooni levikut sugulisel teel või vereülekande kaudu. Selle vältimiseks peate jätkuvalt tarvitama ettevaatusabinõusid.

### **Kasutamine koos teiste ravimitega:**

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. See on **väga tähtis**, kuna teatud tüüpi ravimite manustamine koos Agenerase'ga võib viia ravimite toime tugevnemise või nõrgenemiseni. See võib mõnikord põhjustada raskeid haigusseisundeid.

Teatud ravimeid **ei tohi kasutada** koos Agenerase'ga (lisainformatsiooni saamiseks vt „Ärge kasutage Agenerase't”).

Agenerase'l võib olla koostoimeid ka teatud teiste ravimitega. Järgmisi ravimeid tohib koos Agenerase'ga kasutada ainult arsti ettekirjutusel: anesteetikumid (nt lidokaiin), antibiootikumid (nt rifabutiin, klaritromütsiin, dapsoon ja erütromütsiin), seenevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool), malaariaravimid (nt halofantriin), krambiravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin ja fenobarbitaal), kaltsiumikanali blokaatorid (nt amlodipiin, diltiaseem, felodipiin, isradipiin, nikardipiin, nifedipiin, nimodipiin, nisoldipiin ja verapamiil), kolesteroolisisaldust langetavad ravimid (nt atorvastatiin, lovastatiin ja simvastatiin), erektsioonihäirete ravimid (nt sildenafil ja vardenafiil), mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (nt delavirdiin, efavirens ja nevirapiin), opioidid (nt metadoon), hormoonid nagu östrogeenid ja progestoogenid (nt hormonaalsed rasestumisvastased tabletid, „antibeebipillid”), mõned glükokortikoidid (nt flutikasoonpropionaat ja budesoniid), tritsüklilised antidepressandid (nt desipramiin ja nortriptüliin), rahustid (nt süstitav midasolaam), paroksetiin ja muud ravimid (nt klosapiin ja loratadiin).

Kui te kasutate Agenerase'ga samaaegselt teatud ravimeid, mis võivad põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, lidokaiin, tsüklosporiin, takroliimus, rapamütsiin, tritsüklilised antidepressandid ja varfariin), võib arst teha täiendavad vereanalüüsid, et vähendada võimalike probleemide ilmnemist.

Propüleenglükooli sisalduse tõttu suukaudses lahuses ei tohi te samaaegselt võtta disulfiraami ega teisi ravimeid, mis vähendavad alkoholi metabolismi (nt metronidasool), või preparaate, mis sisaldavad alkoholi (nt ritonaviiri suukaudne lahus) või propüleenglükooli (vt Ärge kasutage Agenerase't).

Kui te kasutate rasestumisvastaseid tablette (antibeebipille), on Agenerase-ravi ajal soovitatav alternatiivsete rasestumisvastaste meetodite (nt kondoomi) kasutamine. Agenerase ja rasestumisvastaste tablettide kooskasutamisel võib väheneda Agenerase ravitoime.

### **Agenerase võtmine koos toidu ja joogiga**

Agenerase suukaudset lahust võib võtta koos toiduga või ilma.

### **Rasedus ja imetamine**

Informeerige oma arsti sellest, kui te olete rase või planeerite rasedust. Agenerase ohutus raseduse ajal ei ole kindlaks tehtud. Enne ravimi kasutamist pidage nõu arsti või apteekriga.

Agenerase-ravi ajal ei soovitata last rinnaga toita. Vältimaks HIV ülekandumist lapsele, ei soovitata HIV-infektsiooniga naistel oma lapsi rinnaga toita.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine:**

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kui Agenerase põhjustab peeringlust, siis ärge töötage masinate või mehhanismidega.

**Oluline teave mõningate Agenerase suukaudse lahuse koostisainete suhtes:**

Suukaudne lahus sisaldab propüleenglükooli, mis võib suurtes annustes põhjustada kõrvaltoimeid. Propüleenglükool võib põhjustada selliseid kõrvaltoimeid nagu krampid, stuupor, kiire südametegevus ja punaste vereliblede lagunemine (vt ka Ärge kasutage Agenerase't, Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Agenerase).

See ravimpreparaat sisaldab 4 mg/ml naatriumit. Sellega peavad arvestama patsiendid, kes on piiratud naatriumisaldusega dieedil.

See ravimpreparaat sisaldab ka 1 mg/ml kaaliumit. Sellega peavad arvestama patsiendid, kellel esineb neerutalitluse häireid või kes on piiratud kaaliumisisaldusega dieedil.

Kuna Agenerase suukaudne lahus sisaldab vitamiini E, ei tohi täiendavalt võtta vitamiin E preparaate.

### 3. KUIDAS AGENERASE'T KASUTADA

Võtke Agenerase't alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti või apteekriga. Agenerase't võib võtta söögi ajal või söögiaegadest sõltumatult.

Kui te võtate seedehäire tõttu antatsiidi või kasutate antatsiidi sisaldavat ravimit (nt didanosiini), peab seda võtma rohkem kui tund enne või pärast Agenerase't, vastasel korral võib väheneda Agenerase toime.

- *4-aastased ja vanemad patsiendid, kes ei ole võimelised kapsleid neelama:* arst arvutab annuse kehakaalu järgi. Agenerase suukaudse lahuse tavaline annus on 17 mg (1,1 ml)/kg kehakaalu kohta kolm korda päevas. Te ei tohi võtta üle 2800 mg päevas.

Mõningatel juhtudel võib arst Agenerase annust kohandada, kui Agenerase'ga samaaegselt kasutatakse teisi ravimeid.

Agenerase-ravist maksimaalse kasu saamiseks on väga tähtis võtta iga päev sisse arsti poolt määratud **täisannus**.

Ravimiga on kaasas 20 ml mõõtekork, mis aitab mõõta suukaudse lahuse õiget kogust.

**Kui te võtate Agenerase't rohkem kui ette nähtud:**

Kui te olete võtnud määratust rohkem Agenerase't, võtke otsekohe ühendust oma arsti või apteekriga.

**Kui te unustate Agenerase't võtta:**

Kui te unustate Agenerase annuse võtmata, tehke seda niipea kui meelde tuleb ja seejärel jätkake nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

**Kui te lõpetate Agenerase võtmise**

Agenerase võtmist **ei tohi** lõpetada ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### 4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Agenerase põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. HIV-infektsiooni ravimisel ei ole alati võimalik öelda, kas kõrvaltoime on tingitud Agenerase'st,

teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest või HIV-infektsioonist. Seetõttu on väga tähtis, et te informeeriksite arsti kõigist oma tervisliku seisundi muutustest.

#### **Väga sageli esinevad kõrvaltoimed** (üle 10 juhu 100 ravitud patsiendi kohta)

- Peavalu, väsimus
- Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhupuhitus
- Nahalööbed (punetavad, ümbritsevast nahapinnast kõrgemad või sügelevad) – mõnikord võib nahalööve olla tõsine ja te peate ravimi võtmise lõpetama.
- Kolesterooli (teatud tüüpi vererasva) taseme tõus veres. Arst kontrollib teie vererasvade taset enne Agenerase-ravi alustamist ja ravi ajal.

#### **Sageli esinevad kõrvaltoimed** (1...10 juhtu 100 ravitud patsiendi kohta)

- Triglütseriidide (teatud tüüpi vererasvad) sisalduse suurenemine, keha kuju muutused rasva ümberjaotumise tõttu
- Meeleolu muutused, depressioon, unehäired, isutus
- Huulte ja suu surisemine või tuimus, kontrollimatud liigutused
- Kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus või mao ülihappesus, vedel iste
- Maksaensüümide (transaminaaside) aktiivsuse suurenemine, kõhunäärmeensüümi amülaasi aktiivsuse suurenemine

#### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (alla 1 juhu 100 ravitud patsiendi kohta)

- Veresuhkru taseme tõus. Arst kontrollib teie veresuhkru taset enne Agenerase-ravi alustamist ja ravi ajal.
- Bilirubiinisalduse suurenemine veres
- Näo, huulte ja keele turse (angioödeem)

#### **Harva esinevad kõrvaltoimed** (1 juht 1000 ravitud patsiendi kohta)

- Tõsine või eluohtlik nahareaktsioon (Stevens-Johnsoni sündroom)

#### **Muud võimalikud kõrvaltoimed**

Proteaasi inhibiitoreid kasutataval A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on sagedamini kirjeldatud verejookse. Sellisel juhul tuleb otsekohe arsti poole pöörduda.

Kirjeldatud on lihasvalu, lihaste hellust või nõrkust, eriti kui retroviirusevastane ravi sisaldab proteaasi inhibiitoreid ja nukleosiidide analooge. Harva on need lihaskahjustused olnud tõsised (rabdomüolüüs).

Kombineeritud retroviirusevastane ravi võib põhjustada keha kuju muutusi rasvkoe ümberjaotumise tõttu. See võib hõlmata rasvkoe vähenemist jalgade, käte ja näo piirkonnas, rasva kogunemist kõhupiirkonnas ja siseelundites, rindade suurenemist ja rasvaladestusi kaela tagaküljel ("härja turi"). Praeguseks ajaks ei ole nende muutuste põhjused ja pikaajalised tagajärjed teada. Kombineeritud retroviirusevastane ravi võib põhjustada ka piimhappe ja suhkru taseme tõusu veres, hüperlipideemiat (rasvade rohkus veres) ja insuliiniresistentsust.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

## **5. KUIDAS AGENERASE'T SÄILITADA**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Ärge kasutage Agenerase't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil. Agenerase suukaudset lahust võib kasutada 15 päeva jooksul pärast pudeli esimest avamist.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. LISAINFO

### Mida Agenerase sisaldab:

Toimeaine on amprenaviir.

Lahus sisaldab 15 mg/ml amprenaviiri.

Abiained on: propüleenglükool, makrogool 400 (polüetüleenglükool 400), d-alfatokoferüül-polüetüleenglükool 1000 suksinaat (TPGS), atsesulfaamkaalium, sahhariinnaatrium, naatriumkloriid, kunstlik viinamarja närimiskummi maitselisand, naturaalne piparmündi maitselisand, mentool, veevaba sidrunhape, naatriumtsitraatdihüdraat, puhastatud vesi.

### Kuidas Agenerase välja näeb ja pakendi sisu

Agenerase suukaudne lahus on plastikpudelites, mis sisaldavad 240 ml suukaudset lahust. Lahus on läbipaistev, kahvatukollast kuni kollast värvi, viinamarja, närimiskummi ja piparmündi maitsega.

### Müügiloo hoidja ja tootja

#### Tootja

Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG  
Industriestrasse 32-36  
23843 Bad Oldesloe  
Saksamaa

#### Müügiloo hoidja

Glaxo Group Ltd  
Glaxo Wellcome House  
Berkeley Avenue  
Greenford  
Middlesex UB6 ONN  
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Česká republika**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Infoleht on viimati kooskõlastatud**

Ravimil on müügiluba lõppenud