

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Agenerase 50 mg, capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 50 mg d'amprénavir.

Excipients :
d-sorbitol (E420)

Pour une liste exhaustive des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Oblongues, opaques, de couleur blanc-cassé à crème, et imprimées « GX CCI ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Agenerase est indiqué, en association à d'autres antirétroviraux, dans le traitement des patients adultes et des enfants âgés de plus de 4 ans infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement avec inhibiteur de protéase (IP). En règle générale, les capsules d'Agenerase devraient être administrées en association à de faibles doses de ritonavir, ce qui permet d'améliorer la pharmacocinétique de l'amprénavir (voir rubriques 4.2 et 4.5). Le choix d'un traitement par amprénavir devrait prendre en compte les résultats des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs (voir rubrique 5.1).

Le bénéfice d'Agenerase boosté par le ritonavir n'a pas été démontré chez les patients non préalablement traités par inhibiteurs de protéase (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Les patients devront être informés de l'importance de se conformer à la posologie recommandée.

Agenerase est administré par voie orale et peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Agenerase est également disponible sous forme de solution buvable pour les enfants ou les adultes ne pouvant pas avaler les capsules. La solution buvable d'amprénavir a une biodisponibilité inférieure de 14 % à celle des capsules molles. De ce fait, les posologies d'Agenerase capsules molles et solution buvable ne sont pas transposables au mg équivalent (voir rubrique 5.2).

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus (poids corporel > 50 kg) : la posologie recommandée pour Agenerase capsules molles est de 600 mg deux fois par jour en association à 100 mg de ritonavir deux fois par jour, en association à d'autres antirétroviraux.

Si Agenerase capsules molles est administré sans ritonavir, les posologies d'Agenerase devront être augmentées (1200 mg deux fois par jour).

Enfants (4 à 12 ans) et patients pesant moins de 50 kg : la posologie recommandée d'Agenerase capsules molles est de 20 mg/kg de poids corporel deux fois par jour, sans excéder la dose maximale de 2400 mg par jour, en association à d'autres antirétroviraux (voir rubrique 5.1).

A ce jour, la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance d'Agenerase en association à de faibles doses de ritonavir ou d'autres inhibiteurs de protéase n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, de telles associations doivent être évitées chez les enfants.

Enfants de moins de 4 ans : Agenerase n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 4 ans en raison d'un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés : la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'amprénavir n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale : aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique : l'amprénavir est métabolisé principalement au niveau du foie. Les capsules d'Agenerase devront être administrées avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique. L'efficacité clinique et la tolérance d'Agenerase n'ont pas été établies dans ce groupe de patients. Des données de pharmacocinétique sur l'utilisation des capsules d'Agenerase sans l'effet boosteur du ritonavir sont disponibles pour les patients ayant une insuffisance hépatique. Sur la base des données de pharmacocinétique, la posologie d'Agenerase capsules molles doit être réduite à 450 mg deux fois par jour chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique modérée, et à 300 mg deux fois par jour chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique sévère. Aucune recommandation posologique ne peut être faite chez les enfants insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

L'utilisation de l'amprénavir associé au ritonavir n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Aucune recommandation posologique ne peut être faite concernant cette association. La co-administration de ces deux médicaments se fera avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée ; elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Agenerase ne doit pas être co-administré avec les médicaments substrats du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et qui ont un index thérapeutique étroit. Ce type d'association peut entraîner une inhibition compétitive du métabolisme de ces médicaments, et induire un risque d'effets indésirables graves ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, tels qu'une arythmie cardiaque (ex : amiodarone, bépridil, quinidine, terféndine, astémizole, cisapride, pimozide), une dépression respiratoire et/ou une sédation prolongée (ex : triazolam et midazolam administrés par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5)) ou une vasoconstriction spasmodique périphérique ou une ischémie et une ischémie des autres tissus, incluant une ischémie cérébrale ou du myocarde (ex : dérivés de l'ergot de seigle).

L'administration d'Agenerase associé au ritonavir est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

L'administration concomitante de rifampicine avec Agenerase associé à de faibles doses de ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

Agenerase associé au ritonavir ne doit pas être co-administré avec des médicaments ayant un index thérapeutique étroit qui sont dépendants du métabolisme du CYP2D6, tels que la flécainide et la propafénone (voir rubrique 4.5).

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées au cours d'un traitement par amprénavir, en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'activité clinique de l'amprénavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent être informés qu'Agenerase, comme les autres traitements antirétroviraux actuels, n'élimine pas le VIH. L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible. La prévention du risque de transmission par voie sexuelle ou par voie sanguine du VIH par les traitements antirétroviraux disponibles, y compris par Agenerase, n'a pas été démontrée. Les précautions appropriées doivent être maintenues.

Sur la base des données de pharmacodynamie actuelles, l'amprénavir doit être utilisé en association à au moins deux autres antirétroviraux. Si l'amprénavir est utilisé en monothérapie, des souches virales résistantes apparaissent rapidement (voir rubrique 5.1).

En règle générale, les capsules d'Agenerase devraient être administrées en association à de faibles doses de ritonavir et à d'autres antirétroviraux (voir rubrique 4.2).

Atteinte hépatique : La tolérance et l'efficacité de l'amprénavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Les capsules d'Agenerase sont contre-indiquées lorsqu'elles sont administrées en association au ritonavir chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Les patients ayant des troubles pré-existants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante d'Agenerase/ritonavir et de fluticasone, ou d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4, n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne (voir rubrique 4.5).

Le métabolisme de la simvastatine et de la lovastatine, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase étant fortement dépendant du cytochrome CYP3A4, l'administration concomitante d'Agenerase et de simvastatine ou de lovastatine n'est pas recommandée en raison du risque accru de myopathie voire de rhabdomyolyse. La prudence est également recommandée lorsque Agenerase est administré avec l'atorvastatine, cette dernière étant métabolisée à moindre degré par le cytochrome CYP3A4. Dans ce cas, une diminution de la dose d'atorvastatine doit être envisagée. Si un traitement par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine sont recommandées (voir rubrique 4.5).

La surveillance des concentrations est possible pour certaines substances pouvant induire des effets indésirables graves ou mettant en jeu le pronostic vital du patient, telles que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, les anti-dépresseurs tricycliques et la warfarine (contrôle de l'INR -

International Normalised Ratio-) ; ceci devrait réduire le risque potentiel de survenue de problèmes de tolérance lors de leur association avec Agenerase.

L'utilisation concomitante d'Agenerase avec l'halofantrine ou la lidocaïne (par voie systémique) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Les anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) doivent être utilisés avec précaution. Agenerase peut être moins efficace en raison de la baisse des concentrations plasmatiques d'amprénavir chez les patients prenant ces médicaments simultanément (voir rubrique 4.5).

La surveillance des concentrations thérapeutiques des médicaments immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus, rapamycine) est recommandée quand ils sont co-administrés avec Agenerase (voir rubrique 4.5).

La prudence est conseillée en cas d'utilisation concomitante d'Agenerase et d'inhibiteurs de la PDE5 (le sildénafil et le vardénafil par exemple) (voir rubrique 4.5).

La prudence est conseillée en cas d'utilisation concomitante d'Agenerase et de la delavirdine (voir rubrique 4.5).

Une réduction de la dose de rifabutine d'au moins 50 % est recommandée lorsqu'elle est administrée avec Agenerase. Lorsque le ritonavir est co-administré une réduction supplémentaire de dose peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être modifiée du fait de possibles interactions métaboliques avec l'amprénavir. Cependant, les données disponibles sont insuffisantes pour prévoir la nature de ces interactions. Il est par conséquent recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à d'autres méthodes efficaces de contraception (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante d'amprénavir et de méthadone a entraîné une diminution des concentrations de méthadone. Par conséquent, les patients recevant conjointement de la méthadone et de l'amprénavir devront être surveillés afin de détecter un éventuel syndrome de manque aux opiacés, en particulier si de faibles doses de ritonavir leur sont également administrées. Aucune recommandation d'adaptation posologique ne peut actuellement être faite pour l'amprénavir en cas de co-administration avec la méthadone.

Agenerase capsules molles contient de la vitamine E (36 UI par capsule de 50 mg). Un apport supplémentaire en vitamine E n'est donc pas recommandé.

Les capsules d'Agenerase contiennent également du sorbitol (E420). Les patients ayant une intolérance héréditaire au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

En raison du risque potentiel de toxicité lié à la quantité importante de propylèneglycol dans la solution buvable d'Agenerase, cette dernière est contre-indiquée chez les enfants de moins de 4 ans, et devrait être utilisée avec précaution chez certaines autres populations de patients. Le médecin doit se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'Agenerase solution buvable pour des informations complètes lors de la prescription.

Eruptions / réactions cutanées

La plupart des patients ayant une éruption cutanée d'intensité légère ou modérée peuvent poursuivre leur traitement par Agenerase.

Un traitement antihistaminique approprié (ex : dichlorhydrate de cétirizine) peut diminuer l'intensité du prurit et accélérer la résolution de l'éruption cutanée.

Le traitement par Agenerase devra être arrêté définitivement si l'éruption cutanée est associée à des symptômes systémiques, allergiques ou à une atteinte muqueuse (voir rubrique 4.8).

Hyperglycémie

L'apparition de diabète sucré, d'hyperglycémie ou une aggravation de diabète pré-existant ont été rapportées chez des patients traités par des antirétroviraux comprenant des inhibiteurs de protéase. Chez certains de ces patients, les cas d'hyperglycémie ont été sévères et également associés dans quelques cas à une acidocétose. Beaucoup de ces patients présentaient un tableau médical complexe ayant nécessité, dans certains cas, un traitement comprenant des médicaments ayant pu être associés à la survenue de diabète sucré ou d'hyperglycémie. La glycémie doit être contrôlée avant de débiter le traitement par Agenerase, puis à intervalles réguliers tout au long du traitement.

Lipodystrophie

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase (IP) d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associés. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses.

Augmentation des lipides

Le traitement par amprénavir a entraîné des augmentations des concentrations en triglycérides et en cholestérol. Le dosage des triglycérides et du cholestérol doit être effectué avant de débiter le traitement par Agenerase, puis à intervalles réguliers tout au long du traitement (voir rubrique 4.8). Les troubles lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée.

Patients hémophiles

Une augmentation des saignements, incluant l'apparition spontanée d'hématomes et d'hémarthroses, ont été rapportées chez des patients hémophiles de type A et B traités par inhibiteurs de protéase. Chez certains patients, ceci a nécessité l'administration de Facteur VIII supplémentaire. Dans plus de la moitié des cas rapportés, le traitement par inhibiteurs de protéase a été poursuivi ou réintroduit en cas d'arrêt. Une relation de cause à effet a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Les patients hémophiles devront donc être informés de la possibilité d'augmentation des saignements.

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il

est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Des études d'interaction ont été conduites avec l'amprénavir utilisé comme seul inhibiteur de protéase. En cas de co-administration d'amprénavir et de ritonavir, le profil métabolique d'interaction médicamenteuse du ritonavir peut prédominer, le ritonavir étant un inhibiteur plus puissant du cytochrome CYP3A4. Le ritonavir exerce également une activité inhibitrice sur le cytochrome CYP2D6 et inductrice sur les cytochromes CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 ainsi que sur la glucuronosyl transférase. L'ensemble des Résumés des Caractéristiques du Produit doivent par conséquent être consultés préalablement à toute initiation de traitement par Agenerase et ritonavir.

L'amprénavir et le ritonavir sont principalement métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome CYP3A4. Par conséquent, les médicaments qui utilisent cette même voie métabolique ou qui modifient l'activité du cytochrome CYP3A4 peuvent entraîner des modifications des paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir. De la même façon, l'amprénavir et le ritonavir peuvent également modifier les paramètres pharmacocinétiques d'autres médicaments qui suivent cette voie métabolique.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

Substrats du CYP3A4 à index thérapeutique étroit

Agenerase ne doit pas être administré simultanément avec des médicaments à index thérapeutique étroit contenant des principes actifs substrats du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). La co-administration peut entraîner une inhibition compétitive du métabolisme de ces principes actifs, induisant ainsi une augmentation de leur concentration plasmatique et entraînant des effets indésirables graves et/ou menaçant le pronostic vital comme des arythmies cardiaques (ex : amiodarone, astémizole, bépridil, cisapride, pimozide, quinidine, terfénadine) ou des vasospasmes périphériques ou des ischémies (ex : ergotamine, dihydroergotamine).

Substrats du CYP2D6 à index thérapeutique étroit

Agenerase et le ritonavir ne doivent pas être co-administrés avec des médicaments contenant des principes actifs fortement métabolisés par le CYP2D6 et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des effets indésirables graves et/ou menaçant le pronostic vital. Ces substances actives incluent la flécainide et la propafénone.

Rifampicine

La rifampicine est un inducteur puissant du CYP3A4. Il a été montré qu'elle est responsable d'une diminution de 82% de l'ASC (Aire Sous la Courbe) de l'amprénavir, ce qui peut conduire à un échec virologique et au développement de résistances. Lors de tentatives d'augmentation de la dose d'autres inhibiteurs de protéase associés au ritonavir visant à compenser cette diminution de l'ASC de l'amprénavir, une fréquence élevée d'altérations de la fonction hépatique a été observée. L'administration concomitante de rifampicine et d'Agenerase associé à de faibles doses de ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

L'administration concomitante d'amprénavir et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une diminution du taux sérique de l'amprénavir, en raison de l'effet inducteur du millepertuis sur les enzymes intervenant dans le métabolisme des médicaments. Par conséquent, les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisées en association avec Agenerase. Chez les patients prenant déjà du millepertuis, les taux d'amprénavir et si possible la charge virale doivent être vérifiés, et le traitement par millepertuis arrêté. Il est possible que les taux d'amprénavir augmentent à l'arrêt du millepertuis. Un ajustement posologique de l'amprénavir pourra alors être nécessaire. L'effet inducteur peut persister au minimum deux semaines après l'arrêt du millepertuis.

- Autres combinaisons

A noter que les données ci-dessous concernant les interactions avec l'amprénavir ont été obtenues chez l'adulte.

Traitements antirétroviraux

➤ *Inhibiteurs de protéase (IP) :*

Indinavir : L'ASC, les $C_{\min}$ et $C_{\max}$ de l'indinavir, en association à l'amprénavir, sont diminuées respectivement de 38 %, 27 % et 22 %. La signification clinique de ces modifications n'est pas connue. L'ASC, les $C_{\min}$ et $C_{\max}$ de l'amprénavir sont augmentées respectivement de 33 %, 25 % et 18 %. Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration.

Saquinavir : L'ASC et la $C_{\min}$ du saquinavir, en association à l'amprénavir, sont diminuées respectivement de 19 % et 48 % alors que la $C_{\max}$ du saquinavir est augmentée de 21 %. La signification clinique de ces modifications n'est pas connue. L'ASC, les $C_{\min}$ et $C_{\max}$ de l'amprénavir sont diminuées respectivement de 32 %, 14 % et 37 %.
Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration.

Nelfinavir : L'ASC, les $C_{\min}$ et $C_{\max}$ du nelfinavir, en association à l'amprénavir, sont augmentées respectivement de 15 %, 14 % et 12 %. La $C_{\max}$ de l'amprénavir est diminuée de 14 % alors que l'ASC et la $C_{\min}$ sont augmentées respectivement de 9 % et 189 %.
Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration (voir également éfavirenz ci-après).

Ritonavir : L'AUC, et la $C_{\min}$ d'amprénavir sont augmentées respectivement de 64 % et 508 % et la $C_{\max}$ diminuée de 30 % lorsque le ritonavir (100 mg deux fois par jour) est co-administré avec les capsules d'amprénavir (600 mg deux fois par jour) par rapport aux valeurs obtenues après administration de 1200 mg d'amprénavir en capsules deux fois par jour. Le schéma posologique suivant : 600 mg d'amprénavir deux fois par jour et 100 mg de ritonavir deux fois par jour, a été utilisé dans les essais cliniques, ce qui a permis de confirmer la tolérance et l'efficacité de cette posologie.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra) : dans une étude clinique de pharmacocinétique en ouvert, chez des sujets non à jeun, l'ASC, la $C_{\max}$ et la $C_{\min}$ du lopinavir ont été diminuées de respectivement 38 %, 28 % et 52 % lorsque l'amprénavir (750 mg deux fois par jour) a été associé au Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir deux fois par jour). Dans cette même étude, l'ASC, la $C_{\max}$ et la $C_{\min}$ de l'amprénavir ont été augmentées de respectivement 72 %, 12 % et 483 % lorsque Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir deux fois par jour) a été co-administré à l'amprénavir (750 mg deux fois par jour) par rapport aux valeurs observées après administration de la posologie standard d'amprénavir (1200 mg deux fois par jour).

Les valeurs plasmatiques de la $C_{\min}$ de l'amprénavir obtenues après administration de l'association d'amprénavir (600 mg deux fois par jour) et de Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir deux fois par jour) sont environ 40 à 50 % inférieures à celles obtenues lorsque l'amprénavir (600 mg deux fois par jour) est associé au ritonavir (100 mg deux fois par jour).

L'adjonction de doses supplémentaires de ritonavir à l'association amprénavir et Kaletra augmente la $C_{\min}$ du lopinavir, mais pas celle de l'amprénavir.

Aucune recommandation posologique ne peut être faite en cas de co-administration d'amprénavir et de Kaletra. Une surveillance étroite est recommandée, car l'efficacité et la tolérance de cette association ne sont pas connues.

➤ ***Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) :***

Zidovudine : L'ASC et la $C_{\max}$ de la zidovudine, en association à l'amprénavir, sont augmentées respectivement de 31 % et 40 %. L'ASC et la $C_{\max}$ de l'amprénavir sont inchangées. Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration.

Lamivudine : L'ASC et la $C_{\max}$ de la lamivudine et de l'amprénavir sont inchangées en cas de co-administration. Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration.

Abacavir : L'ASC, les $C_{\min}$ et $C_{\max}$ de l'abacavir sont inchangées lorsqu'il est associé à l'amprénavir. L'ASC, les $C_{\min}$ et $C_{\max}$ de l'amprénavir sont augmentées respectivement de 29 %, 27 % et 47 %. Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration.

Didanosine : Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée après co-administration d'Agénérase et didanosine. Cependant, en raison de la présence d'un anti-acide dans sa composition, il est recommandé que la didanosine soit administrée à au moins une heure d'intervalle de l'Agénérase (cf. ci-après « anti-acides »).

➤ ***Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI) :***

Efavirenz : Une diminution d'environ 40 % des $C_{\max}$, ASC et $C_{\min}$ de l'amprénavir a été observée lorsque l'efavirenz est associé à l'amprénavir chez l'adulte. Lorsque l'amprénavir est associé au ritonavir, l'effet de l'efavirenz est compensé par l'effet pharmacocinétique « booster » du ritonavir. Par conséquent, si l'efavirenz est co-administré avec l'amprénavir (600 mg deux fois par jour) et le ritonavir (100 mg deux fois par jour), aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

De plus, en cas de co-administration d'efavirenz avec l'amprénavir et le nelfinavir, aucun ajustement posologique de ces trois médicaments n'est nécessaire.

La co-administration d'efavirenz avec l'amprénavir et le saquinavir n'est pas recommandée, l'exposition systémique aux deux inhibiteurs de protéase pouvant être diminuée.

Aucune recommandation posologique ne peut être faite en cas de co-administration d'amprénavir avec un autre inhibiteur de protéase et l'efavirenz chez les enfants. Ce type d'association doit être évité chez les patients insuffisants hépatiques.

Névirapine : Compte tenu de son effet connu sur d'autres inhibiteurs de protéase et des données disponibles limitées, la névirapine pourrait diminuer la concentration sérique de l'amprénavir.

Délavirdine : Quand l'amprénavir est associé à la délavirdine, l'ASC, les $C_{\max}$ et $C_{\min}$ de la délavirdine sont diminués de respectivement 61 %, 47 % et 88 %. L'ASC, les $C_{\max}$ et $C_{\min}$ de l'amprénavir sont augmentés respectivement de 130 %, 40 % et 125 %.

Aucune recommandation posologique ne peut être faite en cas de co-administration d'amprénavir et de délavirdine. Des précautions sont à prendre si ces médicaments sont utilisés de manière concomitante, car la délavirdine peut être moins efficace en raison d'une diminution des concentrations plasmatiques à un niveau potentiellement sous-thérapeutique.

Aucune recommandation posologique ne peut être faite en cas de co-administration de l'association amprénavir - faibles doses de ritonavir avec la délavirdine. L'utilisation concomitante de ces médicaments devra se faire avec prudence et être accompagnée d'un contrôle clinique et virologique attentif, l'effet de l'association de l'amprénavir-ritonavir sur la délavirdine étant difficilement prévisible.

Antibiotiques / antifongiques :

Rifabutine : La co-administration de l'amprénavir avec la rifabutine augmente de 193 % l'ASC de la rifabutine, majorant les effets indésirables liés à la rifabutine. L'augmentation de la concentration plasmatique de la rifabutine résulte probablement de l'inhibition par l'amprénavir du métabolisme de la rifabutine par le cytochrome CYP3A4. Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible, si la co-

administration avec Agenerase s'avère cliniquement nécessaire, il est conseillé de diminuer la posologie recommandée de rifabutine d'au moins 50 %. La co-administration de ritonavir peut majorer l'augmentation des concentrations de la rifabutine.

Clarithromycine : L'ASC et la $C_{\min}$ de la clarithromycine sont inchangées et la $C_{\max}$ diminuée de 10 % lorsqu'elle est associée à l'amprénavir. Les ASC, $C_{\min}$ et $C_{\max}$ de l'amprénavir sont augmentées respectivement de 18 %, 39 % et 15 %. Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration. La co-administration de ritonavir peut majorer l'augmentation des concentrations de la clarithromycine.

Erythromycine : Aucune étude pharmacocinétique d'Agenerase associé à l'érythromycine n'a été réalisée. Cependant, les taux plasmatiques de ces deux médicaments peuvent être augmentés en cas de co-administration.

Kétoconazole / Itraconazole : L'ASC et la $C_{\max}$ du kétoconazole sont augmentées respectivement de 44 % et 19 % lorsqu'il est associé à l'amprénavir seul. L'ASC et la $C_{\max}$ de l'amprénavir ont respectivement augmenté de 31 % et diminué de 16 %. Il est attendu que les concentrations d'itraconazole augmentent de la même façon que celles du kétoconazole. Aucun ajustement posologique de ces médicaments n'est nécessaire lorsque le kétoconazole ou l'itraconazole est administré en association à l'amprénavir seul. Par comparaison aux concentrations observées lors de l'administration de 200 mg de kétoconazole seul une fois par jour, la co-administration fosamprénavir (700 mg) / ritonavir (100 mg) deux fois par jour avec le kétoconazole (200 mg) une fois par jour a augmenté la $C_{\max}$ plasmatique du kétoconazole de 25 % et l'ASC (0- τ) de 2,69 fois. La $C_{\max}$, l'ASC et la $C_{\min}$ de l'amprénavir étaient inchangées. Il n'est pas recommandé d'associer des doses élevées (> 200 mg/jour) de kétoconazole ou d'itraconazole avec Agenerase / ritonavir.

Autres interactions possibles

D'autres médicaments listés ci-dessous (substrats, inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome CYP3A4) peuvent entraîner des interactions lorsqu'ils sont co-administrés avec Agenerase. La signification clinique de ces interactions potentielles n'est pas connue et n'a pas été étudiée. Une surveillance de la tolérance de ces médicaments devra donc être réalisée lorsqu'ils sont utilisés en association avec Agenerase.

Anti-acides : compte tenu des données disponibles avec les autres inhibiteurs de protéase, il est conseillé de ne pas prendre simultanément d'antiacide avec Agenerase, en raison du risque de diminution de son absorption. Il est recommandé de prendre les antiacides à distance d'Agenerase (au moins une heure).

Anticonvulsivants : l'administration concomitante d'amprénavir et de principes actifs anticonvulsivants connus comme étant des inducteurs enzymatiques (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'amprénavir. Ces combinaisons doivent être utilisées avec précaution et une surveillance des concentrations thérapeutiques est recommandée (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs calciques : l'amprénavir peut augmenter les concentrations sériques des inhibiteurs calciques tels l'amlodipine, le diltiazem, la félodipine, l'isradipine, la nicardipine, la nifédipine, la nimodipine, la nisoldipine et le vérapamil, ce qui peut induire une augmentation de leur activité et de leur toxicité.

Produits utilisés dans les troubles de l'érection : compte tenu des données disponibles avec les autres inhibiteurs de protéase, une attention particulière devra être portée en cas de prescription d'inhibiteurs de la PDE5 (le sildénafil et le vardénafil par exemple) chez les patients traités par Agenerase. L'administration concomitante avec l'Agenerase peut considérablement augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la PDE5, avec un risque d'effets secondaires, incluant hypotension, troubles visuels et priapisme (voir rubrique 4.4).

Propionate de fluticasone (interaction avec le ritonavir) : dans une étude clinique conduite chez des sujets sains au cours de laquelle le ritonavir sous forme de capsules a été administré à la posologie de 100 mg deux fois par jour en association avec 50 µg de propionate de fluticasone par voie nasale (4 fois par jour) pendant sept jours, les taux plasmatiques de propionate de fluticasone ont augmenté significativement, alors que les concentrations de cortisol endogène ont diminué d'environ 86 % (intervalle de confiance à 90 % : 82 à 89 %). Des effets plus importants sont attendus lorsque le propionate de fluticasone est inhalé. Des effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés chez des patients recevant le ritonavir associé au propionate de fluticasone inhalé ou administré par voie nasale ; ces effets pourraient également survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP450 3A comme le budésonide.

Par conséquent, l'administration concomitante d'Agénérase/ritonavir et de ces glucocorticoïdes n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (voir rubrique 4.4). Dans ce cas, une réduction des doses de glucocorticoïdes ou le passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple, la béclo méthasone) devra être envisagé et s'accompagner d'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques. De plus, lors de l'arrêt des glucocorticoïdes, la diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue. Les effets d'une exposition systémique élevée à la fluticasone sur les taux plasmatiques de ritonavir ne sont pas encore connus.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase dont le métabolisme est hautement dépendant du cytochrome CYP3A4, comme la lovastatine et la simvastatine, peuvent atteindre des concentrations plasmatiques fortement augmentées en cas de co-administration avec Agénérase. Comme les augmentations des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent provoquer des myopathies voire des rhabdomyolyses, l'association de ces médicaments avec Agénérase n'est pas recommandée. Le métabolisme de l'atorvastatine est moins dépendant du cytochrome CYP3A4. En cas d'administration avec Agénérase, les doses les plus faibles possibles d'atorvastatine doivent être administrées. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine n'est pas dépendant du cytochrome CYP3A4, et des interactions médicamenteuses ne sont pas attendues avec les inhibiteurs de protéase. Si un traitement avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine est recommandée.

Immunosuppresseurs : une surveillance fréquente des concentrations thérapeutiques des immunosuppresseurs est recommandée jusqu'à leur stabilisation, les concentrations plasmatiques de cyclosporine, de rapamycine et de tacrolimus pouvant être augmentées lorsque ceux-ci sont co-administrés avec l'amprénavir (voir rubrique 4.4).

Midazolam : le midazolam est très largement métabolisé par l'enzyme CYP3A4. La co-administration avec Agénérase, avec ou sans ritonavir, peut entraîner une augmentation importante de la concentration de cette benzodiazépine. Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée sur la co-administration d'Agénérase avec les benzodiazépines. D'après les données obtenues avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, des concentrations plasmatiques de midazolam significativement plus élevées sont attendues lorsque le midazolam est administré par voie orale. En conséquence, Agénérase ne doit pas être co-administré avec le midazolam administré par voie orale (voir rubrique 4.3), tandis que des précautions doivent être prises en cas de co-administration d'Agénérase avec le midazolam par voie parentérale. Les données sur l'utilisation concomitante du midazolam administré par voie parentérale avec d'autres inhibiteurs de protéase semblent indiquer une possible augmentation des taux plasmatiques de midazolam, de 3 à 4 fois leur valeur. Si Agénérase, avec ou sans ritonavir, est co-administré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs (USI) ou dans une structure similaire afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.

Méthadone et dérivés opiacés : l'administration concomitante de méthadone et d'amprénavir a entraîné une diminution de la $C_{\max}$ et de l'ASC de l'énantiomère actif de la méthadone (énantiomère R) de respectivement 25 % et 13 %, ainsi qu'une diminution de la $C_{\max}$, de l'ASC et de la $C_{\min}$ de l'énantiomère inactif de la méthadone (énantiomère S) de respectivement 48 %, 40 % et 23 %. Les patients recevant conjointement de la méthadone et de l'amprénavir devront être surveillés afin de détecter un éventuel syndrome de manque aux opiacés, en particulier si de faibles doses de ritonavir leur sont également administrées.

L'administration concomitante de méthadone et d'amprénavir a entraîné une diminution de l'ASC, de la $C_{\max}$ et de la $C_{\min}$ sériques de l'amprénavir de respectivement 30 %, 27 % et 25 % par rapport aux valeurs décrites dans un groupe contrôle historique non apparié. Aucune recommandation d'adaptation posologique ne peut actuellement être faite pour l'amprénavir en cas de co-administration avec la méthadone en raison du manque de fiabilité inhérent aux contrôles historiques non appariés.

Anticoagulants oraux : une surveillance accrue de l'INR est recommandée lors de l'administration d'Agenerase avec la warfarine ou avec d'autres anticoagulants oraux, en raison d'une possible diminution ou augmentation de leur effet antithrombotique (voir rubrique 4.4).

Stéroïdes : des interactions sont possibles entre les oestrogènes et les progestatifs et l'amprénavir. Cependant, les informations disponibles sont insuffisantes pour prévoir la nature de ces interactions. L'administration concomitante de 0,035 mg d'éthinylestradiol et 1,0 mg noréthistérone a entraîné une diminution de l'ASC et de la $C_{\min}$ de l'amprénavir de respectivement 22 % et 20 %, la $C_{\max}$ étant inchangée. La $C_{\min}$ de l'éthinylestradiol a été augmentée de 32 %, alors que l'ASC et la $C_{\min}$ de la noréthistérone ont été augmentées de respectivement 18 % et 45 %. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à d'autres méthodes de contraception. Il est également recommandé d'avoir recours à d'autres méthodes de contraception en cas de co-administration de ritonavir, l'effet sur les concentrations des contraceptifs hormonaux étant imprévisible.

Antidépresseurs tricycliques : une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables des antidépresseurs tricycliques (par exemple désipramine et nortriptyline) est recommandée lorsqu'ils sont administrés simultanément à l'Agenerase (voir rubrique 4.4).

Paroxetine : les concentrations plasmatiques de la paroxetine peuvent être significativement diminuées en cas de co-administration avec l'amprénavir et le ritonavir. Le mécanisme de cette interaction demeure inconnu. Sur la base de comparaisons historiques, les paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir n'étaient pas modifiés par la paroxetine. Par conséquent, si la paroxetine est co-administrée avec Agenerase et le ritonavir, il est recommandé de procéder à une titration de la dose de paroxetine en fonction de l'évaluation clinique de la réponse à l'anti-dépresseur. De plus, les patients traités par une dose stable de paroxetine et débutant un traitement par Agenerase et ritonavir doivent être surveillés afin d'évaluer leur réponse à l'antidépresseur.

Autres agents : une augmentation des concentrations plasmatiques de certains produits peut également être observée en cas d'association avec l'amprénavir. Ceux-ci incluent : clozapine, cimétidine, dapsons, et loratadine.

Certaines substances (ex : lidocaïne (par voie systémique) et halofantrine) administrées avec Agenerase peuvent entraîner des effets indésirables graves. Leur utilisation concomitante n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse : il n'y a pas de données suffisantes concernant l'utilisation d'amprénavir chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

L'administration de ce médicament pendant la grossesse ne devra être considérée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques potentiels encourus pour le fœtus.

Allaitement : des produits dérivés de l'amprénavir ont été retrouvés dans le lait de la rate, mais on ignore si l'amprénavir est excrété ou non dans le lait humain. Une étude de reproduction chez la rate gravide traitée depuis le moment de l'implantation utérine jusqu'à l'allaitement, a montré une diminution de la prise de poids de la portée pendant la période d'allaitement. L'imprégnation systémique des femelles à l'origine de ce résultat était similaire à celle de l'être humain après administration de la dose recommandée. Le développement ultérieur de la portée, y compris la fertilité et la capacité de reproduction, n'a pas été affecté par l'administration maternelle de l'amprénavir.

Il est par conséquent recommandé aux mères traitées par Agenerase de ne pas allaiter leurs enfants. En outre, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur enfant afin de prévenir la transmission post-natale du virus.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Le profil de tolérance d'Agenerase a été étudié chez l'adulte et l'enfant âgé de 4 ans ou plus, au cours d'essais cliniques contrôlés, en association à divers autres médicaments antirétroviraux. Les effets indésirables considérés comme liés à Agenerase sont : troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées et paresthésies buccales ou péri-buccales. La majorité des effets indésirables associés au traitement par Agenerase a été d'intensité légère à modérée, de survenue précoce et a rarement nécessité la modification du traitement. Pour beaucoup d'entre eux, l'étude de causalité n'a pas pu formellement distinguer la responsabilité du traitement de celle de l'évolution de l'infection par le VIH et des traitements associés.

Chez l'enfant, la nature du profil de tolérance est similaire à celui observé chez l'adulte.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe organe et par fréquence (classification MedDRA). Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes :

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ et $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\,000$ et $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\,000$ et $< 1/1\,000$

Les événements suivants ont été classés en fonction de leur fréquence, sur la base des données issues des essais cliniques et après commercialisation.

La plupart des événements listés ci-dessous sont issus de deux études cliniques (PROAB3001, PROAB3006) réalisées chez des patients non préalablement traités par inhibiteur de protéase et recevant 1200 mg d'Agenerase deux fois par jour. Sont inclus les événements (Grade 2-4) rapportés par les investigateurs comme étant imputables aux traitements de ces essais, ainsi que les anomalies biologiques de Grade 3-4 apparues au cours du traitement. A noter que les fréquences des événements rapportés dans les bras comparateurs ne sont pas mentionnées.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très fréquent : Hypercholestérolémie.

Fréquent : Elévation des triglycérides, élévation de l'amylase, redistribution anormale de la masse grasse, anorexie.

Peu fréquent : Hyperglycémie.

L'élévation des triglycérides et de l'amylase, et l'hyperglycémie (Grade 3-4) ont été principalement rapportées chez des patients ayant des valeurs anormales à l'inclusion.

Les élévations du taux de cholestérol étaient d'intensité de Grade 3-4.

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical (bosse de bison).

Avec l'amprénavir, les symptômes liés à une redistribution anormale de la masse grasse ont été peu fréquents dans l'étude PROAB3001. Seul un cas (bosse de bison) a été rapporté sur 113 sujets (<1 %) n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral et traités par amprénavir en association à la lamivudine et la zidovudine, sur une durée médiane de 36 semaines. Dans l'étude PROAB3006, 7 cas (3 %) sur 245 patients préalablement traités par analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse ont été rapportés dans le groupe amprénavir et 27 cas (11 %) sur 241 dans le groupe indinavir, sur une durée médiane de 56 semaines ($p < 0,001$).

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles que des hypertriglycémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, hyperglycémie et hyperlactatémie (voir rubrique 4.4).

Affections psychiatriques :

Fréquent : Troubles de l'humeur, épisodes dépressifs

Affections du système nerveux :

Très fréquent : Céphalées

Fréquent : Paresthésies buccales/péri-buccales, tremblements, troubles du sommeil

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent : Diarrhée, nausées, flatulences, vomissements

Fréquent : Douleur et inconfort abdominal, symptômes dyspeptiques, selles molles

Affections hépatobiliaires :

Fréquent : Élévation des transaminases

Peu fréquent : Hyperbilirubinémie

L'élévation des transaminases et l'hyperbilirubinémie (Grade 3 – 4) ont été principalement rapportées chez des patients ayant des valeurs anormales à l'inclusion. La quasi-totalité des sujets ayant un bilan hépatique anormal étaient infectés par le virus de l'hépatite B ou C.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très fréquent : Eruption cutanée

Peu fréquent : Angioedème

Rare : Syndrome de Stevens Johnson

En général, les éruptions cutanées ont été d'intensité légère à modérée, érythémateuses ou maculopapuleuses, avec ou sans prurit, survenant au cours de la deuxième semaine de traitement et disparaissant spontanément en deux semaines, sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement par

l'amprénavir. Un taux plus élevé d'éruptions cutanées a été rapporté chez les sujets traités par amprénavir en association avec l'éfavirenz. Des éruptions cutanées sévères ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital sont survenues chez les patients traités par amprénavir (voir rubrique 4.4).

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Une élévation des CPK, des myalgies, une myosite et, rarement, une rhabdomyolyse, ont été rapportées sous traitement par inhibiteurs de protéase, particulièrement en association avec des analogues nucléosidiques.

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : Fatigue

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire (voir rubrique 4.4).

Chez les patients préalablement traités par inhibiteurs de protéase et recevant 600 mg de capsules d'Agenerase deux fois par jour associé à de faibles doses de ritonavir (100 mg deux fois par jour), la nature et la fréquence des effets indésirables (Grade 2-4) et les anomalies biologiques de Grade 3/4 se sont montrées similaires à celles observées après administration d'Agenerase seul, à l'exception d'une augmentation des taux de triglycérides et des taux de CPK, très fréquemment observée chez les patients recevant Agenerase associé à de faibles doses de ritonavir.

4.9 Surdosage

Peu de cas de surdosage ont été rapportés avec Agenerase. En cas de surdosage, une surveillance médicale adaptée avec un éventuel traitement symptomatique devra être mise en place, si nécessaire (voir rubrique 4.8). L'amprénavir étant fortement lié aux protéines, il est peu probable que la dialyse contribue à réduire les taux sanguins d'amprénavir.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : inhibiteur de protéase ; code ATC : J05A E05

Mécanisme d'action

L'amprénavir est un inhibiteur compétitif de la protéase du VIH-1. L'amprénavir se lie au site actif de la protéase du VIH-1 et prévient ainsi la transformation des précurseurs polyprotéiniques gag et gag-pol viraux, conduisant à la formation de particules virales immatures non-infectieuses.

L'activité antivirale *in vitro* observée avec le fosamprénavir est due à la présence de faibles quantités d'amprénavir.

Activité antivirale in vitro

L'activité antivirale *in vitro* de l'amprénavir contre le VIH-1 IIIB a été évaluée à la fois sur des lignées cellulaires lymphoblastiques infectées de façon aiguë et chronique (MT-4, CEM-CCRF, H9) et sur des lymphocytes sanguins périphériques. La concentration inhibitrice 50 % (IC₅₀) de l'amprénavir était

comprise entre 0,012 et 0,08 μM pour les cellules infectées de façon aiguë et de 0,41 μM pour les cellules infectées de façon chronique (1 μM = 0,50 $\mu\text{g/ml}$). La relation entre l'activité anti-VIH-1 *in vitro* de l'amprénavir et l'inhibition de la réplication du VIH-1 chez l'Homme n'a pas été définie.

Résistance

In vitro

Des isolats de HIV-1 avec une sensibilité diminuée à l'amprénavir ont été sélectionnés pendant des études *in vitro* de passages en série. Une sensibilité réduite à l'amprénavir a été associée aux virus ayant développé les mutations I50V ou I84V ou V32I+I47V ou I54M.

In vivo

a) Patients non préalablement traités par antirétroviraux (ART) ou par un Inhibiteur de Protéase (IP)

(Note : Agenerase n'est pas approuvé chez les patients non préalablement traités par antirétroviraux (ART) ou par un Inhibiteur de Protéase (IP)).

Différents schémas thérapeutiques ont été évalués dans les programmes de développement d'amprénavir/fosamprénavir avec ou sans co-administration de ritonavir. L'analyse des échantillons de patients en échec virologique avec ces schémas thérapeutiques a défini quatre profils de résistance : V32I+I47V, I50V, I54L/M et I84V.

D'autres mutations susceptibles de contribuer à la résistance ont été observées : L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V et I93L.

Quand des patients non préalablement traités par un antirétroviral recevaient les doses actuellement recommandées de fosamprénavir/ritonavir, comme avec d'autres schémas thérapeutiques avec un IP boosté par le ritonavir, les mutations décrites étaient peu fréquemment observées. Dans l'essai ESS100732, 16 des 434 patients non préalablement traités par un antirétroviral, ayant reçu du fosamprénavir 700 mg / ritonavir 100 mg, deux fois par jour, étaient en échec virologique après la 48^{ème} semaine ; 14 isolats viraux ont été génotypés. Trois des 14 isolats présentaient des mutations de résistance du gène de la protéase. Une mutation de résistance a été observée dans chacun des 3 isolats : K20K/R, I54I/L et I93I/L respectivement.

Parmi les 59 patients, non préalablement traités par un IP, inclus dans les études pédiatriques, l'analyse génotypique des isolats de 13 des 14 patients en échec virologique a montré un profil de résistance similaire à celui observé chez les adultes.

b) Patients prétraités par Inhibiteurs de Protéase

Amprénavir

Etudes chez les patients prétraités par Inhibiteurs de Protéase : dans l'étude PRO30017 (amprénavir 600 mg / ritonavir 100 mg deux fois par jour dans 2 sous-études A et B avec respectivement 80 et 37 patients), les mutations suivantes ont émergé chez les patients en échec virologique : 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 et I93L/M.

Fosamprénavir

Etudes chez les patients prétraités par Inhibiteurs de Protéase : dans l'étude APV30003 et son extension APV30005 (fosamprénavir 700 mg / ritonavir 100 mg deux fois par jour : n=107), les mutations suivantes sont apparues sur les isolats des patients en échec virologique après 96 semaines :

L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V et L90M.

Dans les études pédiatriques APV20003 et APV29005, 67 patients préalablement traités par Inhibiteur de Protéase ont reçu l'association fosamprénavir/ritonavir et sur 22 isolats génotypés de patients en échec virologique, neuf ont présenté des mutations de la protéase liées au traitement. Les profils de mutations étaient similaires à ceux décrits chez les patients adultes préalablement traités par IP et recevant l'association fosamprénavir/ritonavir.

Analyses basées sur un test de résistance génotypique.

Les systèmes d'interprétation génotypique peuvent être utilisés pour estimer l'activité de l'association amprénavir / ritonavir ou fosamprénavir / ritonavir chez les sujets dont les isolats sont résistants aux Inhibiteurs de Protéase. L'actuel algorithme de l'ANRS AC-11 (juillet 2006) pour l'association fosamprénavir / ritonavir définit la résistance par la présence des mutations V32I+I47A/V, ou I50V, ou d'au moins 4 mutations parmi : L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V et L90M et est associée aussi bien à une résistance phénotypique augmentée au fosamprénavir associé au ritonavir qu'à une probabilité diminuée de la réponse virologique (résistance). Les conclusions concernant la pertinence de mutations ou de profils de mutations particuliers sont sujettes à modifications en fonction de données additionnelles. Aussi, il est recommandé de toujours consulter les systèmes d'interprétation actualisés pour l'analyse des résultats de test de résistance.

Analyses basées sur un test de résistance phénotypique

Des systèmes d'interprétation phénotypique cliniquement validés peuvent être utilisés, en association avec les données génotypiques, pour évaluer l'activité de l'association amprénavir/ritonavir ou de l'association fosamprénavir/ritonavir chez les patients présentant des souches résistantes aux IP. Des laboratoires produisant des tests-diagnostic ont développé des seuils de détection phénotypiques pour l'association FPV/RTV qui peuvent être utilisés pour interpréter les résultats des tests de résistance.

Résistance croisée

Des isolats du VIH-1 avec une sensibilité diminuée à l'amprénavir ont été sélectionnés au cours des études *in vitro* de passages en série. Une sensibilité réduite à l'amprénavir était associée à un virus ayant développé des mutations I50V ou I84V ou V32I+I47V ou I54M. Chacun de ces 4 profils génétiques, associé à une sensibilité réduite à l'amprénavir, produit des résistances croisées au ritonavir alors que la sensibilité à l'indinavir, au nelfinavir et au saquinavir est généralement conservée. Des données sur les résistances croisées entre l'amprénavir et les autres inhibiteurs de protéase sont actuellement disponibles pour ces 4 voies de résistance au fosamprénavir, seul ou en association avec d'autres mutations. Sur la base des données issues de 25 patients non préalablement traités par antirétroviraux, en échec de traitement contenant du fosamprénavir (l'un d'entre eux ayant présenté une résistance à l'inclusion au lopinavir et au saquinavir et un autre au tipranavir), les voies de résistance associées à l'amprénavir produisent une résistance croisée limitée à l'association atazanavir/ritonavir (trois souches sur 25), à l'association darunavir/ritonavir (quatre souches sur 25), à l'association indinavir/ritonavir (une souche sur 25), à l'association lopinavir/ritonavir (trois souches sur 24), au saquinavir (trois souches sur 24) et à l'association tipranavir/ritonavir (quatre souches sur 24). Inversement, l'amprénavir conserve son activité contre quelques isolats ayant une résistance à d'autres IPs et cette activité conservée dépendrait du nombre et du type de mutations de résistance de la protéase présentes dans les isolats.

Poursuivre un traitement par inhibiteur de protéase pour lequel le patient est en échec augmente significativement le nombre de mutations clés entraînant des résistances aux Inhibiteurs de Protéase. Il est recommandé de suspendre précocement un traitement inefficace afin de limiter l'accumulation de multiples mutations qui peuvent être préjudiciables à un traitement de sauvetage ultérieur.

Les résistances croisées entre l'amprénavir et les inhibiteurs de la transcriptase inverse sont peu probables, leurs cibles enzymatiques étant différentes.

Il n'est pas recommandé d'utiliser Agenerase en monothérapie du fait du risque d'apparition rapide de virus résistants.

Expérience clinique

Adultes prétraités par inhibiteurs de protéase (IP), traités par Agenerase boosté, capsules molles.

L'efficacité d'Agenerase boosté par ritonavir 100 mg deux fois par jour a été démontrée dans l'étude PRO30017, étude randomisée, en ouvert dans laquelle les patients prétraités par IP et en échec virologique (charge virale ≥ 1000 copies/ml) recevaient soit de l'Agenerase (600 mg deux fois par jour) en association avec du ritonavir (100 mg deux fois par jour) et des analogues nucléosidiques (INTI), soit une association antirétrovirale standard contenant un IP de référence principalement boosté par de faibles doses de ritonavir.

Cent soixante trois (163) patients porteurs d'un virus sensible à Agenerase, à au moins un autre IP ainsi qu'à au moins un INTI ont été inclus dans la sous-étude A de l'étude PRO30017. L'analyse principale évaluait la non-infériorité de l'association Agenerase / ritonavir par rapport à un IP de référence à la 16^{ème} semaine en se basant sur l'évolution moyenne par rapport à l'inclusion de la charge virale plasmatique (ARN VIH-1) en fonction du temps, exprimée en aire sous la courbe, avec une marge de non-infériorité de 0,4 log₁₀ copies/ml.

Résultats à la 16^{ème} semaine

	Amprénavir / ritonavir (n = 80)	Inhibiteur de protéase de référence (n=83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV (20%)	Différence selon le traitement
<i>Caractéristiques à l'inclusion</i>			
Charge virale ARN VIH- 1 médiane : log ₁₀ copies/ml (intervalle)	4,11 (2,51-5,97)	4,10 (2,34-6,07)	
Taux médian de CD4 : cellules/ml (intervalle)	265 (8-837)	322 (36-955)	
Nombre d'IP pris avant l'inclusion [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥3	35 (44)	29 (35)	
Nombre médian de mutations primaires aux IP ¹	1,0 (intervalle 0-2)	1,0 (intervalle 0-2)	
Nombre de INTIs pris avant l'inclusion [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
≥4			
<i>Résultats^a</i>			
Evolution moyenne de la charge virale exprimée en aire sous la courbe : log ₁₀ copies/ml	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c
Pourcentage de patients avec taux plasmatique d'ARN VIH 1 < 400 copies/ml (%)	66	70	6 (-21,9) ^c

^a Population en intention de traiter (Exposée) : analyse observée

^b Différence stratifiée moyenne

^c Intervalle de confiance à 95%

¹ Les mutations primaires sont définies par l'IAS USA 2002 au moment de l'analyse initiale : D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Enfants lourdement prétraités, Agenerase non boosté

L'efficacité d'Agenerase non boosté a été démontrée dans deux études cliniques non contrôlées incluant 288 enfants infectés par le VIH âgés de 2 à 18 ans, parmi lesquels 152 avaient déjà reçu des IP. Les études ont évalué Agenerase solution buvable et capsules aux doses de 15mg/kg trois fois par jour, 20 mg/kg trois fois par jour, 20 mg/kg deux fois par jour et 22,5 mg/kg deux fois par jour bien que la majorité des patients ait reçu 20 mg/kg deux fois par jour. Les patients âgés d'au moins 13 ans et pesant au moins 50 kg ont reçu Agenerase à la dose de 1200 mg deux fois par jour. Il n'y a pas eu d'utilisation concomitante de faibles doses de ritonavir et la majorité des sujets prétraités par IP avait déjà été préalablement exposés à au moins un (78 %) ou deux (42 %) des INTIs associés avec Agenerase. A la 48^{ème} semaine, environ 25 % des patients avait une charge virale ARN-VIH 1 < 10 000 copies/ml et 9 % < 400 copies/ml avec une variation moyenne du nombre de lymphocytes CD4+ par rapport à l'inclusion de 26 CD4+ / mm³ (n = 74).

Sur la base de ces données, le bénéfice attendu d'Agenerase non boosté par ritonavir lors de l'optimisation d'une thérapie chez des enfants prétraités par IP doit être considéré avec prudence.

Il n'y a pas de donnée sur l'efficacité d'Agenerase boosté par ritonavir chez les enfants.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : après administration orale, l'amprénavir est rapidement et bien absorbé. La biodisponibilité absolue est inconnue, en raison de l'absence d'une formulation intraveineuse utilisable chez l'homme. Environ 90 % d'une dose d'amprénavir radiomarké administrée par voie orale ont été retrouvés dans l'urine et les fèces, principalement sous forme de métabolites de l'amprénavir. Après administration orale, le délai moyen d'obtention de la concentration plasmatique maximale (t_{max}) de l'amprénavir est compris entre 1 et 2 heures pour la capsule molle, et est compris entre 0,5 à 1 heure pour la solution buvable. Un second pic est observé après 10 à 12 heures, et pourrait correspondre, soit à une absorption tardive, soit à une recirculation entéro-hépatique.

Aux posologies thérapeutiques (1200 mg deux fois par jour), la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre de l'amprénavir (capsule molle) est de 5,36 µg/ml (0,92 - 9,81) et la C_{min} à l'état d'équilibre est de 0,28 µg/ml (0,12 - 0,51). L'ASC moyenne sur un intervalle d'administration de 12 heures est de 18,46 µg.h/ml (3,02 - 32,95). Les capsules à 50 mg et à 150 mg se sont avérées bioéquivalentes. A doses équivalentes, la solution buvable est moins biodisponible que les capsules, avec une baisse de l'ASC et de la C_{max} d'environ 14 % et 19 %, respectivement (voir rubrique 4.2).

L'ASC et la C_{min} d'amprénavir ont été augmentées respectivement de 64 % et 508 % et la C_{max} diminuée de 30 % lorsque le ritonavir (100 mg deux fois par jour) a été co-administré avec l'amprénavir (600 mg deux fois par jour) par rapport aux valeurs obtenues après administration de doses d'amprénavir de 1200 mg deux fois par jour.

Bien que l'administration de l'amprénavir avec de la nourriture entraîne une diminution de 25 % de l'ASC, ceci n'a pas d'influence sur la concentration d'amprénavir à 12 heures (C_{12}). La concentration minimale à l'état d'équilibre (C_{min}) n'est donc pas influencée par la prise de nourriture malgré l'effet de la nourriture sur la vitesse et le taux d'absorption.

Distribution : le volume apparent de distribution est important, d'environ 430 litres (6 l/kg pour un poids corporel de 70 kg), l'amprénavir pénétrant librement dans les tissus. La concentration d'amprénavir dans le liquide céphalo-rachidien représente moins de 1 % de la concentration plasmatique.

Dans les études *in vitro*, le taux de liaison aux protéines de l'amprénavir est d'environ 90 %. L'amprénavir est principalement lié à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG) mais également à l'albumine. Une diminution des concentrations d'AAG a été observée au cours du traitement antirétroviral. Cette modification entraîne une diminution de la concentration plasmatique totale de la substance active. Toutefois, la quantité d'amprénavir libre, qui représente la fraction active, n'est vraisemblablement pas modifiée. Bien que la concentration de la fraction libre reste constante en valeur absolue, le pourcentage de cette fraction libre fluctuera directement en fonction de la concentration totale à l'état d'équilibre, de la C_{max} à la C_{min} au cours d'un intervalle d'administration. Ceci entraînera une modification du volume apparent de distribution de la substance active totale, mais le volume de distribution de la fraction libre ne sera pas modifié.

Des interactions cliniquement significatives, dues au déplacement de la liaison aux protéines par des médicaments principalement liés à l'AAG, ne sont généralement pas observées. Par conséquent, des interactions médicamenteuses avec l'amprénavir en raison d'un déplacement de la liaison protéique sont très improbables.

Métabolisme : l'amprénavir est principalement métabolisé par le foie, moins de 3 % étant éliminé sous forme inchangée dans les urines. L'amprénavir est métabolisé principalement par le cytochrome P450 3A4. L'amprénavir est à la fois substrat et inhibiteur du CYP3A4. Par conséquent, les médicaments inducteurs, inhibiteurs ou substrats du cytochrome 3A4 doivent être utilisés avec prudence en cas de co-administration avec Agenerase (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Élimination : la demi-vie d'élimination plasmatique de l'amprénavir est comprise entre 7,1 et 10,6 heures. La demi-vie plasmatique de l'amprénavir est augmentée lorsque Agenerase capsules molles est co-administré avec le ritonavir. Après administration orale de doses multiples d'amprénavir (1200 mg deux fois par jour), on n'observe aucune accumulation significative de la substance active. L'élimination de l'amprénavir se fait principalement par métabolisme hépatique, avec moins de 3 % du produit excrété sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites et la forme inchangée de l'amprénavir retrouvés dans les urines et les fèces représentent respectivement, environ 14 % et 75 % de la dose administrée d'amprénavir.

Populations spécifiques

Enfants : la pharmacocinétique de l'amprénavir chez l'enfant, de 4 ans ou plus, est comparable à celle observée chez l'adulte. Des posologies de 20 mg/kg deux fois par jour et de 15 mg/kg trois fois par jour d'Agenerase capsules ont permis d'atteindre des imprégnations plasmatiques d'amprénavir journalières similaires à celles obtenues à la posologie de l'adulte (1200 mg deux fois par jour). La solution buvable d'amprénavir a une biodisponibilité inférieure de 14 % à celle des capsules molles. De ce fait, les posologies d'Agenerase capsules molles et solution buvable ne sont pas superposables au mg équivalent.

Personnes âgées : la pharmacocinétique de l'amprénavir n'a pas été étudiée chez les patients de plus de 65 ans.

Insuffisants rénaux : aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients insuffisants rénaux. Moins de 3 % de la dose d'amprénavir administrée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. L'influence d'une insuffisance rénale sur l'élimination de l'amprénavir devrait être minimale. Par conséquent, aucune modification de la posologie initiale ne semble nécessaire. La clairance rénale du ritonavir est également négligeable ; par conséquent, l'élimination de l'amprénavir et du ritonavir devrait être minimale en cas d'insuffisance rénale.

Insuffisants hépatiques : la pharmacocinétique de l'amprénavir est significativement modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. L'ASC est augmentée d'environ 3 fois chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et est quadruplée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. La clairance est diminuée de la même façon que l'ASC. Par conséquent, la posologie doit être réduite chez ces patients (voir rubrique 4.2). Ces schémas posologiques permettront d'atteindre des concentrations plasmatiques d'amprénavir similaires à celles obtenues chez les sujets sains recevant une dose de 1200 mg deux fois par jour, sans administration concomitante de ritonavir.

5.3 Données de sécurité précliniques

Au cours des études de carcinogénèse à long terme réalisées avec l'amprénavir chez la souris et le rat, des adénomes hépato-cellulaires bénins ont été observés chez les mâles à un niveau d'exposition systémique équivalent à 2 fois (souris) et 3,8 fois (rat) celui observé chez l'Homme recevant 1200 mg deux fois par jour d'amprénavir seul.

Chez la souris mâle, une altération des foyers hépato-cellulaires a été observée pour des doses équivalentes à au moins 2 fois l'exposition thérapeutique chez l'Homme.

Une incidence plus élevée de carcinome hépatocellulaire a été observée dans tous les groupes de souris mâles traités par amprénavir. Cependant, cette augmentation ne s'est pas révélée statistiquement significative par rapport aux souris mâles des groupes contrôles. Le mécanisme d'apparition des adénomes et carcinomes hépatocellulaires observés lors de ces études n'a pas été élucidé. La signification des effets observés est donc incertaine chez l'Homme. Néanmoins, d'après les données d'exposition systémique issues à la fois des études cliniques et après mise sur le marché, peu d'éléments sont en faveur d'une pertinence clinique.

L'amprénavir ne s'est avéré ni mutagène, ni génotoxique dans une batterie de tests réalisés *in vitro* et *in vivo*, y compris dans les tests de mutation bactérienne (test d'Ames), du lymphome de souris, du micronucleus chez le rat, et dans le test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes circulants humains.

Dans les études de toxicité réalisées chez l'animal adulte, les observations cliniquement significatives se sont limitées à des atteintes hépatiques et à des troubles gastro-intestinaux. La toxicité hépatique a consisté en une élévation des enzymes hépatiques, une augmentation du poids du foie, des anomalies à l'examen microscopique du foie incluant une nécrose des hépatocytes. Cette toxicité hépatique peut être surveillée et décelée en pratique clinique par dosage des ASAT, ALAT et phosphatases alcalines. Toutefois, aucune hépatotoxicité significative n'a été observée chez les patients traités lors des essais cliniques, que ce soit lors de l'administration d'Agenerase ou après son arrêt.

L'amprénavir n'affecte pas la fertilité.

Aucun potentiel sensibilisant, ni toxicité locale, n'ont été observés chez l'animal. Cependant, une légère irritation oculaire a été mise en évidence chez le lapin.

Les études de toxicité menées chez le jeune animal traité à partir de l'âge de quatre jours ont révélé une mortalité élevée, tant chez les animaux témoins que chez les animaux ayant reçu de l'amprénavir. Ces résultats suggèrent que, chez le jeune animal, les voies métaboliques sont incomplètement développées, celui-ci ne pouvant éliminer l'amprénavir ou certains composants de la formulation (ex : propylèneglycol, PEG400). Toutefois, la possibilité de survenue d'une réaction anaphylactique associée au PEG400 ne peut pas être exclue. Lors des études cliniques, la tolérance et l'efficacité d'Agenerase chez l'enfant âgé de moins de quatre ans n'ont pas encore été établies.

Chez la souris, la rate et la lapine gravides, aucun effet majeur n'a été observé sur le développement embryo-foetal. Cependant, pour des imprégnations plasmatiques systémiques significativement plus faibles (lapin) ou non significativement plus élevées (rat) que l'imprégnation attendue chez l'homme à doses thérapeutiques, un certain nombre de modifications mineures, comprenant un allongement du thymus et des variations squelettiques mineures, a été constaté indiquant un retard de développement. Une augmentation dose dépendante du poids du placenta a été observée chez le rat et le lapin, ce qui peut indiquer des effets sur la fonction placentaire. Il est donc recommandé aux femmes en âge de procréer et traitées par Agenerase d'utiliser une méthode efficace de contraception mécanique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Enveloppe de la capsule molle : gélatine, glycérol, solution de d-sorbitol (E420) et de sorbitans, dioxyde de titane et encre d'impression rouge.

Contenu de la capsule molle : succinate de d-alpha tocophéryyl polyéthylène glycol 1000 (TPGS), macrogol 400 (PEG 400), propylèneglycol.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacon blanc en polyéthylène de haute densité (HDPE) contenant 480 capsules molles.

6.6 Précautions particulières lors de l'élimination

Tout produit inutilisé doit être éliminé selon la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Royaume-Uni

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/00/148/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 octobre 2000

Date du dernier renouvellement : 17 novembre 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Une information détaillée sur ce produit pharmaceutique est disponible sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Agenerase 150 mg, capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 150 mg d'amprénavir.

Exclipients :
d-sorbitol (E420)

Pour une liste exhaustive des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Oblongues, opaques, de couleur blanc-cassé à crème, et imprimées « GX CC2 ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Agenerase est indiqué, en association à d'autres antirétroviraux, dans le traitement des patients adultes et des enfants âgés de plus de 4 ans infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement avec inhibiteur de protéase (IP). En règle générale, les capsules d'Agenerase devraient être administrées en association à de faibles doses de ritonavir, ce qui permet d'améliorer la pharmacocinétique de l'amprénavir (voir rubriques 4.2 et 4.5). Le choix d'un traitement par amprénavir devrait prendre en compte les résultats des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs (voir rubrique 5.1).

Le bénéfice d'Agenerase boosté par le ritonavir n'a pas été démontré chez les patients non préalablement traités par inhibiteurs de protéase (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Les patients devront être informés de l'importance de se conformer à la posologie recommandée.

Agenerase est administré par voie orale et peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Agenerase est également disponible sous forme de solution buvable pour les enfants ou les adultes ne pouvant pas avaler les capsules. La solution buvable d'amprénavir a une biodisponibilité inférieure de 14 % à celle des capsules molles. De ce fait, les posologies d'Agenerase capsules molles et solution buvable ne sont pas transposables au mg équivalent (voir rubrique 5.2).

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus (poids corporel > 50 kg) : la posologie recommandée pour Agenerase capsules molles est de 600 mg deux fois par jour en association à 100 mg de ritonavir deux fois par jour, en association à d'autres antirétroviraux.

Si Agenerase capsules molles est administré sans ritonavir, les posologies d'Agenerase devront être augmentées (1200 mg deux fois par jour).

Enfants (4 à 12 ans) et patients pesant moins de 50 kg : la posologie recommandée d'Agenerase capsules molles est de 20 mg/kg de poids corporel deux fois par jour, sans excéder la dose maximale de 2400 mg par jour, en association à d'autres antirétroviraux (voir rubrique 5.1).

A ce jour, la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance d'Agenerase en association à de faibles doses de ritonavir ou d'autres inhibiteurs de protéase n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, de telles associations doivent être évitées chez les enfants.

Enfants de moins de 4 ans : Agenerase n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 4 ans en raison d'un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés : la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'amprénavir n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale : aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique : l'amprénavir est métabolisé principalement au niveau du foie. Les capsules d'Agenerase devront être administrées avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique. L'efficacité clinique et la tolérance d'Agenerase n'ont pas été établies dans ce groupe de patients. Des données de pharmacocinétique sur l'utilisation des capsules d'Agenerase sans l'effet boosteur du ritonavir sont disponibles pour les patients ayant une insuffisance hépatique. Sur la base des données de pharmacocinétique, la posologie d'Agenerase capsules molles doit être réduite à 450 mg deux fois par jour chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique modérée, et à 300 mg deux fois par jour chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique sévère. Aucune recommandation posologique ne peut être faite chez les enfants insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

L'utilisation de l'amprénavir associé au ritonavir n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Aucune recommandation posologique ne peut être faite concernant cette association. La co-administration de ces deux médicaments se fera avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée ; elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Agenerase ne doit pas être co-administré avec les médicaments substrats du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et qui ont un index thérapeutique étroit. Ce type d'association peut entraîner une inhibition compétitive du métabolisme de ces médicaments, et induire un risque d'effets indésirables graves ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, tels qu'une arythmie cardiaque (ex : amiodarone, bépridil, quinidine, terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide), une dépression respiratoire et/ou une sédation prolongée (ex : triazolam et midazolam administrés par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5)) ou une vasoconstriction spasmodique périphérique ou une ischémie et une ischémie des autres tissus, incluant une ischémie cérébrale ou du myocarde (ex : dérivés de l'ergot de seigle).

L'administration d'Agenerase associé au ritonavir est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

L'administration concomitante de rifampicine avec Agenerase associé à de faibles doses de ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

Agenerase associé au ritonavir ne doit pas être co-administré avec des médicaments ayant un index thérapeutique étroit qui sont fortement dépendants du métabolisme du CYP2D6, tels que la flécainide et la propafénone (voir rubrique 4.5).

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées au cours d'un traitement par amprénavir, en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'activité clinique de l'amprénavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent être informés qu'Agenerase, comme les autres traitements antirétroviraux actuels, n'élimine pas le VIH. L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible. La prévention du risque de transmission par voie sexuelle ou par voie sanguine du VIH par les traitements antirétroviraux disponibles, y compris par Agenerase, n'a pas été démontrée. Les précautions appropriées doivent être maintenues.

Sur la base des données de pharmacodynamie actuelles, l'amprénavir doit être utilisé en association à au moins deux autres antirétroviraux. Si l'amprénavir est utilisé en monothérapie, des souches virales résistantes apparaissent rapidement (voir rubrique 5.1).

En règle générale, les capsules d'Agenerase devraient être administrées en association à de faibles doses de ritonavir et à d'autres antirétroviraux (voir rubrique 4.2).

Atteinte hépatique : la tolérance et l'efficacité de l'amprénavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Les capsules d'Agenerase sont contre-indiquées lorsqu'elles sont administrées en association au ritonavir chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Les patients ayant des troubles pré-existants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante d'Agenerase/ritonavir et de fluticasone, ou d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4, n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne (voir rubrique 4.5).

Le métabolisme de la simvastatine et de la lovastatine, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase étant fortement dépendant du cytochrome CYP3A4, l'administration concomitante d'Agenerase et de simvastatine ou de lovastatine n'est pas recommandée en raison du risque accru de myopathie voire de rhabdomyolyse. La prudence est également recommandée lorsque Agenerase est administré avec l'atorvastatine, cette dernière étant métabolisée à moindre degré par le cytochrome CYP3A4. Dans ce cas, une diminution de la dose d'atorvastatine doit être envisagée. Si un traitement par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine sont recommandées (voir rubrique 4.5).

La surveillance des concentrations est possible pour certaines substances pouvant induire des effets indésirables graves ou mettant en jeu le pronostic vital du patient, telles que la carbamazépine, le

phénobarbital, la phénytoïne, les anti-dépresseurs tricycliques, et la warfarine (contrôle de l'INR – International Normalised Ratio) ; ceci devrait réduire le risque potentiel de survenue de problèmes de tolérance lors de leur association avec Agenerase.

L'utilisation concomitante d'Agenerase avec l'halofantrine ou la lidocaine (par voie systémique) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Les anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) doivent être utilisés avec précaution. Agenerase peut être moins efficace en raison de la baisse des concentrations plasmatiques d'amprénavir chez les patients prenant ces médicaments simultanément (voir rubrique 4.5).

La surveillance des concentrations thérapeutiques des médicaments immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus, rapamycine) est recommandée quand ils sont co-administrés avec Agenerase (voir rubrique 4.5).

La prudence est conseillée en cas d'utilisation concomitante d'Agenerase et d'inhibiteurs de la PDE5 (le sildénafil et le vardénafil par exemple) (voir rubrique 4.5).

La prudence est conseillée en cas d'utilisation concomitante d'Agenerase et de la delavirdine (voir rubrique 4.5).

Une réduction de la dose de rifabutine d'au moins 50 % est recommandée lorsqu'elle est administrée avec Agenerase. Lorsque le ritonavir est co-administré une réduction supplémentaire de dose peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être modifiée du fait de possibles interactions métaboliques avec l'amprénavir. Cependant, les données disponibles sont insuffisantes pour prévoir la nature de ces interactions. Il est par conséquent recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à d'autres méthodes efficaces de contraception (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante d'amprénavir et de méthadone a entraîné une diminution des concentrations de méthadone. Par conséquent, les patients recevant conjointement de la méthadone et de l'amprénavir devront être surveillés afin de détecter un éventuel syndrome de manque aux opiacés, en particulier si de faibles doses de ritonavir leur sont également administrées. Aucune recommandation d'adaptation posologique ne peut actuellement être faite pour l'amprénavir en cas de co-administration avec la méthadone.

Agenerase capsules molles contient de la vitamine E (109 UI par capsule de 150 mg). Un apport supplémentaire en vitamine E n'est donc pas recommandé.

Les capsules d'Agenerase contiennent également du sorbitol (E420). Les patients ayant une intolérance héréditaire au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

En raison du risque potentiel de toxicité lié à la quantité importante de propylèneglycol dans la solution buvable d'Agenerase, cette dernière est contre-indiquée chez les enfants de moins de 4 ans, et devrait être utilisée avec précaution chez certaines autres populations de patients. Le médecin doit se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'Agenerase solution buvable pour des informations complètes lors de la prescription.

Eruptions / réactions cutanées

La plupart des patients ayant une éruption cutanée d'intensité légère ou modérée peuvent poursuivre leur traitement par Agenerase.

Un traitement antihistaminique approprié (ex : dichlorhydrate de cétirizine) peut diminuer l'intensité du prurit et accélérer la résolution de l'éruption cutanée.

Le traitement par Agenerase devra être arrêté définitivement si l'éruption cutanée est associée à des symptômes systémiques, allergiques ou à une atteinte muqueuse (voir rubrique 4.8).

Hyperglycémie

L'apparition de diabète sucré, d'hyperglycémie ou une aggravation de diabète pré-existant ont été rapportées chez des patients traités par des antirétroviraux comprenant des inhibiteurs de protéase. Chez certains de ces patients, les cas d'hyperglycémie ont été sévères et également associés dans quelques cas à une acidocétose. Beaucoup de ces patients présentaient un tableau médical complexe ayant nécessité, dans certains cas, un traitement comprenant des médicaments ayant pu être associés à la survenue de diabète sucré ou d'hyperglycémie. La glycémie doit être contrôlée avant de débiter le traitement par Agenerase, puis à intervalles réguliers tout au long du traitement.

Lipodystrophie

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase (IP) d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associés. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses.

Augmentation des lipides

Le traitement par amprénavir a entraîné des augmentations des concentrations en triglycérides et en cholestérol. Le dosage des triglycérides et du cholestérol doit être contrôlé avant de débiter le traitement par Agenerase, puis à intervalles réguliers tout au long du traitement (voir rubrique 4.8). Les troubles lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée.

Patients hémophiles

Une augmentation des saignements, incluant l'apparition spontanée d'hématomes et d'hémarthroses, ont été rapportées chez des patients hémophiles de type A et B traités par inhibiteurs de protéase. Chez certains patients, ceci a nécessité l'administration de Facteur VIII supplémentaire. Dans plus de la moitié des cas rapportés, le traitement par inhibiteurs de protéase a été poursuivi ou réintroduit en cas d'arrêt. Une relation de cause à effet a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Les patients hémophiles devront donc être informés de la possibilité d'augmentation des saignements.

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé

de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Des études d'interaction ont été conduites avec l'amprénavir utilisé comme seul inhibiteur de protéase. En cas de co-administration d'amprénavir et de ritonavir, le profil métabolique d'interaction médicamenteuse du ritonavir peut prédominer, le ritonavir étant un inhibiteur plus puissant du cytochrome CYP3A4. Le ritonavir exerce également une activité inhibitrice sur le cytochrome CYP2D6 et inductrice sur les cytochromes CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 ainsi que sur la glucuronosyl transférase. L'ensemble des Résumés des Caractéristiques du Produit doivent par conséquent être consultés préalablement à toute initiation de traitement par Agenerase et ritonavir.

L'amprénavir et le ritonavir sont principalement métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome CYP3A4. Par conséquent, les médicaments qui utilisent cette même voie métabolique ou qui modifient l'activité du cytochrome CYP3A4 peuvent entraîner des modifications des paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir. De la même façon, l'amprénavir et le ritonavir peuvent également modifier les paramètres pharmacocinétiques d'autres médicaments qui suivent cette voie métabolique.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

Substrats du CYP3A4 à index thérapeutique étroit

Agenerase ne doit pas être administré simultanément avec des médicaments à index thérapeutique étroit contenant des principes actifs substrats du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). La co-administration peut entraîner une inhibition compétitive du métabolisme de ces principes actifs, induisant ainsi une augmentation de leur concentration plasmatique et entraînant des effets indésirables graves et/ou menaçant le pronostic vital comme des arythmies cardiaques (ex : amiodarone, astémizole, bépridil, cisapride, pimozide, quinidine, terféndine) ou des vasospasmes périphériques ou des ischémies (ex : ergotamine ou la dihydroergotamine)

Substrats du CYP2D6 à index thérapeutique étroit

Agenerase et le ritonavir ne doivent pas être co-administrés avec des médicaments contenant des principes actifs fortement métabolisés par le CYP2D6 et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des effets indésirables graves et/ou menaçant le pronostic vital. Ces substances actives incluent la flécainide et la propafénone.

Rifampicine

La rifampicine est un inducteur puissant du CYP3A4. Il a été montré qu'elle est responsable d'une diminution de 82% de l'ASC (Aire Sous la Courbe) de l'amprénavir, ce qui peut conduire à un échec virologique et au développement de résistances. Lors de tentatives d'augmentation de la dose d'autres inhibiteurs de protéase associés au ritonavir visant à compenser cette diminution de l'ASC de l'amprénavir, une fréquence élevée d'altérations de la fonction hépatique a été observée. L'administration concomitante de rifampicine et d'Agenerase associé à de faibles doses de ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

L'administration concomitante d'amprénavir et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une diminution du taux sérique de l'amprénavir, en raison de l'effet inducteur du millepertuis sur les enzymes intervenant dans le métabolisme des médicaments. Par conséquent, les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisées en association avec Agenerase. Chez les patients prenant déjà du millepertuis, les taux d'amprénavir et si possible la charge virale doivent être vérifiés, et le traitement par millepertuis arrêté. Il est possible que les taux d'amprénavir augmentent à l'arrêt du millepertuis. Un ajustement

posologique de l'amprénavir pourra alors être nécessaire. L'effet inducteur peut persister au minimum deux semaines après l'arrêt du millepertuis.

- Autres combinaisons

A noter que les données ci-dessous concernant les interactions avec l'amprénavir ont été obtenues chez l'adulte.

Traitements antirétroviraux

➤ *Inhibiteurs de protéase (IP) :*

Indinavir : L'ASC, les $C_{\min}$ et $C_{\max}$ de l'indinavir, en association à l'amprénavir, sont diminuées respectivement de 38 %, 27 % et 22 %. La signification clinique de ces modifications n'est pas connue. L'ASC, les $C_{\min}$ et $C_{\max}$ de l'amprénavir sont augmentées respectivement de 33 %, 25 % et 18 %. Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration.

Saquinavir : L'ASC et la $C_{\min}$ du saquinavir, en association à l'amprénavir, sont diminuées respectivement de 19 % et 48 % alors que la $C_{\max}$ du saquinavir est augmentée de 21 %. La signification clinique de ces modifications n'est pas connue. L'ASC, les $C_{\min}$ et $C_{\max}$ de l'amprénavir sont diminuées respectivement de 32 %, 14 % et 37 %.
Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration.

Nelfinavir : L'ASC, les $C_{\min}$ et $C_{\max}$ du nelfinavir, en association à l'amprénavir, sont augmentées respectivement de 15 %, 14 % et 12 %. La $C_{\max}$ de l'amprénavir est diminuée de 14 % alors que l'ASC et la $C_{\min}$ sont augmentées respectivement de 9 % et 189 %.
Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration (voir également éfavirenz ci-après).

Ritonavir : L'ASC et la $C_{\min}$ d'amprénavir sont augmentées respectivement de 64 % et 508 % et la $C_{\max}$ diminuée de 30 % lorsque le ritonavir (100 mg deux fois par jour) est co-administré avec les capsules d'amprénavir (600 mg deux fois par jour) par rapport aux valeurs obtenues après administration de 1200 mg d'amprénavir en capsules deux fois par jour. Le schéma posologique suivant : 600 mg d'amprénavir deux fois par jour et 100 mg de ritonavir deux fois par jour, a été utilisé dans les essais cliniques, ce qui a permis de confirmer la tolérance et l'efficacité de cette posologie.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra) : dans une étude clinique de pharmacocinétique en ouvert, chez des sujets non à jeun, l'ASC, la $C_{\max}$ et la $C_{\min}$ du lopinavir ont été diminuées de respectivement 38 %, 28 % et 52 % lorsque l'amprénavir (750 mg deux fois par jour) a été associé au Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir deux fois par jour). Dans cette même étude, l'ASC, la $C_{\max}$ et la $C_{\min}$ de l'amprénavir ont été augmentées de respectivement 72 %, 12 % et 483 % lorsque Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir deux fois par jour) a été co-administré à l'amprénavir (750 mg deux fois par jour) par rapport aux valeurs observées après administration de la posologie standard d'amprénavir (1200 mg deux fois par jour).

Les valeurs plasmatiques de la $C_{\min}$ de l'amprénavir obtenues après administration de l'association d'amprénavir (600 mg deux fois par jour) et de Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir deux fois par jour) sont environ 40 à 50 % inférieures à celles obtenues lorsque l'amprénavir (600 mg deux fois par jour) est associé au ritonavir (100 mg deux fois par jour).

L'adjonction de doses supplémentaires de ritonavir à l'association amprénavir et Kaletra augmente la $C_{\min}$ du lopinavir, mais pas celle de l'amprénavir.

Aucune recommandation posologique ne peut être faite en cas de co-administration d'amprénavir et de Kaletra. Une surveillance étroite est recommandée, car l'efficacité et la tolérance de cette association ne sont pas connues.

➤ ***Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) :***

Zidovudine : L'ASC et la $C_{\max}$ de la zidovudine, en association à l'amprénavir, sont augmentées respectivement de 31 % et 40 %. L'ASC et la $C_{\max}$ de l'amprénavir sont inchangées. Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration.

Lamivudine : L'ASC et la $C_{\max}$ de la lamivudine et de l'amprénavir sont inchangées en cas de co-administration. Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration.

Abacavir : L'ASC, les $C_{\min}$ et $C_{\max}$ de l'abacavir sont inchangées lorsqu'il est associé à l'amprénavir. L'ASC, les $C_{\min}$ et $C_{\max}$ de l'amprénavir sont augmentées respectivement de 29 %, 27 % et 47 %. Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration.

Didanosine : Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée après co-administration d'Agénérase et didanosine. Cependant, en raison de la présence d'un anti-acide dans sa composition, il est recommandé que la didanosine soit administrée à au moins une heure d'intervalle de l'Agénérase (cf. ci-après « anti-acides »).

➤ ***Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI) :***

Efavirenz : Une diminution d'environ 40 % des $C_{\max}$, ASC et $C_{\min}$ de l'amprénavir a été observée lorsque l'efavirenz est associé à l'amprénavir chez l'adulte. Lorsque l'amprénavir est associé au ritonavir, l'effet de l'efavirenz est compensé par l'effet pharmacocinétique « booster » du ritonavir. Par conséquent, si l'efavirenz est co-administré avec l'amprénavir (600 mg deux fois par jour) et le ritonavir (100 mg deux fois par jour), aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

De plus, en cas de co-administration d'efavirenz avec l'amprénavir et le nelfinavir, aucun ajustement posologique de ces trois médicaments n'est nécessaire.

La co-administration d'efavirenz avec l'amprénavir et le saquinavir n'est pas recommandée, l'exposition systémique aux deux inhibiteurs de protéase pouvant être diminuée.

Aucune recommandation posologique ne peut être faite en cas de co-administration d'amprénavir avec un autre inhibiteur de protéase et l'efavirenz chez les enfants. Ce type d'association doit être évité chez les patients insuffisants hépatiques.

Névirapine : Compte tenu de son effet connu sur d'autres inhibiteurs de protéase et des données disponibles limitées, la névirapine pourrait diminuer la concentration sérique de l'amprénavir.

Délavirdine : Quand l'amprénavir est associé à la délavirdine, l'ASC, les $C_{\max}$ et $C_{\min}$ de la délavirdine sont diminuées de respectivement 61 %, 47 % et 88 %. L'ASC, les $C_{\max}$ et $C_{\min}$ de l'amprénavir sont augmentés respectivement de 130 %, 40 % et 125 %.

Aucune recommandation posologique ne peut être faite en cas de co-administration d'amprénavir et de délavirdine. Des précautions sont à prendre si ces médicaments sont utilisés de manière concomitante, car la délavirdine peut être moins efficace en raison d'une diminution des concentrations plasmatiques à un niveau potentiellement sous-thérapeutique. Aucune recommandation posologique ne peut être faite en cas de co-administration de l'association amprénavir - faibles doses de ritonavir avec la délavirdine. L'utilisation concomitante de ces médicaments devra se faire avec prudence et être accompagnée d'un contrôle clinique et virologique attentif, l'effet de l'association de l'amprénavir-ritonavir sur la délavirdine étant difficilement prévisible.

Antibiotiques / antifongiques :

Rifabutine : La co-administration de l'amprénavir avec la rifabutine augmente de 193 % l'ASC de la rifabutine, majorant les effets indésirables liés à la rifabutine. L'augmentation de la concentration plasmatique de la rifabutine résulte probablement de l'inhibition par l'amprénavir du métabolisme de la rifabutine par le cytochrome CYP3A4. Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible, si la co-administration avec Agénérase s'avère cliniquement nécessaire, il est conseillé de diminuer la

posologie recommandée de rifabutine d'au moins 50 %. La co-administration de ritonavir peut majorer l'augmentation des concentrations de la rifabutine.

Clarithromycine : L'ASC et la C_{min} de la clarithromycine sont inchangées et la C_{max} diminuée de 10 % lorsqu'elle est associée à l'amprénavir. Les ASC, C_{min} et C_{max} de l'amprénavir sont augmentées respectivement de 18 %, 39 % et 15 %. Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration. La co-administration de ritonavir peut majorer l'augmentation des concentrations de la clarithromycine.

Erythromycine : Aucune étude pharmacocinétique d'Agenerase associé à l'érythromycine n'a été réalisée. Cependant, les taux plasmatiques de ces deux médicaments peuvent être augmentés en cas de co-administration.

Kétoconazole / Itraconazole : L'ASC et la C_{max} du kétoconazole sont augmentées respectivement de 44 % et 19 % lorsqu'il est associé à l'amprénavir seul. L'ASC et la C_{max} de l'amprénavir ont respectivement augmenté de 31 % et diminué de 16 %. Il est attendu que les concentrations d'itraconazole augmentent de la même façon que celles du kétoconazole. Aucun ajustement posologique de ces médicaments n'est nécessaire lorsque le kétoconazole ou l'itraconazole est administré en association à l'amprénavir seul. Par comparaison aux concentrations observées lors de l'administration de 200 mg de kétoconazole seul une fois par jour, la co-administration fosamprénavir (700 mg) / ritonavir (100 mg) deux fois par jour avec le kétoconazole (200 mg) une fois par jour a augmenté la C_{max} plasmatique du kétoconazole de 25 % et l'ASC (0- τ) de 2,69 fois. La C_{max} , l'ASC et la C_{min} de l'amprénavir étaient inchangées. Il n'est pas recommandé d'associer des doses élevées (> 200 mg/jour) de kétoconazole ou d'itraconazole avec Agenerase / ritonavir.

Autres interactions possibles

D'autres médicaments listés ci-dessous (substrats, inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome CYP3A4) peuvent entraîner des interactions lorsqu'ils sont co-administrés avec Agenerase. La signification clinique de ces interactions potentielles n'est pas connue et n'a pas été étudiée. Une surveillance de la tolérance de ces médicaments devra donc être réalisée lorsqu'ils sont utilisés en association avec Agenerase.

Anti-acides : compte tenu des données disponibles avec les autres inhibiteurs de protéase, il est conseillé de ne pas prendre simultanément d'antiacide avec Agenerase, en raison du risque de diminution de son absorption. Il est recommandé de prendre les antiacides à distance d'Agenerase (au moins une heure).

Anticonvulsivants : l'administration concomitante d'amprénavir et de principes actifs anticonvulsivants connus comme étant des inducteurs enzymatiques (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'amprénavir. Ces combinaisons doivent être utilisées avec précaution et une surveillance des concentrations thérapeutiques est recommandée (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs calciques : l'amprénavir peut augmenter les concentrations sériques des inhibiteurs calciques tels l'amlodipine, le diltiazem, la félodipine, l'isradipine, la nicardipine, la nifédipine, la nimodipine, la nisoldipine et le vérapamil, ce qui peut induire une augmentation de leur activité et de leur toxicité.

Produits utilisés dans les troubles de l'érection : compte tenu des données disponibles avec les autres inhibiteurs de protéase, une attention particulière devra être portée en cas de prescription d'inhibiteurs de la PDE5 (le sildénafil et le vardénafil par exemple) chez les patients traités par Agenerase. L'administration concomitante avec l'Agenerase peut considérablement augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la PDE5, avec un risque d'effets secondaires, incluant hypotension, troubles visuels et priapisme (voir rubrique 4.4).

Propionate de fluticasone (interaction avec le ritonavir) : dans une étude clinique conduite chez des sujets sains au cours de laquelle le ritonavir sous forme de capsules à la posologie de 100 mg deux fois par jour en association avec 50 µg de propionate de fluticasone par voie nasale (4 fois par jour) pendant sept jours, les taux plasmatiques de propionate de fluticasone ont augmenté significativement alors que les concentrations de cortisol endogène ont diminué d'environ 86 % (intervalle de confiance à 90 % : 82 à 89 %). Des effets plus importants sont attendus lorsque le propionate de fluticasone est inhalé. Des effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés chez des patients recevant le ritonavir associé au propionate de fluticasone inhalé ou administré par voie nasale ; ces effets pourraient également survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP450 3A comme le budésonide. Par conséquent, l'administration concomitante d'Agenerase/ritonavir et de ces glucocorticoïdes n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (voir rubrique 4.4). Dans ce cas, une réduction des doses de glucocorticoïdes ou le passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple, la béclo méthasone) devra être envisagé et s'accompagner d'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques. De plus, lors de l'arrêt des glucocorticoïdes, la diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue. Les effets d'une exposition systémique élevée à la fluticasone sur les taux plasmatiques de ritonavir ne sont pas encore connus.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase dont le métabolisme est hautement dépendant du cytochrome CYP3A4, comme la lovastatine et la simvastatine, peuvent atteindre des concentrations plasmatiques fortement augmentées en cas de co-administration avec Agenerase. Comme les augmentations des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent provoquer des myopathies voire des rhabdomyolyses, l'association de ces médicaments avec Agenerase n'est pas recommandée. Le métabolisme de l'atorvastatine est moins dépendant du cytochrome CYP3A4. En cas d'administration avec Agenerase, les doses les plus faibles possibles d'atorvastatine doivent être administrées. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine n'est pas dépendant du cytochrome CYP3A4, et des interactions médicamenteuses ne sont pas attendues avec les inhibiteurs de protéase. Si un traitement avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine est recommandée.

Immunosuppresseurs : une surveillance fréquente des concentrations thérapeutiques des immunosuppresseurs est recommandée jusqu'à leur stabilisation, les concentrations plasmatiques de cyclosporine, de rapamycine et de tacrolimus pouvant être augmentées lorsque ceux-ci sont co-administrés avec l'amprénavir (voir rubrique 4.4).

Midazolam : le midazolam est très largement métabolisé par l'enzyme CYP3A4. La co-administration avec Agenerase, avec ou sans ritonavir, peut entraîner une augmentation importante de la concentration de cette benzodiazépine. Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée sur la co-administration d'Agenerase avec les benzodiazépines. D'après les données obtenues avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, des concentrations plasmatiques de midazolam significativement plus élevées sont attendues lorsque le midazolam est administré par voie orale. En conséquence, Agenerase ne doit pas être co-administré avec le midazolam administré par voie orale (voir rubrique 4.3), tandis que des précautions doivent être prises en cas de co-administration d'Agenerase avec le midazolam par voie parentérale. Les données sur l'utilisation concomitante du midazolam administré par voie parentérale avec d'autres inhibiteurs de protéase semblent indiquer une possible augmentation des taux plasmatiques de midazolam, de 3 à 4 fois leur valeur. Si Agenerase, avec ou sans ritonavir, est co-administré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs (USI) ou dans une structure similaire afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.

Méthadone et dérivés opiacés : l'administration concomitante de méthadone et d'amprénavir a entraîné une diminution de la C_{max} et de l'ASC de l'énantiomère actif de la méthadone (énantiomère

R) de respectivement 25 % et 13 %, ainsi qu'une diminution de la $C_{\max}$, de l'ASC et de la $C_{\min}$ de l'énantiomère inactif de la méthadone (énantiomère S) de respectivement 48 %, 40 % et 23 %. Les patients recevant conjointement de la méthadone et de l'amprénavir devront être surveillés afin de détecter un éventuel syndrome de manque aux opiacés, en particulier si de faibles doses de ritonavir leur sont également administrées.

L'administration concomitante de méthadone et d'amprénavir a entraîné une diminution de l'ASC, de la $C_{\max}$ et de la $C_{\min}$ sériques de l'amprénavir de respectivement 30 %, 27 % et 25 % par rapport aux valeurs décrites dans un groupe contrôle historique non apparié. Aucune recommandation d'adaptation posologique ne peut actuellement être faite pour l'amprénavir en cas de co-administration avec la méthadone en raison du manque de fiabilité inhérent aux contrôles historiques non appariés.

Anticoagulants oraux : une surveillance accrue de l'INR est recommandée lors de l'administration d'Agenerase avec la warfarine ou avec d'autres anticoagulants oraux, en raison d'une possible diminution ou augmentation de leur effet antithrombotique (voir rubrique 4.4).

Stéroïdes : des interactions sont possibles entre les oestrogènes et les progestatifs et l'amprénavir. Cependant, les informations disponibles sont insuffisantes pour prévoir la nature de ces interactions. L'administration concomitante de 0,035 mg d'éthinylestradiol et 1,0 mg noréthistérone a entraîné une diminution de l'ASC et de la $C_{\min}$ de l'amprénavir de respectivement 22 % et 20 %, la $C_{\max}$ étant inchangée. La $C_{\min}$ de l'éthinylestradiol a été augmentée de 32 %, alors que l'ASC et la $C_{\min}$ de la noréthistérone ont été augmentées de respectivement 18 % et 45 %. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à d'autres méthodes de contraception. Il est également recommandé d'avoir recours à d'autres méthodes de contraception en cas de co-administration de ritonavir, l'effet sur les concentrations des contraceptifs hormonaux étant imprévisible.

Antidépresseurs tricycliques : une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables des antidépresseurs tricycliques (par exemple désipramine et nortriptyline) est recommandée lorsqu'ils sont administrés simultanément à l'Agenerase (voir rubrique 4.4).

Paroxetine : les concentrations plasmatiques de la paroxetine peuvent être significativement diminuées en cas de co-administration avec l'amprénavir et le ritonavir. Le mécanisme de cette interaction demeure inconnu. Sur la base de comparaisons historiques, les paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir n'étaient pas modifiés par la paroxetine. Par conséquent, si la paroxetine est co-administrée avec Agenerase et le ritonavir, il est recommandé de procéder à une titration de la dose de paroxetine en fonction de l'évaluation clinique de la réponse à l'anti-dépresseur. De plus, les patients traités par une dose stable de paroxetine et débutant un traitement par Agenerase et ritonavir doivent être surveillés afin d'évaluer leur réponse à l'antidépresseur.

Autres agents : une augmentation des concentrations plasmatiques de certains produits peut également être observée en cas d'association avec l'amprénavir. Ceux-ci incluent : clozapine, cimétidine, dapsone, et loratadine.

Certaines substances (ex : lidocaïne (par voie systémique) et halofantrine) administrées avec Agenerase peuvent entraîner des effets indésirables graves. Leur utilisation concomitante n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse : il n'y a pas de données suffisantes concernant l'utilisation d'amprénavir chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

L'administration de ce médicament pendant la grossesse ne devra être considérée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques potentiels encourus pour le fœtus.

Allaitement : des produits dérivés de l'amprénavir ont été retrouvés dans le lait de la rate, mais on ignore si l'amprénavir est excrété ou non dans le lait humain. Une étude de reproduction chez la rate

gravide traitée depuis le moment de l'implantation utérine jusqu'à l'allaitement, a montré une diminution de la prise de poids de la portée pendant la période d'allaitement. L'imprégnation systémique des femelles à l'origine de ce résultat était similaire à celle de l'être humain après administration de la dose recommandée. Le développement ultérieur de la portée, y compris la fertilité et la capacité de reproduction, n'a pas été affecté par l'administration maternelle de l'amprénavir.

Il est par conséquent recommandé aux mères traitées par Agenerase de ne pas allaiter leurs enfants. En outre, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur enfant afin de prévenir la transmission post-natale du virus.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Le profil de tolérance d'Agenerase a été étudié chez l'adulte et l'enfant âgé de 4 ans ou plus, au cours d'essais cliniques contrôlés, en association à divers autres médicaments antirétroviraux. Les effets indésirables considérés comme liés à Agenerase sont : troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées et paresthésies buccales ou péri-buccales. La majorité des effets indésirables associés au traitement par Agenerase a été d'intensité légère à modérée, de survenue précoce et a rarement nécessité la modification du traitement. Pour beaucoup d'entre eux, l'étude de causalité n'a pas pu formellement distinguer la responsabilité du traitement de celle de l'évolution de l'infection par le VIH et des traitements associés.

Chez l'enfant, la nature du profil de tolérance est similaire à celui observé chez l'adulte.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe organe et par fréquence (classification MedDRA). Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes :

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ et $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$

Les événements suivants ont été classés en fonction de leur fréquence, sur la base des données issues des essais cliniques et après commercialisation.

La plupart des événements listés ci-dessous sont issus de deux études cliniques (PROAB3001, PROAB3006) réalisées chez des patients non préalablement traités par inhibiteur de protéase et recevant 1200 mg d'Agenerase deux fois par jour. Sont inclus les événements (Grade 2-4) rapportés par les investigateurs comme étant imputables aux traitements de ces essais, ainsi que les anomalies biologiques de Grade 3-4 apparues au cours du traitement. A noter que les fréquences des événements rapportés dans les bras comparateurs ne sont pas mentionnées.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très fréquent : Hypercholestérolémie.

Fréquent : Elévation des triglycérides, élévation de l'amylase, redistribution anormale de la masse grasse, anorexie.

Peu fréquent : Hyperglycémie.

L'élévation des triglycérides et de l'amylase, et l'hyperglycémie (Grade 3-4) ont été principalement rapportées chez des patients ayant des valeurs anormales à l'inclusion.

Les élévations du taux de cholestérol étaient d'intensité de Grade 3-4.

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical (bosse de bison).

Avec l'amprénavir, les symptômes liés à une redistribution anormale de la masse grasse ont été peu fréquents dans l'étude PROAB3001. Seul un cas (bosse de bison) a été rapporté sur 113 sujets (< 1 %) n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral et traités par amprénavir en association à la lamivudine et la zidovudine, sur une durée médiane de 36 semaines. Dans l'étude PROAB3006, 7 cas (3 %) sur 245 patients préalablement traités par analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse ont été rapportés dans le groupe amprénavir et 27 cas (11 %) sur 241 dans le groupe indinavir, sur une durée médiane de 56 semaines ($p < 0,001$).

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles que des hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, hyperglycémie et hyperlactatémie (voir rubrique 4.4).

Affections psychiatriques :

Fréquent : Troubles de l'humeur, épisodes dépressifs

Affections du système nerveux :

Très fréquent : Céphalées

Fréquent : Paresthésies buccales/péri-buccales, tremblements, troubles du sommeil

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent : Diarrhée, nausées, flatulences, vomissements

Fréquent : Douleur et inconfort abdominal, symptômes dyspeptiques, selles molles

Affections hépatobiliaires :

Fréquent : Elévation des transaminases

Peu fréquent : Hyperbilirubinémie

L'élévation des transaminases et l'hyperbilirubinémie (Grade 3 – 4) ont été principalement rapportées chez des patients ayant des valeurs anormales à l'inclusion. La quasi-totalité des sujets ayant un bilan hépatique anormal étaient infectée par le virus de l'hépatite B ou C.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très fréquent : Eruption cutanée

Peu fréquent : Angioedème

Rare : Syndrome de Stevens Johnson

En général, les éruptions cutanées ont été d'intensité légère à modérée, érythémateuses ou maculopapuleuses, avec ou sans prurit, survenant au cours de la deuxième semaine de traitement et disparaissant spontanément en deux semaines, sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement par l'amprénavir. Un taux plus élevé d'éruptions cutanées a été rapporté chez les sujets traités par amprénavir en association avec l'éfavirenz. Des éruptions cutanées sévères ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital sont survenues chez les patients traités par amprénavir (voir rubrique 4.4).

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Une élévation des CPK, des myalgies, une myosite et, rarement, une rhabdomyolyse, ont été rapportées sous traitement par inhibiteurs de protéase, particulièrement en association avec des analogues nucléosidiques.

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : Fatigue

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire (voir rubrique 4.4).

Chez les patients préalablement traités par inhibiteurs de protéase et recevant 600 mg de capsules d'Agenerase deux fois par jour associé à de faibles doses de ritonavir (100 mg deux fois par jour), la nature et la fréquence des effets indésirables (Grade 2-4) et les anomalies biologiques de Grade 3/4 se sont montrées similaires à celles observées après administration d'Agenerase seul, à l'exception d'une augmentation des taux de triglycérides et des taux de CPK, très fréquemment observée chez les patients recevant Agenerase associé à de faibles doses de ritonavir.

4.9 Surdosage

Peu de cas de surdosage ont été rapportés avec Agenerase. En cas de surdosage, une surveillance médicale adaptée avec un éventuel traitement symptomatique devra être mise en place, si nécessaire (voir rubrique 4.8). L'amprénavir étant fortement lié aux protéines, il est peu probable que la dialyse contribue à réduire les taux sanguins d'amprénavir.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : inhibiteur de protéase ; code ATC : J05A E05

Mécanisme d'action

L'amprénavir est un inhibiteur compétitif de la protéase du VIH-1. L'amprénavir se lie au site actif de la protéase du VIH-1 et prévient ainsi la transformation des précurseurs polyprotéiniques gag et gag-pol viraux, conduisant à la formation de particules virales immatures non-infectieuses.

L'activité antivirale *in vitro* observée avec le fosamprénavir est due à la présence de faibles quantités d'amprénavir.

Activité antivirale *in vitro*

L'activité antivirale *in vitro* de l'amprénavir contre le VIH-1 IIIB a été évaluée à la fois sur des lignées cellulaires lymphoblastiques infectées de façon aiguë et chronique (MT-4, CEM-CCRF, H9) et sur des lymphocytes sanguins périphériques. La concentration inhibitrice 50 % (IC₅₀) de l'amprénavir était comprise entre 0,012 et 0,08 µM pour les cellules infectées de façon aiguë et de 0,41 µM pour les cellules infectées de façon chronique (1 µM = 0,50 µg/ml). La relation entre l'activité anti-VIH-1 *in vitro* de l'amprénavir et l'inhibition de la réplication du VIH-1 chez l'Homme n'a pas été définie.

Résistance

In vitro

Des isolats de HIV-1 avec une sensibilité diminuée à l'amprénavir ont été sélectionnés pendant des études *in vitro* de passages en série. Une sensibilité réduite à l'amprénavir a été associée aux virus ayant développé les mutations I50V ou I84V ou V32I+I47V ou I54M.

In vivo

a) Patients non préalablement traités par antirétroviraux (ART) ou par un Inhibiteur de Protéase (IP)

(Note : Agenerase n'est pas approuvé chez les patients non préalablement traités par antirétroviraux (ART) ou par un Inhibiteur de Protéase (IP)).

Différents schémas thérapeutiques ont été évalués dans les programmes de développement d'amprénavir/fosamprénavir avec ou sans co-administration de ritonavir. L'analyse des échantillons de patients en échec virologique avec ces schémas thérapeutiques a défini quatre profils de résistance : V32I+I47V, I50V, I54L/M et I84V.

D'autres mutations susceptibles de contribuer à la résistance ont été observées : L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V et I93L.

Quand des patients non préalablement traités par un antirétroviral recevaient les doses actuellement recommandées de fosamprénavir/ritonavir, comme avec d'autres schémas thérapeutiques avec un IP boosté par le ritonavir, les mutations décrites étaient peu fréquemment observées. Dans l'essai ESS100732, 16 des 434 patients non préalablement traités par un antirétroviral, ayant reçu du fosamprénavir 700 mg / ritonavir 100 mg, deux fois par jour, étaient en échec virologique après la 48ème semaine ; 14 isolats viraux ont été génotypés. Trois des 14 isolats présentaient des mutations de résistance du gène de la protéase. Une mutation de résistance a été observée dans chacun des 3 isolats : K20K/R, I54I/L et I93I/L respectivement.

Parmi les 59 patient, non préalablement traités par un IP, inclus dans les études pédiatriques, l'analyse génotypique des isolats de 13 des 14 patients en échec virologique a montré un profil de résistance similaire à celui observé chez les adultes.

b) Patients prétraités par Inhibiteurs de Protéase

Amprénavir

Etudes chez les patients prétraités par Inhibiteurs de Protéase : dans l'étude PRO30017 (amprénavir 600 mg / ritonavir 100 mg deux fois par jour dans 2 sous-études A et B avec respectivement 80 et 37 patients), les mutations suivantes ont émergé chez les patients en échec virologique : 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 et I93L/M.

Fosamprénavir

Etudes chez les patients prétraités par Inhibiteurs de Protéase : dans l'étude APV30003 et son extension APV30005 (fosamprénavir 700 mg / ritonavir 100 mg deux fois par jour : n=107), les mutations suivantes sont apparues sur les isolats des patients en échec virologique après 96 semaines : L10F/I, G16E, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V et L90M.

Dans les études pédiatriques APV20003 et APV29005, 67 patients préalablement traités par Inhibiteur de Protéase ont reçu l'association fosamprénavir/ritonavir et sur 22 isolats génotypés de patients en échec virologique, neuf ont présenté des mutations de la protéase liées au traitement. Les profils de mutations étaient similaires à ceux décrits chez les patients adultes préalablement traités par IP et recevant l'association fosamprénavir/ritonavir.

Analyses basées sur un test de résistance génotypique.

Les systèmes d'interprétation génotypique peuvent être utilisés pour estimer l'activité de l'association amprénavir / ritonavir ou fosamprénavir / ritonavir chez les sujets dont les isolats sont résistants aux Inhibiteurs de Protéase. L'actuel algorithme de l'ANRS AC-11 (juillet 2006) pour l'association fosamprénavir / ritonavir définit la résistance par la présence des mutations V32I+I47A/V, ou I50V, ou d'au moins 4 mutations parmi : L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V et L90M et est associée aussi bien à une résistance phénotypique augmentée au fosamprénavir associé au ritonavir qu'à une probabilité diminuée de la réponse virologique (résistance). Les conclusions concernant la pertinence de mutations ou de profils de mutations particuliers sont sujettes à modifications en fonction de données additionnelles. Aussi, il est recommandé de toujours consulter les systèmes d'interprétation actualisés pour l'analyse des résultats de test de résistance.

Analyses basées sur un test de résistance phénotypique

Des systèmes d'interprétation phénotypique cliniquement validés peuvent être utilisés, en association avec les données génotypiques, pour évaluer l'activité de l'association amprénavir/ritonavir ou de l'association fosamprénavir/ritonavir chez les patients présentant des souches résistantes aux IP. Des laboratoires produisant des tests-diagnostic ont développé des seuils de détection phénotypiques pour l'association FPV/RTV qui peuvent être utilisés pour interpréter les résultats des tests de résistance.

Résistance croisée

Des isolats du VIH-1 avec une sensibilité diminuée à l'amprénavir ont été sélectionnés au cours des études *in vitro* de passages en série. Une sensibilité réduite à l'amprénavir était associée à un virus ayant développé des mutations I50V ou I84V ou V32I+I47V ou I54M. Chacun de ces 4 profils génétiques, associé à une sensibilité réduite à l'amprénavir, produit des résistances croisées au ritonavir alors que la sensibilité à l'indinavir, au nelfinavir et au saquinavir est généralement conservée. Des données sur les résistances croisées entre l'amprénavir et les autres inhibiteurs de protéase sont actuellement disponibles pour ces 4 voies de résistance au fosamprénavir, seul ou en association avec d'autres mutations. Sur la base des données issues de 25 patients non préalablement traités par antirétroviraux, en échec de traitement contenant du fosamprénavir (l'un d'entre eux ayant présenté une résistance à l'inclusion au lopinavir et au saquinavir et un autre au tipranavir), les voies de résistance associées à l'amprénavir produisent une résistance croisée limitée à l'association atazanavir/ritonavir (trois souches sur 25), à l'association darunavir/ritonavir (quatre souches sur 25), à l'association indinavir/ritonavir (une souche sur 25), à l'association lopinavir/ritonavir (trois souches sur 24), au saquinavir (trois souches sur 24) et à l'association tipranavir/ritonavir (quatre souches sur 24). Inversement, l'amprénavir conserve son activité contre quelques isolats ayant une résistance à d'autres IPs et cette activité conservée dépendrait du nombre et du type de mutations de résistance de la protéase présentes dans les isolats.

Poursuivre un traitement par inhibiteur de protéase pour lequel le patient est en échec augmente significativement le nombre de mutations clés entraînant des résistances aux Inhibiteurs de Protéase. Il

est recommandé de suspendre précocement un traitement inefficace afin de limiter l'accumulation de multiples mutations qui peuvent être préjudiciables à un traitement de sauvetage ultérieur.

Les résistances croisées entre l'amprénavir et les inhibiteurs de la transcriptase inverse sont peu probables, leurs cibles enzymatiques étant différentes.

Il n'est pas recommandé d'utiliser Agenerase en monothérapie du fait du risque d'apparition rapide de virus résistants.

Expérience clinique

Adultes prétraités par inhibiteurs de protéase (IP), traités par Agenerase boosté, capsules molles.

L'efficacité d'Agenerase boosté par ritonavir 100 mg deux fois par jour a été démontrée dans l'étude PRO30017, étude randomisée, en ouvert dans laquelle les patients prétraités par IP et en échec virologique (charge virale ≥ 1000 copies/ml) recevaient soit de l'Agenerase (600 mg deux fois par jour) en association avec du ritonavir (100 mg deux fois par jour) et des analogues nucléosidiques (INTI), soit une association antirétrovirale standard contenant un IP de référence principalement boosté par de faibles doses de ritonavir.

Cent soixante trois (163) patients porteurs d'un virus sensible à Agenerase, à au moins un autre IP ainsi qu'à au moins un INTI ont été inclus dans la sous-étude A de l'étude PRO30017. L'analyse principale évaluait la non-infériorité de l'association Agenerase / ritonavir par rapport à un IP de référence à la 16^{ème} semaine en se basant sur l'évolution moyenne par rapport à l'inclusion de la charge virale plasmatique (ARN VIH-1) en fonction du temps, exprimée en aire sous la courbe, avec une marge de non-infériorité de 0,4 log₁₀ copies/ml.

Résultats à la 16^{ème} semaine

	Amprénavir / ritonavir (n = 80)	Inhibiteur de protéase de référence (n=83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV (20%)	Différence selon le traitement
<i>Caractéristiques à l'inclusion</i>			
Charge virale ARN VIH- 1 médiane : log ₁₀ copies/ml (intervalle)	4,11 (2,51-5,97)	4,10 (2,34-6,07)	
Taux médian de CD4 : cellules/ml (intervalle)	265 (8-837)	322 (36-955)	
Nombre d'IP pris avant l'inclusion [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥3	35 (44)	29 (35)	
Nombre médian de mutations primaires aux IP ¹	1,0 (intervalle 0-2)	1,0 (intervalle 0-2)	
Nombre de INTIs pris avant l'inclusion [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
≥4			
<i>Résultats^a</i>			
Evolution moyenne de la charge virale exprimée en aire sous la courbe : log ₁₀ copies/ml	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c
Pourcentage de patients avec taux plasmatique d'ARN VIH 1 < 400 copies/ml (%)	66	70	6 (-21,9) ^c

^a Population en intention de traiter (Exposée) : analyse observée

^b Différence stratifiée moyenne

^c Intervalle de confiance à 95%

¹ Les mutations primaires sont définies par l'IAS USA 2002 au moment de l'analyse initiale : D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Enfants lourdement prétraités, Agenerase non boosté

L'efficacité d'Agenerase non boosté a été démontrée dans deux études cliniques non contrôlées incluant 288 enfants infectés par le VIH âgés de 2 à 18 ans, parmi lesquels 152 avaient déjà reçu des IP. Les études ont évalué Agenerase solution buvable et capsules aux doses de 15mg/kg trois fois par jour, 20 mg/kg trois fois par jour, 20 mg/kg deux fois par jour et 22,5 mg/kg deux fois par jour bien que la majorité des patients ait reçu 20 mg/kg deux fois par jour. Les patients âgés d'au moins 13 ans et pesant au moins 50 kg ont reçu Agenerase à la dose de 1200 mg deux fois par jour. Il n'y a pas eu d'utilisation concomitante de faibles doses de ritonavir et la majorité des sujets prétraités par IP avait déjà été préalablement exposés à au moins un (78 %) ou deux (42 %) des INTIs associés avec Agenerase. A la 48^{ème} semaine, environ 25 % des patients avait une charge virale ARN-VIH 1 < 10 000 copies/ml et 9 % < 400 copies/ml avec une variation moyenne du nombre de lymphocytes CD4+ par rapport à l'inclusion de 26 CD4+ / mm³ (n = 74).

Sur la base de ces données, le bénéfice attendu d'Agenerase non boosté par ritonavir lors de l'optimisation d'une thérapie chez des enfants prétraités par IP doit être considéré avec prudence.

Il n'y a pas de donnée sur l'efficacité d'Agenerase boosté par ritonavir chez les enfants.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : après administration orale, l'amprénavir est rapidement et bien absorbé. La biodisponibilité absolue est inconnue, en raison de l'absence d'une formulation intraveineuse utilisable chez l'homme. Environ 90 % d'une dose d'amprénavir radiomarké administrée par voie orale ont été retrouvés dans l'urine et les fèces, principalement sous forme de métabolites de l'amprénavir. Après administration orale, le délai moyen d'obtention de la concentration plasmatique maximale (t_{max}) de l'amprénavir est compris entre 1 et 2 heures pour la capsule molle, et est compris entre 0,5 à 1 heure pour la solution buvable. Un second pic est observé après 10 à 12 heures, et pourrait correspondre, soit à une absorption tardive, soit à une recirculation entéro-hépatique.

Aux posologies thérapeutiques (1200 mg deux fois par jour), la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre de l'amprénavir (capsule molle) est de 5,36 µg/ml (0,92 - 9,81) et la C_{min} à l'état d'équilibre est de 0,28 µg/ml (0,12 - 0,51). L'ASC moyenne sur un intervalle d'administration de 12 heures est de 18,46 µg.h/ml (3,02 - 32,95). Les capsules à 50 mg et à 150 mg se sont avérées bioéquivalentes. A doses équivalentes, la solution buvable est moins biodisponible que les capsules, avec une baisse de l'ASC et de la C_{max} d'environ 14 % et 19 %, respectivement (voir rubrique 4.2).

L'ASC et la C_{min} d'amprénavir ont été augmentées respectivement de 64 % et 508 % et la C_{max} diminuée de 30 % lorsque le ritonavir (100 mg deux fois par jour) a été co-administré avec l'amprénavir (600 mg deux fois par jour) par rapport aux valeurs obtenues après administration de doses d'amprénavir de 1200 mg deux fois par jour.

Bien que l'administration de l'amprénavir avec de la nourriture entraîne une diminution de 25 % de l'ASC, ceci n'a pas d'influence sur la concentration d'amprénavir à 12 heures (C_{12}). La concentration minimale à l'état d'équilibre (C_{min}) n'est donc pas influencée par la prise de nourriture malgré l'effet de la nourriture sur la vitesse et le taux d'absorption.

Distribution : le volume apparent de distribution est important, d'environ 430 litres (6 l/kg pour un poids corporel de 70 kg), l'amprénavir pénétrant librement dans les tissus. La concentration d'amprénavir dans le liquide céphalo-rachidien représente moins de 1 % de la concentration plasmatique.

Dans les études *in vitro*, le taux de liaison aux protéines de l'amprénavir est d'environ 90 %. L'amprénavir est principalement lié à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG) mais également à l'albumine. Une diminution des concentrations d'AAG a été observée au cours du traitement antirétroviral. Cette modification entraîne une diminution de la concentration plasmatique totale de la substance active. Toutefois, la quantité d'amprénavir libre, qui représente la fraction active, n'est vraisemblablement pas modifiée. Bien que la concentration de fraction libre de la substance active libre de la substance active reste constante en valeur absolue, le pourcentage de cette fraction libre fluctuera directement en fonction de la concentration totale à l'état d'équilibre, de la C_{max} à la C_{min} au cours d'un intervalle d'administration. Ceci entraînera une modification du volume apparent de distribution de la substance active totale, mais le volume de distribution de la fraction libre ne sera pas modifié.

Des interactions cliniquement significatives, dues au déplacement de la liaison aux protéines par des médicaments principalement liés à l'AAG, ne sont généralement pas observées. Par conséquent, des interactions médicamenteuses avec l'amprénavir en raison d'un déplacement de la liaison protéique sont très improbables.

Métabolisme : l'amprénavir est principalement métabolisé par le foie, moins de 3 % étant éliminé sous forme inchangée dans les urines. L'amprénavir est métabolisé principalement par le cytochrome P450 3A4. L'amprénavir est à la fois substrat et inhibiteur du CYP3A4. Par conséquent, les médicaments inducteurs, inhibiteurs ou substrats du cytochrome 3A4 doivent être utilisés avec prudence en cas de co-administration avec Agenerase (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Elimination : la demi-vie d'élimination plasmatique de l'amprénavir est comprise entre 7,1 et 10,6 heures. La demi-vie plasmatique de l'amprénavir est augmentée lorsque Agenerase capsules molles est co-administré avec le ritonavir. Après administration orale de doses multiples d'amprénavir (1200 mg deux fois par jour), on n'observe aucune accumulation significative de la substance active. L'élimination de l'amprénavir se fait principalement par métabolisme hépatique, avec moins de 3 % du produit excrété sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites et la forme inchangée de l'amprénavir retrouvés dans les urines et les fèces représentent respectivement, environ 14 % et 75 % de la dose administrée d'amprénavir.

Populations spécifiques

Enfants : la pharmacocinétique de l'amprénavir chez l'enfant de 4 ans ou plus est comparable à celle observée chez l'adulte. Des posologies de 20 mg/kg deux fois par jour et de 15 mg/kg trois fois par jour d'Agenerase capsules ont permis d'atteindre des imprégnations plasmatiques d'amprénavir journalières similaires à celles obtenues à la posologie de l'adulte (1200 mg deux fois par jour). La solution buvable d'amprénavir a une biodisponibilité inférieure de 14 % à celle des capsules molles. De ce fait, les posologies d'Agenerase capsules molles et solution buvable ne sont pas superposables au mg équivalent.

Personnes âgées : la pharmacocinétique de l'amprénavir n'a pas été étudiée chez les patients de plus de 65 ans.

Insuffisants rénaux : aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients insuffisants rénaux. Moins de 3 % de la dose d'amprénavir administrée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. L'influence d'une insuffisance rénale sur l'élimination de l'amprénavir devrait être minimale. Par conséquent, aucune modification de la posologie initiale ne semble nécessaire. La clairance rénale du ritonavir est également négligeable ; par conséquent, l'élimination de l'amprénavir et du ritonavir devrait être minimale en cas d'insuffisance rénale.

Insuffisants hépatiques : la pharmacocinétique de l'amprénavir est significativement modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. L'ASC est augmentée d'environ 3 fois chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et est quadruplée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. La clairance est diminuée de la même façon que l'ASC. Par conséquent, la posologie doit être réduite chez ces patients (voir rubrique 4.2). Ces schémas posologiques permettront d'atteindre des concentrations plasmatiques d'amprénavir similaires à celles obtenues chez les sujets sains recevant une dose de 1200 mg deux fois par jour, sans administration concomitante de ritonavir.

5.3 Données de sécurité précliniques

Au cours des études de carcinogénèse à long terme réalisées avec l'amprénavir chez la souris et le rat, des adénomes hépato-cellulaires bénins ont été observés chez les mâles à un niveau d'exposition systémique équivalent à deux fois (souris) et 3,8 fois (rat) celui observé chez l'Homme recevant 1200 mg deux fois par jour d'amprénavir seul.

Chez la souris mâle, une altération des foyers hépato-cellulaires a été observée pour des doses équivalentes à au moins deux fois l'exposition thérapeutique chez l'Homme.

Une incidence plus élevée de carcinome hépatocellulaire a été observée dans tous les groupes de souris mâles traités par amprénavir. Cependant, cette augmentation ne s'est pas révélée statistiquement significative par rapport aux souris mâles des groupes contrôles. Le mécanisme d'apparition des adénomes et carcinomes hépatocellulaires observés lors de ces études n'a pas été élucidé. La signification des effets observés est donc incertaine chez l'Homme. Néanmoins, d'après les données d'exposition systémique issues à la fois des études cliniques et après mise sur le marché, peu d'éléments sont en faveur d'une pertinence clinique.

L'amprénavir ne s'est avéré ni mutagène, ni génotoxique dans une batterie de tests réalisés *in vitro* et *in vivo*, y compris dans les tests de mutation bactérienne (test d'Ames), du lymphome de souris, du micronucleus chez le rat, et dans le test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes circulants humains.

Dans les études de toxicité réalisées chez l'animal adulte, les observations cliniquement significatives se sont limitées à des atteintes hépatiques et à des troubles gastro-intestinaux. La toxicité hépatique a consisté en une élévation des enzymes hépatiques, une augmentation du poids du foie, des anomalies à l'examen microscopique du foie incluant une nécrose des hépatocytes. Cette toxicité hépatique peut être surveillée et décelée en pratique clinique par dosage des ASAT, ALAT et phosphatases alcalines. Toutefois, aucune hépatotoxicité significative n'a été observée chez les patients traités lors des essais cliniques, que ce soit lors de l'administration d'Agenerase ou après son arrêt.

L'amprénavir n'affecte pas la fertilité.

Aucun potentiel sensibilisant, ni toxicité locale, n'ont été observés chez l'animal. Cependant, une légère irritation oculaire a été mise en évidence chez le lapin.

Les études de toxicité menées chez le jeune animal traité à partir de l'âge de quatre jours ont révélé une mortalité élevée, tant chez les animaux témoins que chez les animaux ayant reçu de l'amprénavir. Ces résultats suggèrent que, chez le jeune animal, les voies métaboliques sont incomplètement développées, celui-ci ne pouvant éliminer l'amprénavir ou certains composants de la formulation (ex : propylèneglycol, PEG400). Toutefois, la possibilité de survenue d'une réaction anaphylactique associée au PEG400 ne peut pas être exclue. Lors des études cliniques, la tolérance et l'efficacité d'Agenerase chez l'enfant âgé de moins de quatre ans n'ont pas encore été établies.

Chez la souris, la rate et la lapine gravides, aucun effet majeur n'a été observé sur le développement embryo-foetal. Cependant, pour des imprégnations plasmatiques systémiques significativement plus faibles (lapin) ou non significativement plus élevées (rat) que l'imprégnation attendue chez l'homme à doses thérapeutiques, un certain nombre de modifications mineures, comprenant un allongement du thymus et des variations squelettiques mineures, a été constaté indiquant un retard de développement. Une augmentation dose dépendante du poids du placenta a été observée chez le rat et le lapin, ce qui peut indiquer des effets sur la fonction placentaire. Il est donc recommandé aux femmes en âge de procréer et traitées par Agenerase d'utiliser une méthode efficace de contraception mécanique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Enveloppe de la capsule molle : gélatine, glycérol, solution de d-sorbitol (E420) et de sorbitans, dioxyde de titane et encre d'impression rouge.

Contenu de la capsule molle : succinate de d-alpha tocophéryyl polyéthylène glycol 1000 (TPGS), macrogol 400 (PEG 400), propylèneglycol.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Un ou deux flacons blancs en polyéthylène de haute densité (HDPE) contenant chacun 240 capsules molles.

6.6 Précautions particulières lors de l'élimination

Tout produit inutilisé doit être éliminé selon la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Royaume-Uni

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 octobre 2000
Date du dernier renouvellement : 17 novembre 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Une information détaillée concernant ce produit pharmaceutique est disponible sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Agenerase 15 mg/ml, solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La solution buvable d'Agenerase contient 15 mg/ml d'amprénavir.

Excipients :

Pour une liste exhaustive des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable

La solution buvable est translucide, de couleur jaune pâle à jaune, aromatisée au raisin, au chewing-gum et à la menthe.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Agenerase est indiqué, en association à d'autres antirétroviraux, dans le traitement des patients adultes et des enfants âgés de plus de 4 ans infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement avec inhibiteur de protéase (IP). Le choix d'un traitement par amprénavir devrait prendre en compte les résultats des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs (voir rubrique 5.1).

Le bénéfice d'Agenerase potentialisé par le ritonavir n'a pas été démontré chez les patients n'ayant jamais reçu d'antiprotéase ni chez les patients en ayant déjà reçu.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Les patients devront être informés de l'importance de se conformer à la posologie recommandée.

Agenerase solution buvable est administré par voie orale et peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Agenerase est également disponible sous forme de capsules. La solution buvable d'Agenerase a une biodisponibilité inférieure de 14 % à celle des capsules molles. De ce fait, les posologies d'Agenerase capsule molle et solution buvable ne sont pas transposables au mg équivalent (voir rubrique 5.2).

Les patients devront arrêter le traitement par Agenerase solution buvable dès qu'ils seront en mesure d'avaler les capsules d'Agenerase (voir rubrique 4.4).

Patients de 4 ans et plus dans l'incapacité d'avaler les capsules : la posologie recommandée d'Agenerase solution buvable est de 17 mg (1,1 ml)/kg trois fois par jour, sans excéder la dose maximale de 2800 mg par jour, en association à d'autres antirétroviraux (voir rubrique 5.1).

Les interactions pharmacocinétiques entre l'amprénavir et de faibles doses de ritonavir ou d'autres inhibiteurs de protéase n'ont pas encore été évaluées chez l'enfant. De plus, aucune recommandation posologique ne pouvant être faite sur l'utilisation concomitante d'Agenerase solution buvable et de faibles doses de ritonavir, l'utilisation de cette association doit être évitée chez ces patients.).

Enfants de moins de 4 ans : Agenerase solution buvable est contre-indiqué chez les enfants de moins de 4 ans (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Sujets âgés : la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'amprénavir n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale : bien qu'aucune adaptation posologique de l'amprénavir ne soit considérée comme nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale, Agenerase solution buvable est contre-indiqué chez les patients ayant une défaillance rénale (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique : Agenerase solution buvable est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance ou une défaillance hépatique (voir rubrique 4.3) (voir Résumé des Caractéristiques d'Agenerase capsules molles).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

En raison du risque potentiel de toxicité dû à la quantité importante de propylèneglycol (excipient) dans la solution buvable, Agenerase solution buvable est contre-indiqué chez les nouveaux-nés et les enfants de moins de 4 ans, les femmes enceintes, les patients ayant une insuffisance ou une défaillance hépatique et les patients ayant une défaillance rénale. Agenerase solution buvable est également contre-indiqué chez les patients traités par disulfiram, ou tout autre médicament réduisant le métabolisme de l'alcool (ex : métronidazole), ou par des préparations contenant de l'alcool (ex : solution buvable de ritonavir) ou du propylèneglycol (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Agenerase ne doit pas être co-administré avec les médicaments substrats du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et ayant un index thérapeutique étroit. Ce type d'association peut entraîner une inhibition compétitive du métabolisme de ces médicaments, et induire un risque d'effets indésirables graves ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital, tels qu'une arythmie cardiaque (ex : amiodarone, bépridil, quinidine, terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide), une dépression respiratoire et/ou une sédation prolongée (ex : triazolam et midazolam administrés par voie orale (pour les précautions d'emploi concernant le midazolam administré par voie parentérale, voir rubrique 4.5)) une vasoconstriction spasmodique périphérique ou une ischémie et une ischémie des autres tissus, incluant une ischémie cérébrale ou du myocarde (ex : dérivés de l'ergot de seigle).

L'administration concomitante de rifampicine avec Agenerase associé à de faibles doses de ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées au cours d'un traitement par amprénavir, en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'activité clinique de l'amprénavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent être informés qu'Agenerase, comme les autres traitements antirétroviraux actuels, n'élimine pas le VIH. L'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'évolution de l'infection par le VIH reste possible. La prévention du risque de transmission par voie sexuelle ou par voie sanguine du VIH par les traitements antirétroviraux disponibles, y compris par Agenerase, n'a pas été démontrée. Les précautions appropriées doivent être maintenues.

Sur la base des données de pharmacodynamie actuelles, l'amprénavir doit être utilisé en association à au moins deux autres antirétroviraux. Si l'amprénavir est utilisé en monothérapie, des souches virales résistantes apparaissent rapidement (voir rubrique 5.1).

Atteinte hépatique : L'amprénavir et le propylèneglycol étant principalement métabolisés au niveau du foie, Agenerase solution buvable est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance ou une défaillance hépatique (voir rubrique 4.3).

Les patients traités par Agenerase solution buvable, particulièrement les insuffisants rénaux ou les patients dont la capacité à métaboliser le propylèneglycol est diminuée (par exemple, patients d'origine asiatique) doivent être suivis avec attention en raison des effets secondaires potentiellement liés à la quantité élevée en propylèneglycol (550 mg/ml) contenue dans la solution buvable d'Agenerase. Ces effets secondaires sont : crises convulsives, obnubilations, tachycardie, hyperosmolarité, acidose lactique, toxicité rénale et hémolyse. Pour les patients ayant une défaillance rénale, une insuffisance ou une défaillance hépatique, les enfants et les femmes enceintes, voir 4.3. La co-administration d'Agenerase solution buvable avec le disulfiram ou tout autre médicament réduisant le métabolisme de l'alcool (ex : métronidazole), ou les préparations contenant de l'alcool (ex : ritonavir solution buvable) ou du propylèneglycol, est contre-indiquée (voir rubriques 4.3, 4.5).

Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante d'Agenerase/ritonavir et de fluticasone, ou d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4, n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne (voir rubrique 4.5).

Le métabolisme de la simvastatine et de la lovastatine, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase étant fortement dépendant du cytochrome CYP3A4, l'administration concomitante d'Agenerase et de simvastatine ou de lovastatine n'est pas recommandée en raison du risque accru de myopathie voire de rhabdomyolyse. La prudence est également recommandée lorsque Agenerase est administré avec l'atorvastatine, cette dernière étant métabolisée à moindre degré par le cytochrome CYP3A4. Dans ce cas, une diminution de la dose d'atorvastatine doit être envisagée. Si un traitement par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine sont recommandées (voir rubrique 4.5).

La surveillance des concentrations est possible pour certaines substances pouvant induire des effets indésirables graves ou mettant en jeu le pronostic vital du patient, tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, les anti-dépresseurs tricycliques et la warfarine (contrôle de l'INR – International Normalised Ratio) ; ceci devrait réduire le risque potentiel de survenue de problèmes de tolérance lors de leur association avec Agenerase.

L'utilisation concomitante d'Agenerase avec l'halofantrine ou la lidocaïne (par voie systémique) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Les anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) doivent être utilisés avec précaution. Agenerase peut être moins efficace en raison de la baisse des concentrations plasmatiques d'amprénavir chez les patients prenant ces médicaments simultanément (voir rubrique 4.5).

La surveillance des concentrations thérapeutiques des médicaments immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus, rapamycine) est recommandée quand ils sont co-administrés avec Agenerase (voir rubrique 4.5).

La prudence est conseillée en cas d'utilisation concomitante d'Agenerase et d'inhibiteurs de la PDE5 (le sildénafil et le vardénafil par exemple) (voir rubrique 4.5).

La prudence est conseillée en cas d'administration concomitante d'Agenerase et de la delavirdine (voir rubrique 4.5).

Une réduction de la dose de rifabutine d'au moins 50 % est recommandée lorsqu'elle est administrée avec Agenerase. Lorsque le ritonavir est co-administré une réduction supplémentaire de dose peut être nécessaire (voir rubrique 4.5).

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être modifiée du fait de possibles interactions métaboliques avec l'amprénavir. Cependant, les données disponibles sont insuffisantes pour prévoir la nature de ces interactions. Il est par conséquent recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à d'autres méthodes efficaces de contraception (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante d'amprénavir et de méthadone a entraîné une diminution des concentrations de méthadone. Par conséquent, les patients recevant conjointement de la méthadone et de l'amprénavir devront être surveillés afin de détecter un éventuel syndrome de manque aux opiacés, en particulier si de faibles doses de ritonavir leur sont également administrées. Aucune recommandation d'adaptation posologique ne peut actuellement être faite pour l'amprénavir en cas de co-administration avec la méthadone.

Agenerase solution buvable contient de la vitamine E (46 UI/ml). Un apport supplémentaire en vitamine E n'est donc pas recommandé.

Agenerase solution buvable contient 1 mg de potassium par ml. Ceci doit être pris en compte lors de la prescription à des patients insuffisants rénaux ou à des patients soumis à un régime hypokaliémique.

Agenerase solution buvable contient également 4 mg de sodium par ml. Ceci doit être pris en compte lors de la prescription à des patients soumis à un régime hyposodé.

Eruptions / réactions cutanées

Eruptions/réactions cutanées : La plupart des patients ayant une éruption cutanée d'intensité légère ou modérée peuvent poursuivre leur traitement par Agenerase.

Un traitement antihistaminique approprié (ex : dichlorhydrate de cétirizine) peut diminuer l'intensité du prurit et accélérer la résolution de l'éruption cutanée.

Le traitement par Agenerase devra être arrêté définitivement si l'éruption cutanée est associée à des symptômes systémiques, allergiques ou à une atteinte muqueuse (voir rubrique 4.8).

Hyperglycémie

L'apparition de diabète sucré, d'hyperglycémie ou une aggravation de diabète pré-existant ont été rapportées chez des patients traités par des antirétroviraux comprenant des inhibiteurs de protéase. Chez certains de ces patients, les cas d'hyperglycémie ont été sévères et également associés dans quelques cas à une acidocétose. Beaucoup de ces patients présentaient un tableau médical complexe ayant nécessité, dans certains cas, un traitement comprenant des médicaments ayant pu être associés à la survenue de diabète sucré ou d'hyperglycémie. La glycémie doit être contrôlée avant de débiter le traitement par Agenerase, puis à intervalles réguliers tout au long du traitement.

Lipodystrophie

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre lipomatose viscérale et inhibiteurs de protéase (IP) d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge plus avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associés. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses.

Augmentation des lipides

Le traitement par fosamprénavir a entraîné des augmentations des concentrations en triglycérides et en cholestérol. Le dosage des triglycérides et du cholestérol doit être contrôlé avant de débiter le traitement par Telzir, puis à intervalles réguliers tout au long du traitement (voir rubrique 4.8). Les troubles lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée.

Patients hémophiles

Une augmentation des saignements, incluant l'apparition spontanée d'hématomes et d'hémarthroses, ont été rapportées chez des patients hémophiles de type A et B traités par inhibiteurs de protéase. Chez certains patients, ceci a nécessité l'administration de Facteur VIII supplémentaire. Dans plus de la moitié des cas rapportés, le traitement par inhibiteurs de protéase a été poursuivi ou réintroduit en cas d'arrêt. Une relation de cause à effet a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Les patients hémophiles devront donc être informés de la possibilité d'augmentation des saignements.

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'amprénavir est principalement métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome CYP3A4. Par conséquent, les médicaments qui utilisent cette même voie métabolique ou qui modifient l'activité du cytochrome CYP3A4 peuvent entraîner des modifications des paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir. De la même façon, l'amprénavir peut également modifier les paramètres pharmacocinétiques d'autres médicaments qui suivent cette voie métabolique.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

Substrats du CYP3A4 à index thérapeutique étroit

Agénérase ne doit pas être administré simultanément avec des médicaments à index thérapeutique étroit contenant des principes actifs substrats du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). La co-administration peut entraîner une inhibition compétitive du métabolisme de ces principes actifs, induisant ainsi une augmentation de leur concentration plasmatique et entraînant des effets indésirables graves et/ou menaçant le pronostic vital comme des arythmies cardiaques (ex : amiodarone, astémizole, bépridil, cisapride, pimozone, quinidine, terfénadine) ou des vasospasmes périphériques ou des ischémies (ex : ergotamine, dihydroergotamine) (voir rubrique 4.3).

Rifampicine

La rifampicine est un inducteur puissant du CYP3A4. Il a été montré qu'elle est responsable d'une diminution de 82% de l'ASC (Aire Sous la Courbe) de l'amprénavir, ce qui peut conduire à un échec virologique et au développement de résistances. Lors de tentatives d'augmentation de la dose d'autres inhibiteurs de protéase associés au ritonavir visant à compenser cette diminution de l'ASC de l'amprénavir, une fréquence élevée d'altérations de la fonction hépatique a été observée.

L'administration concomitante de rifampicine et d'Agénérase associé à de faibles doses de ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

L'administration concomitante d'amprénavir et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peut entraîner une diminution du taux sérique de l'amprénavir, en raison de l'effet inducteur du millepertuis sur les enzymes intervenant dans le métabolisme des médicaments. Par conséquent, les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être utilisées en association avec Agénérase. Chez les patients prenant déjà du millepertuis, les taux d'amprénavir et si possible la charge virale doivent être vérifiés, et le traitement par millepertuis arrêté. Il est possible que les taux d'amprénavir augmentent à l'arrêt du millepertuis. Un ajustement posologique de l'amprénavir pourra alors être nécessaire. L'effet inducteur peut persister au minimum deux semaines après l'arrêt du millepertuis.

▪ Autres combinaisons

A noter que les données ci-dessous concernant les interactions avec l'amprénavir ont été obtenues chez l'adulte.

Traitements antirétroviraux

➤ Inhibiteurs de protéase (IP) :

Indinavir : L'ASC, les C_{min} et C_{max} de l'indinavir, en association à l'amprénavir, sont diminuées respectivement de 38 %, 27 % et 22 %. La signification clinique de ces modifications n'est pas connue. L'ASC, les C_{min} et C_{max} de l'amprénavir sont augmentées respectivement de 33 %, 25 % et 18 %. Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration.

Saquinavir : L'ASC et la C_{min} du saquinavir, en association à l'amprénavir, sont diminuées respectivement de 19 % et 48 % alors que la C_{max} du saquinavir est augmentée de 21 %. La signification clinique de ces modifications n'est pas connue. L'ASC, les C_{min} et C_{max} de l'amprénavir sont diminuées respectivement de 32 %, 14 % et 37 %.
Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration.

Nelfinavir : L'ASC, les C_{min} et C_{max} du nelfinavir, en association à l'amprénavir, sont augmentées respectivement de 15 %, 14 % et 12 %. La C_{max} de l'amprénavir est diminuée de 14 % alors que l'ASC et la C_{min} sont augmentées respectivement de 9 % et 189 %.
Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration (voir également éfavirenz ci-après).

Ritonavir : L'ASC et la C_{min} d'amprénavir ont été augmentées respectivement de 64 % et 508 % et la C_{max} diminuée de 30 % lorsque le ritonavir (100 mg deux fois par jour) est co-administré avec les capsules d'amprénavir (600 mg deux fois par jour) par rapport aux valeurs obtenues après administration de 1200 mg d'amprénavir en capsules deux fois par jour. Le schéma posologique suivant : 600 mg d'amprénavir deux fois par jour et 100 mg de ritonavir deux fois par jour, a été utilisé dans les essais cliniques, ce qui a permis de confirmer la tolérance et l'efficacité de cette posologie.

Agénérase solution buvable et ritonavir solution buvable ne doivent pas être co-administrés (voir rubrique 4.3).

Lopinavir/ritonavir (Kaletra) : dans une étude clinique de pharmacocinétique en ouvert, chez des sujets non à jeun, l'ASC, la $C_{\max}$ et la $C_{\min}$ du lopinavir ont été diminuées de respectivement 38 %, 28 % et 52 % lorsque l'amprénavir (750 mg deux fois par jour) a été associé au Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir deux fois par jour). Dans cette même étude, l'ASC, la $C_{\max}$ et la $C_{\min}$ de l'amprénavir ont été augmentées de respectivement 72 %, 12 % et 483 % lorsque Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir deux fois par jour) a été co-administré à l'amprénavir (750 mg deux fois par jour) par rapport aux valeurs observées après administration de la posologie standard d'amprénavir (1200 mg deux fois par jour).

Les valeurs plasmatiques de la $C_{\min}$ de l'amprénavir obtenues après administration de l'association d'amprénavir (600 mg deux fois par jour) et de Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir deux fois par jour) sont environ 40 à 50 % inférieures à celles obtenues lorsque l'amprénavir (600 mg deux fois par jour) est associé au ritonavir (100 mg deux fois par jour).

L'adjonction de doses supplémentaires de ritonavir à l'association amprénavir et Kaletra augmente la $C_{\min}$ du lopinavir, mais pas celle de l'amprénavir.

Aucune recommandation posologique ne peut être faite en cas de co-administration d'amprénavir et de Kaletra. Une surveillance étroite est recommandée, car l'efficacité et la tolérance de cette association ne sont pas connues.

➤ ***Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) :***

Zidovudine : L'ASC et la $C_{\max}$ de la zidovudine, en association à l'amprénavir, sont augmentées respectivement de 31 % et 40 %. L'ASC et la $C_{\max}$ de l'amprénavir sont inchangées. Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration.

Lamivudine : L'ASC et la $C_{\max}$ de la lamivudine et de l'amprénavir sont inchangées en cas de co-administration. Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration.

Abacavir : L'ASC, les $C_{\min}$ et $C_{\max}$ de l'abacavir sont inchangées lorsqu'il est associé à l'amprénavir. L'ASC, les $C_{\min}$ et $C_{\max}$ de l'amprénavir sont augmentées respectivement de 29 %, 27 % et 47 %. Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration.

Didanosine : Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée après co-administration d'Agénérase et didanosine. Cependant, en raison de la présence d'un anti-acide dans sa composition, il est recommandé que la didanosine soit administrée à au moins une heure d'intervalle de l'Agénérase (cf. ci-après « anti-acides »).

➤ ***Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI) :***

Efavirenz : Une diminution d'environ 40 % des $C_{\max}$, ASC et $C_{\min}$ de l'amprénavir a été observée lorsque l'efavirenz est associé à l'amprénavir chez l'adulte. Lorsque l'amprénavir est associé au ritonavir, l'effet de l'efavirenz est compensé par l'effet pharmacocinétique « booster » du ritonavir. Par conséquent, si l'efavirenz est co-administré avec l'amprénavir (600 mg deux fois par jour) et le ritonavir (100 mg deux fois par jour), aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

De plus, en cas de co-administration d'efavirenz avec l'amprénavir et le nelfinavir, aucun ajustement posologique de ces trois médicaments n'est nécessaire.

La co-administration d'efavirenz avec l'amprénavir et le saquinavir n'est pas recommandée, l'exposition systémique aux deux inhibiteurs de protéase pouvant être diminuée.

Aucune recommandation posologique ne peut être faite en cas de co-administration d'amprénavir avec un autre inhibiteur de protéase et l'efavirenz chez les enfants.

Névirapine : Compte tenu de son effet connu sur d'autres inhibiteurs de protéase et des données disponibles limitées, la névirapine pourrait diminuer la concentration sérique de l'amprénavir.

Délavirdine :

Quand l'amprénavir est associé à la délavirdine, l'ASC, les C_{max} et C_{min} de la délavirdine sont diminuées de respectivement 61 %, 47 % et 88 %. L'ASC, les C_{max} et C_{min} de l'amprénavir sont augmentés respectivement de 130 %, 40 % et 125 %.

Aucune recommandation posologique ne peut être faite en cas de co-administration d'amprénavir et de délavirdine. Des précautions sont à prendre si ces médicaments sont utilisés de manière concomitante, car la délavirdine peut être moins efficace en raison d'une diminution des concentrations plasmatiques à un niveau potentiellement sous-thérapeutique.

Antibiotiques / antifongiques :

Rifabutine : La co-administration de l'amprénavir avec la rifabutine augmente de 193 % l'ASC de la rifabutine, majorant les effets indésirables liés à la rifabutine. L'augmentation de la concentration plasmatique de la rifabutine résulte probablement de l'inhibition par l'amprénavir du métabolisme de la rifabutine par le cytochrome CYP3A4. Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible, si la co-administration avec Agenerase s'avère cliniquement nécessaire, il est conseillé de diminuer la posologie recommandée de rifabutine d'au moins 50 %.

Clarithromycine : L'ASC et la C_{min} de la clarithromycine sont inchangées et la C_{max} diminuée de 10 % lorsqu'elle est associée à l'amprénavir. Les ASC, C_{min} et C_{max} de l'amprénavir sont augmentées respectivement de 18 %, 39 % et 15 %. Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration.

Erythromycine : Aucune étude pharmacocinétique d'Agenerase associé à l'érythromycine n'a été réalisée. Cependant, les taux plasmatiques de ces deux médicaments peuvent être augmentés en cas de co-administration.

Kétoconazole / Itraconazole : L'ASC et la C_{max} du kétoconazole sont augmentées respectivement de 44 % et 19 % lorsqu'il est associé à l'amprénavir seul. L'ASC et la C_{max} de l'amprénavir ont respectivement augmenté de 31 % et diminué de 16 %. Il est attendu que les concentrations d'itraconazole augmentent de la même façon que celles du kétoconazole. Aucun ajustement posologique de ces médicaments n'est nécessaire lorsque le kétoconazole ou l'itraconazole est administré en association à l'amprénavir seul.

Métronidazole : Agenerase solution buvable est contre-indiqué chez les patients traités par métronidazole (voir rubrique 4.3).

Autres interactions possibles

D'autres médicaments listés ci-dessous (substrats, inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome CYP3A4) peuvent entraîner des interactions lorsqu'ils sont co-administrés avec Agenerase. La signification clinique de ces interactions potentielles n'est pas connue et n'a pas été étudiée. Une surveillance de la tolérance de ces médicaments devra donc être réalisée lorsqu'ils sont utilisés en association avec Agenerase.

Alcool et inhibiteurs du métabolisme de l'alcool : Agenerase solution buvable contient du propylèneglycol (550 mg/ml) qui est principalement métabolisé par l'alcool déshydrogénase. Par conséquent, l'utilisation concomitante avec le disulfiram ou tout autre médicament diminuant le métabolisme de l'alcool (ex : métronidazole) ou les préparations contenant de l'alcool (ex : ritonavir solution buvable) ou du propylèneglycol, est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Anti-acides : compte tenu des données disponibles avec les autres inhibiteurs de protéase, il est conseillé de ne pas prendre simultanément d'antiacide avec Agenerase, en raison du risque de

diminution de son absorption. Il est recommandé de prendre les antiacides à distance d'Agenerase (au moins une heure).

Anticonvulsivants : l'administration concomitante d'amprénavir et de principes actifs anticonvulsivants connus comme étant des inducteurs enzymatiques (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'amprénavir. Ces combinaisons doivent être utilisées avec précaution et une surveillance des concentrations thérapeutiques est recommandée (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs calciques : l'amprénavir peut augmenter les concentrations sériques des inhibiteurs calciques tels l'amlodipine, le diltiazem, la félodipine, l'isradipine, la nicardipine, la nifédipine, la nimodipine, la nisoldipine et le vérapamil, ce qui peut induire une augmentation de leur activité et de leur toxicité.

Produits utilisés dans les troubles de l'érection : compte tenu des données disponibles avec les autres inhibiteurs de protéase, une attention particulière devra être portée en cas de prescription d'inhibiteurs de la PDE5 (le sildénafil et le vardénafil par exemple) chez les patients traités par Agenerase. L'administration concomitante avec l'Agenerase peut considérablement augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de la PDE5, avec un risque d'effets secondaires, incluant hypotension, troubles visuels et priapisme (voir rubrique 4.4) .

Propionate de fluticasone (interaction avec le ritonavir) : dans une étude clinique conduite chez des sujets sains au cours de laquelle le ritonavir sous forme de capsules a été administré à la posologie de 100 mg deux fois par jour en association avec 50 µg de propionate de fluticasone par voie nasale (4 fois par jour) pendant sept jours, les taux plasmatiques de propionate de fluticasone ont augmenté significativement, alors que les concentrations de cortisol endogène ont diminué d'environ 86 % (intervalle de confiance à 90 % : 82 à 89 %). Des effets plus importants sont attendus lorsque le propionate de fluticasone est inhalé. Des effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés chez des patients recevant le ritonavir associé au propionate de fluticasone inhalé ou administré par voie nasale ; ces effets pourraient également survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP450 3A comme le budésonide.

Par conséquent, l'administration concomitante d'Agenerase/ritonavir et de ces glucocorticoïdes n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (voir rubrique 4.4). Dans ce cas, une réduction des doses de glucocorticoïdes ou le passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple, la béclo méthasone) devra être envisagé et s'accompagner d'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques. De plus, lors de l'arrêt des glucocorticoïdes, la diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue. Les effets d'une exposition systémique élevée à la fluticasone sur les taux plasmatiques de ritonavir ne sont pas encore connus.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase dont le métabolisme est hautement dépendant du cytochrome CYP3A4, comme la lovastatine et la simvastatine, peuvent atteindre des concentrations plasmatiques fortement augmentées en cas de co-administration avec Agenerase. Comme les augmentations des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent provoquer des myopathies voire des rhabdomyolyses, l'association de ces médicaments avec Agenerase n'est pas recommandée. Le métabolisme de l'atorvastatine est moins dépendant du cytochrome CYP3A4. En cas d'administration avec Agenerase, les doses les plus faibles possibles d'atorvastatine doivent être administrées. Le métabolisme de la pravastatine et de la fluvastatine n'est pas dépendant du cytochrome CYP3A4, et des interactions médicamenteuses ne sont pas attendues avec les inhibiteurs de protéase. Si un traitement avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine est recommandée.

Immunosuppresseurs : une surveillance fréquente des concentrations thérapeutiques des immunosuppresseurs est recommandée jusqu'à leur stabilisation, les concentrations plasmatiques de

cyclosporine, de rapamycine et de tacrolimus pouvant être augmentées lorsque ceux-ci sont co-administrés avec l'amprénavir (voir rubrique 4.4).

Midazolam : le midazolam est très largement métabolisé par l'enzyme CYP3A4. La co-administration avec Agenerase, avec ou sans ritonavir, peut entraîner une augmentation importante de la concentration de cette benzodiazépine. Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée sur la co-administration d'Agenerase avec les benzodiazépines. D'après les données obtenues avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, des concentrations plasmatiques de midazolam significativement plus élevées sont attendues lorsque le midazolam est administré par voie orale. En conséquence, Agenerase ne doit pas être co-administré avec le midazolam administré par voie orale (voir rubrique 4.3), tandis que des précautions doivent être prises en cas de co-administration d'Agenerase avec le midazolam par voie parentérale. Les données sur l'utilisation concomitante du midazolam administré par voie parentérale avec d'autres inhibiteurs de protéase semblent indiquer une possible augmentation des taux plasmatiques de midazolam, de 3 à 4 fois leur valeur. Si Agenerase, avec ou sans ritonavir, est co-administré avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs (USI) ou dans une structure similaire afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.

Méthadone et dérivés opiacés : l'administration concomitante de méthadone et d'amprénavir a entraîné une diminution de la C_{max} et de l'ASC de l'énantiomère actif de la méthadone (énantiomère R) de respectivement 25 % et 13 %, ainsi qu'une diminution de la C_{max} , de l'ASC et de la C_{min} de l'énantiomère inactif de la méthadone (énantiomère S) de respectivement 48 %, 40 % et 23 %. Les patients recevant conjointement de la méthadone et de l'amprénavir devront être surveillés afin de détecter un éventuel syndrome de manque aux opiacés, en particulier si de faibles doses de ritonavir leur sont également administrées. L'administration concomitante de méthadone et d'amprénavir a entraîné une diminution de l'ASC, de la C_{max} et de la C_{min} sériques de l'amprénavir de respectivement 30 %, 27 % et 25 % par rapport aux valeurs décrites dans un groupe contrôle historique non apparié. Aucune recommandation d'adaptation posologique ne peut actuellement être faite pour l'amprénavir en cas de co-administration avec la méthadone en raison du manque de fiabilité inhérent aux contrôles historiques non appariés.

Anticoagulants oraux : une surveillance accrue de l'INR est recommandée lors de l'administration d'Agenerase avec la warfarine ou avec d'autres anticoagulants oraux, en raison d'une possible diminution ou augmentation de leur effet antithrombotique (voir rubrique 4.4).

Stéroïdes : des interactions sont possibles entre les oestrogènes et les progestatifs et l'amprénavir. Cependant, les informations disponibles sont insuffisantes pour prévoir la nature de ces interactions. L'administration concomitante de 0,035 mg d'éthinylestradiol et 1,0 mg noréthistérone) a entraîné une diminution de l'ASC et de la C_{min} de l'amprénavir de respectivement 22 % et 20 %, la C_{max} étant inchangée. La C_{min} de l'éthinylestradiol a été augmentée de 32 %, alors que l'ASC et la C_{min} de la noréthistérone ont été augmentées de respectivement 18 % et 45 %. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à d'autres méthodes de contraception.

Antidépresseurs tricycliques : une surveillance attentive des effets thérapeutiques et indésirables des antidépresseurs tricycliques (par exemple désipramine et nortriptyline) est recommandée lorsqu'ils sont administrés simultanément à l'Agenerase (voir rubrique 4.4).

Paroxetine : les concentrations plasmatiques de la paroxetine peuvent être significativement diminuées en cas de co-administration avec l'amprénavir et le ritonavir. Le mécanisme de cette interaction demeure inconnu. Sur la base de comparaisons historiques, les paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir n'étaient pas modifiés par la paroxetine. Par conséquent, si la paroxetine est co-administrée avec Agenerase et le ritonavir, il est recommandé de procéder à une titration de la dose de paroxetine en fonction de l'évaluation clinique de la réponse à l'anti-dépresseur. De plus, les patients

traités par une dose stable de paroxétine et débutant un traitement par Agenerase et ritovanir doivent être surveillés afin d'évaluer leur réponse à l'antidépresseur.

Autres agents : une augmentation des concentrations plasmatiques de certains produits peut également être observée en cas d'association avec l'amprénavir. Ceux-ci incluent : clozapine, cimétidine, dapsone, et loratadine.

Certaines substances (ex : lidocaïne (par voie systémique) et halofantrine) administrées avec Agenerase peuvent entraîner des effets indésirables graves. Leur utilisation concomitante n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse : il n'y a pas de données suffisantes concernant l'utilisation d'amprénavir chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

Agenerase solution buvable ne devrait pas être utilisé durant la grossesse en raison du risque de toxicité potentielle du propylèneglycol pour le fœtus (voir rubrique 4.3).

Allaitement : des produits dérivés de l'amprénavir ont été retrouvés dans le lait de la rate, mais on ignore si l'amprénavir est excrété ou non dans le lait humain. Une étude de reproduction chez la rate gravide traitée depuis le moment de l'implantation utérine jusqu'à l'allaitement, a montré une diminution de la prise de poids de la portée pendant la période d'allaitement. L'imprégnation systémique des femelles à l'origine de ce résultat était similaire à celle de l'être humain après administration de la dose recommandée. Le développement ultérieur de la portée, y compris la fertilité et la capacité de reproduction, n'a pas été affecté par l'administration maternelle de l'amprénavir.

Il est par conséquent recommandé aux mères traitées par Agenerase de ne pas allaiter leurs enfants. En outre, il est déconseillé aux femmes infectées par le VIH d'allaiter leur enfant afin de prévenir la transmission post-natale du virus.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Le profil de tolérance d'Agenerase a été étudié chez l'adulte et l'enfant âgé de 4 ans ou plus, au cours d'essais cliniques contrôlés, en association à divers autres médicaments antirétroviraux. Les effets indésirables considérés comme liés à Agenerase sont : troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées et paresthésies buccales ou péri-buccales. La majorité des effets indésirables associés au traitement par Agenerase a été d'intensité légère à modérée, de survenue précoce et a rarement nécessité la modification du traitement. Pour beaucoup d'entre eux, l'étude de causalité n'a pas pu formellement distinguer la responsabilité du traitement de celle de l'évolution de l'infection par le VIH et des traitements associés.

Chez l'enfant, la nature du profil de tolérance est similaire à celui observé chez l'adulte.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe organe et par fréquence (classification MedDRA). Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes :

Très fréquent	$\geq 1/10$
Fréquent	$\geq 1/100$ et $< 1/10$
Peu fréquent	$\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$

Les événements suivants ont été classés en fonction de leur fréquence, sur la base des données issues des essais cliniques et après commercialisation.

La plupart des événements listés ci-dessous sont issus de deux études cliniques (PROAB3001, PROAB3006) réalisées chez des patients non préalablement traités par inhibiteur de protéase et recevant 1200 mg d'Agenerase deux fois par jour. Sont inclus les événements (Grade 2-4) rapportés par les investigateurs comme étant imputables aux traitements de ces essais, ainsi que les anomalies biologiques de Grade 3-4 apparues au cours du traitement. A noter que les fréquences des événements rapportés dans les bras comparateurs ne sont pas mentionnées.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très fréquent : Hypercholestérolémie.

Fréquent : Elévation des triglycérides, élévation de l'amylase, redistribution anormale de la masse grasse, anorexie.

Peu fréquent : Hyperglycémie.

L'élévation des triglycérides et de l'amylase, et l'hyperglycémie (Grade 3-4) ont été principalement rapportées chez des patients ayant des valeurs anormales à l'inclusion.

Les élévations du taux de cholestérol étaient d'intensité de Grade 3-4.

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical (bosse de bison).

Avec l'amprénavir, les symptômes liés à une redistribution anormale de la masse grasse ont été peu fréquents dans l'étude PROAB3001. Seul un cas (bosse de bison) a été rapporté sur 113 sujets ($< 1\%$) n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral et traités par amprénavir en association à la lamivudine et la zidovudine, sur une durée médiane de 36 semaines. Dans l'étude PROAB3006, 7 cas (3 %) sur 245 patients préalablement traités par analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse ont été rapportés dans le groupe amprénavir et 27 cas (11 %) sur 241 dans le groupe indinavir, sur une durée médiane de 56 semaines ($p < 0,001$).

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles que des hypertriglycémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, hyperglycémie et hyperlactatémie (voir rubrique 4.4).

Affections psychiatriques :

Fréquent : Troubles de l'humeur, épisodes dépressifs

Affections du système nerveux :

Très fréquent : Céphalées

Fréquent : Paresthésies buccales/péri-buccales, tremblements, troubles du sommeil

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent : Diarrhée, nausées, flatulences, vomissements

Fréquent : Douleur et inconfort abdominal, symptômes dyspeptiques, selles molles

Affections hépatobiliaires :

Fréquent : Elévation des transaminases

Peu fréquent : Hyperbilirubinémie

L'élévation des transaminases et l'hyperbilirubinémie (Grade 3 – 4) ont été principalement rapportées chez des patients ayant des valeurs anormales à l'inclusion. La quasi-totalité des sujets ayant un bilan hépatique anormal étaient infectée par le virus de l'hépatite B ou C.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très fréquent : Eruption cutanée

Peu fréquent : Angioedème

Rare : Syndrome de Stevens Johnson

En général, les éruptions cutanées ont été d'intensité légère à modérée, érythémateuses ou maculopapuleuses, avec ou sans prurit, survenant au cours de la deuxième semaine de traitement et disparaissant spontanément en deux semaines, sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement par l'amprénavir. Un taux plus élevé d'éruptions cutanées a été rapporté chez les sujets traités par amprénavir en association avec l'éfavirenz. Des éruptions cutanées sévères ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital sont survenues chez les patients traités par amprénavir (voir rubrique 4.4).

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Une élévation des CPK, des myalgies, une myosite et, rarement, une rhabdomyolyse, ont été rapportées sous traitement par inhibiteurs de protéase, particulièrement en association avec des analogues nucléosidiques.

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : Fatigue

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire (voir rubrique 4.4).

Bien que limitée, l'expérience liée à l'utilisation d'Agenerase solution buvable montre un profil de tolérance similaire à celui des capsules.

Chez les patients préalablement traités par inhibiteurs de protéase et recevant 600 mg de capsules d'Agenerase deux fois par jour associé à de faibles doses de ritonavir (100 mg deux fois par jour), la nature et la fréquence des effets indésirables (Grade 2-4) et les anomalies biologiques de Grade 3/4 se

sont montrées similaires à celles observées après administration d'Agenerase seul, à l'exception d'une augmentation des taux de triglycérides et des taux de CPK, très fréquemment observée chez les patients recevant Agenerase associé à de faibles doses de ritonavir.

4.9 Surdosage

Peu de cas de surdosage ont été rapportés avec Agenerase. En cas de surdosage, une surveillance médicale adaptée avec un éventuel traitement symptomatique devra être mise en place, si nécessaire (voir rubrique 4.8). Agenerase solution buvable contient une quantité élevée de propylèneglycol (voir rubrique 4.4). En cas de surdosage, il est recommandé de procéder à une surveillance étroite des anomalies acido-basiques. Le propylèneglycol peut être éliminé par hémodialyse. Toutefois, l'amprénnavir étant fortement lié aux protéines, il est peu probable que la dialyse contribue à réduire les taux sanguins d'amprénnavir.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : inhibiteur de protéase ; code ATC : J05A E05

Mécanisme d'action

L'amprénnavir est un inhibiteur compétitif de la protéase du VIH-1. L'amprénnavir se lie au site actif de la protéase du VIH-1 et prévient ainsi la transformation des précurseurs polyprotéiniques gag et gag-pol viraux, conduisant à la formation de particules virales immatures non-infectieuses. L'activité antivirale *in vitro* observée avec le fosamprénnavir est due à la présence de faibles quantités d'amprénnavir.

Activité antivirale *in vitro*

L'activité antivirale *in vitro* de l'amprénnavir contre le VIH-1 IIIB a été évaluée à la fois sur des lignées cellulaires lymphoblastiques infectées de façon aiguë et chronique (MT-4, CEM-CCRF, H9) et sur des lymphocytes sanguins périphériques. La concentration inhibitrice 50 % (IC₅₀) de l'amprénnavir était comprise entre 0,012 et 0,08 µM pour les cellules infectées de façon aiguë et de 0,41 µM pour les cellules infectées de façon chronique (1 µM = 0,50 µg/ml). La relation entre l'activité anti-VIH-1 *in vitro* de l'amprénnavir et l'inhibition de la réplication du VIH-1 chez l'Homme n'a pas été définie.

Résistance

In vitro

Des isolats de HIV-1 avec une sensibilité diminuée à l'amprénnavir ont été sélectionnés pendant des études *in vitro* de passages en série. Une sensibilité réduite à l'amprénnavir a été associée aux virus ayant développé les mutations I50V ou I84V ou V32I+I47V ou I54M.

In vivo

a) Patients non préalablement traités par antirétroviraux ou par un Inhibiteur de Protéase (IP) (Note : Agenerase n'est pas approuvé chez les patients non préalablement traités par antirétroviraux (ART) ou par un Inhibiteur de Protéase (IP)).

Différents schémas thérapeutiques ont été évalués dans les programmes de développement d'amprénnavir/fosamprénnavir avec ou sans co-administration de ritonavir. L'analyse des échantillons de patients en échec virologique avec ces schémas thérapeutiques a défini quatre profils de résistance : V32I+I47V, I50V, I54L/M et I84V.

D'autres mutations susceptibles de contribuer à la résistance ont été observées : L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V, and I93L.

Quand des patients non préalablement traités par un antirétroviral recevaient les doses actuellement recommandées de fosamprénavir/ritonavir, comme avec d'autres schémas thérapeutiques avec un IP boosté par le ritonavir, les mutations décrites étaient rarement observées. Dans l'essai ESS100732, 16 des 434 patients non préalablement traités par un antirétroviral, ayant reçu du fosamprénavir 700 mg / ritonavir 100 mg, deux fois par jour, étaient en échec virologique après la 48ème semaine ; 14 isolats viraux ont été génotypés. Trois des 14 isolats présentaient des mutations de résistance du gène de la protéase. Une mutation de résistance a été observée dans chacun des 3 isolats : K20K/R, I54I/L et I93I/L respectivement.

Parmi les 59 patients, non préalablement traités par un IP, inclus dans les études pédiatriques, l'analyse génotypique des isolats de 13 des 14 patients en échec virologique a montré un profil de résistance similaire à celui observé chez les adultes.

b) Patients prétraités par Inhibiteurs de Protéase (IP)

Amprénavir

Etudes chez les patients prétraités par Inhibiteurs de Protéase : dans l'étude PRO30017 (amprénavir 600 mg / ritonavir 100 mg deux fois par jour dans 2 sous-études A et B avec respectivement 80 et 37 patients), les mutations suivantes ont émergé chez les patients en échec virologique : 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 et I93L/M.

Fosamprénavir

Etudes chez les patients prétraités par Inhibiteurs de Protéase : dans l'étude APV30003 et son extension, APV30005 (fosamprénavir 700 mg / ritonavir 100 mg deux fois par jour : n=), les mutations suivantes sont apparues sur les isolats des patients en échec virologique après 96 semaines : L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V et L90M.

Dans les études pédiatriques APV20003 et APV29005, 67 patients préalablement traités par Inhibiteur de Protéase ont reçu l'association fosamprénavir/ritonavir et sur 22 isolats génotypés de patients en échec virologique, neuf ont présenté des mutations de la protéase liées au traitement. Les profils de mutations étaient similaires à ceux décrits chez les patients adultes préalablement traités par IP et recevant l'association fosamprénavir/ritonavir.

Analyses basées sur un test de résistance génotypique.

Les systèmes d'interprétation génotypique peuvent être utilisés pour estimer l'activité de l'association amprénavir / ritonavir ou fosamprénavir / ritonavir chez les sujets dont les isolats sont résistants aux Inhibiteurs de Protéase. L'actuel algorithme de l'ANRS AC-11 (juillet 2006) pour l'association fosamprénavir / ritonavir définit la résistance par la présence des mutations V32I+I47A/V, ou I50V, ou d'au moins 4 mutations parmi : L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V et L90M et est associée aussi bien à une résistance phénotypique augmentée au fosamprénavir associé au ritonavir qu'à une probabilité diminuée de la réponse virologique (résistance). Les conclusions concernant la pertinence de mutations ou de profils de mutations particuliers sont sujettes à modifications en fonction de données additionnelles. Aussi, il est recommandé de toujours consulter les systèmes d'interprétation actualisés pour l'analyse des résultats de test de résistance.

Analyses basées sur un test de résistance phénotypique

Des systèmes d'interprétation phénotypique cliniquement validés peuvent être utilisés, en association avec les données génotypiques, pour évaluer l'activité de l'association amprénavir/ritonavir ou de l'association fosamprénavir/ritonavir chez les patients présentant des souches résistantes aux IP. Des laboratoires produisant des tests-diagnostic ont développé des seuils de détection phénotypiques pour l'association FPV/RTV qui peuvent être utilisés pour interpréter les résultats des tests de résistance.

Résistance croisée

Des isolats du VIH-1 avec une sensibilité diminuée à l'amprénavir ont été sélectionnés au cours des études *in vitro* de passages en série. Une sensibilité réduite à l'amprénavir était associée à un virus ayant développé des mutations I50V ou I84V ou V32I+I47V ou I54M. Chacun de ces 4 profils génétiques, associé à une sensibilité réduite à l'amprénavir, produit des résistances croisées au ritonavir alors que la sensibilité à l'indinavir, au nelfinavir et au saquinavir est généralement conservée. Des données sur les résistances croisées entre l'amprénavir et les autres inhibiteurs de protéase sont actuellement disponibles pour ces 4 voies de résistance au fosamprénavir, seul ou en association avec d'autres mutations. Sur la base des données issues de 25 patients non préalablement traités par antirétroviraux, en échec de traitement contenant du fosamprénavir (l'un d'entre eux ayant présenté une résistance à l'inclusion au lopinavir et au saquinavir et un autre au tipranavir), les voies de résistance associées à l'amprénavir produisent une résistance croisée limitée à l'association atazanavir/ritonavir (trois souches sur 25), à l'association darunavir/ritonavir (quatre souches sur 25), à l'association indinavir/ritonavir (une souche sur 25), à l'association lopinavir/ritonavir (trois souches sur 24), au saquinavir (trois souches sur 24) et à l'association tipranavir/ritonavir (quatre souches sur 24). Inversement, l'amprénavir conserve son activité contre quelques isolats ayant une résistance à d'autres IP et cette activité conservée dépendrait du nombre et du type de mutations de résistance de la protéase présentes dans les isolats.

Poursuivre un traitement par inhibiteur de protéase pour lequel le patient est en échec augmente significativement le nombre de mutations clés entraînant des résistances aux Inhibiteurs de Protéase. Il est recommandé de suspendre précocement un traitement inefficace afin de limiter l'accumulation de multiples mutations qui peuvent être préjudiciables à un traitement de sauvetage ultérieur.

Les résistances croisées entre l'amprénavir et les inhibiteurs de la transcriptase inverse sont peu probables, leurs cibles enzymatiques étant différentes.

Il n'est pas recommandé d'utiliser Agenerase en monothérapie du fait du risque d'apparition rapide de virus résistants.

Expérience clinique

Adultes prétraités par inhibiteurs de protéase (IP), traités par Agenerase boosté, capsules molles.

L'efficacité d'Agenerase boosté par ritonavir 100 mg deux fois par jour a été démontrée dans l'étude PRO30017, étude randomisée, en ouvert dans laquelle les patients prétraités par IP et en échec virologique (charge virale ≥ 1000 copies/ml) recevaient soit de l'Agenerase (600 mg deux fois par jour) en association avec du ritonavir (100 mg deux fois par jour) et des analogues nucléosidiques (INTI), soit une association antirétrovirale standard contenant un IP de référence principalement boosté par de faibles doses de ritonavir.

Cent soixante trois (163) patients porteurs d'un virus sensible à Agenerase, à au moins un autre IP ainsi qu'à au moins un INTI ont été inclus dans la sous-étude A de l'étude PRO30017. L'analyse principale évaluait la non-infériorité de l'association Agenerase / ritonavir par rapport à un IP de référence à la 16^{ème} semaine en se basant sur l'évolution moyenne par rapport à l'inclusion de la charge virale plasmatique (ARN VIH-1) en fonction du temps, exprimée en aire sous la courbe, avec une marge de non-infériorité de 0,4 log₁₀ copies/ml.

Résultats à la 16^{ème} semaine

	Amprénavir / ritonavir (n = 80)	Inhibiteur de protéase de référence (n=83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV (20%)	Différence selon le traitement
<i>Caractéristiques à l'inclusion</i>			
Charge virale ARN VIH- 1 médiane : log ₁₀ copies/ml (intervalle)	4,11 (2,51-5,97)	4,10 (2,34-6,07)	
Taux médian de CD4 : cellules/ml (intervalle)	265 (8-837)	322 (36-955)	
Nombre d'IP pris avant l'inclusion [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥3	35 (44)	29 (35)	
Nombre médian de mutations primaires aux IP ¹	1,0 (intervalle 0-2)	1,0 (intervalle 0-2)	
Nombre de INTIs pris avant l'inclusion [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
≥4			
<i>Résultats^a</i>			
Evolution moyenne de la charge virale exprimée en aire sous la courbe : log ₁₀ copies/ml	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c
Pourcentage de patients avec taux plasmatique d'ARN VIH 1 < 400 copies/ml (%)	66	70	6 (-21,9) ^c

^a Population en intention de traiter (Exposée) : analyse observée

^b Différence stratifiée moyenne

^c Intervalle de confiance à 95%

¹ Les mutations primaires sont définies par l'IAS USA 2002 au moment de l'analyse initiale : D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Enfants lourdement prétraités, Agenerase non boosté

L'efficacité d'Agenerase non boosté a été démontrée dans deux études cliniques non contrôlées incluant 288 enfants infectés par le VIH âgés de 2 à 18 ans, parmi lesquels 152 avaient déjà reçu des IP. Les études ont évalué Agenerase solution buvable et capsules aux doses de 15mg/kg trois fois par jour, 20 mg/kg trois fois par jour, 20 mg/kg deux fois par jour et 22,5 mg/kg deux fois par jour bien que la majorité des patients ait reçu 20 mg/kg deux fois par jour. Les patients âgés d'au moins 13 ans et pesant au moins 50 kg ont reçu Agenerase à la dose de 1200 mg deux fois par jour. Il n'y a pas eu d'utilisation concomitante de faibles doses de ritonavir et la majorité des sujets prétraités par IP avait déjà été préalablement exposés à au moins un (78 %) ou deux (42 %) des INTIs associés avec Agenerase. A la 48^{ème} semaine, environ 25 % des patients avait une charge virale ARN-VIH 1 < 10 000 copies/ml et 9 % < 400 copies/ml avec une variation moyenne du nombre de lymphocytes CD4+ par rapport à l'inclusion de 26 CD4+ / mm³ (n = 74).

Sur la base de ces données, le bénéfice attendu d'Agenerase non boosté par ritonavir lors de l'optimisation d'une thérapie chez des enfants prétraités par IP doit être considéré avec prudence.

Il n'y a pas de donnée sur l'efficacité d'Agenerase boosté par ritonavir chez les enfants.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : après administration orale, l'amprénavir est rapidement et bien absorbé. La biodisponibilité absolue est inconnue, en raison de l'absence d'une formulation intraveineuse utilisable chez l'homme. Environ 90 % d'une dose d'amprénavir radiomarké administrée par voie orale ont été retrouvés dans l'urine et les fèces, principalement sous forme de métabolites de l'amprénavir. Après administration orale, le délai moyen d'obtention de la concentration plasmatique maximale (t_{max}) de l'amprénavir est compris entre 1 et 2 heures pour la capsule molle, et est compris entre 0,5 à 1 heure pour la solution buvable. Un second pic est observé après 10 à 12 heures, et pourrait correspondre, soit à une absorption tardive, soit à une recirculation entéro-hépatique.

Aux posologies thérapeutiques (1200 mg deux fois par jour), la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre de l'amprénavir (capsule molle) est de 5,36 µg/ml (0,92 - 9,81) et la C_{min} à l'état d'équilibre est de 0,28 µg/ml (0,12 - 0,51). L'ASC moyenne sur un intervalle d'administration de 12 heures est de 18,46 µg.h/ml (3,02 - 32,95). Les capsules à 50 mg et à 150 mg se sont avérées bioéquivalentes. A doses équivalentes, la solution buvable est moins biodisponible que les capsules, avec une baisse de l'ASC et de la C_{max} d'environ 14 % et 19 %, respectivement (voir rubrique 4.2).

Bien que l'administration de l'amprénavir avec de la nourriture entraîne une diminution de 25 % de l'ASC, ceci n'a pas d'influence sur la concentration d'amprénavir à 12 heures (C_{12}). La concentration minimale à l'état d'équilibre (C_{min}) n'est donc pas influencée par la prise de nourriture malgré l'effet de la nourriture sur la vitesse et le taux d'absorption.

Distribution : le volume apparent de distribution est important, d'environ 430 litres (6 l/kg pour un poids corporel de 70 kg), l'amprénavir pénétrant librement dans les tissus. La concentration d'amprénavir dans le liquide céphalo-rachidien représente moins de 1 % de la concentration plasmatique.

Dans les études *in vitro*, le taux de liaison aux protéines de l'amprénavir est d'environ 90 %. L'amprénavir est principalement lié à l'alpha-1 glycoprotéine acide (AAG) mais également à l'albumine. Une diminution des concentrations d'AAG a été observée au cours du traitement antirétroviral. Cette modification entraîne une diminution de la concentration plasmatique totale de la substance active. Toutefois, la quantité d'amprénavir libre, qui représente la fraction active, n'est vraisemblablement pas modifiée. Bien que la concentration de fraction libre de la substance active reste constante en valeur absolue, le pourcentage de cette fraction libre fluctuera directement en fonction de la concentration totale à l'état d'équilibre, de la C_{max} à la C_{min} au cours d'un intervalle d'administration. Ceci entraînera une modification du volume apparent de distribution de la substance active totale, mais le volume de distribution de la fraction libre ne sera pas modifié.

Des interactions cliniquement significatives, dues au déplacement de la liaison aux protéines par des médicaments principalement liés à l'AAG, ne sont généralement pas observées. Par conséquent, des interactions médicamenteuses avec l'amprénavir en raison d'un déplacement de la liaison protéique sont très improbables.

Métabolisme : l'amprénavir est principalement métabolisé par le foie, moins de 3 % étant éliminé sous forme inchangée dans les urines. L'amprénavir est métabolisé principalement par le cytochrome P450 3A4. L'amprénavir est à la fois substrat et inhibiteur du CYP3A4. Par conséquent, les médicaments inducteurs, inhibiteurs ou substrats du cytochrome 3A4 doivent être utilisés avec prudence en cas de co-administration avec Agenerase (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Elimination : la demi-vie d'élimination plasmatique de l'amprénavir est comprise entre 7,1 et 10,6 heures. Après administration orale de doses multiples d'amprénavir (1200 mg deux fois par jour), on n'observe aucune accumulation significative de la substance active. L'élimination de l'amprénavir se fait principalement par métabolisme hépatique, avec moins de 3 % du produit excrété sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites et la forme inchangée de l'amprénavir retrouvés dans les

urines et les fèces représentent respectivement, environ 14 % et 75 % de la dose administrée d'amprénavir.

Populations spécifiques

Enfants : la pharmacocinétique de l'amprénavir chez l'enfant de 4 ans ou plus est comparable à celle observée chez l'adulte. Des posologies de 20 mg/kg deux fois par jour et de 15 mg/kg trois fois par jour d'Agenerase capsules ont permis d'atteindre des imprégnations plasmatiques d'amprénavir journalières similaires à celles obtenues à la posologie de l'adulte (1200 mg deux fois par jour). La solution buvable d'amprénavir a une biodisponibilité inférieure de 14 % à celle des capsules molles. De ce fait, les posologies d'Agenerase capsules molles et solution buvable ne sont pas superposables au mg équivalent.

Personnes âgées : la pharmacocinétique de l'amprénavir n'a pas été étudiée chez les patients de plus de 65 ans.

Insuffisants rénaux : aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients insuffisants rénaux. Moins de 3 % de la dose d'amprénavir administrée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. L'influence d'une insuffisance rénale sur l'élimination de l'amprénavir devrait être minimale. Par conséquent, aucune modification de la posologie initiale ne semble nécessaire.

Insuffisants hépatiques : la pharmacocinétique de l'amprénavir est significativement modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. L'ASC est augmentée d'environ 3 fois chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et est quadruplée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. La clairance est diminuée de la même façon que l'ASC. Agenerase solution buvable est contre-indiqué en cas d'insuffisance ou de défaillance hépatique (voir rubrique 4.3).

5.3 Données de sécurité précliniques

Au cours des études de carcinogénèse à long terme réalisées avec l'amprénavir chez la souris et le rat, des adénomes hépato-cellulaires bénins ont été observés chez les mâles à un niveau d'exposition systémique équivalent à 2 fois (souris) et 3,8 fois (rat) celui observé chez l'Homme recevant 1200 mg deux fois par jour d'amprénavir seul.

Chez la souris mâle, une altération des foyers hépato-cellulaires a été observée pour des doses équivalentes à au moins 2 fois l'exposition thérapeutique chez l'Homme.

Une incidence plus élevée de carcinome hépatocellulaire a été observée dans tous les groupes de souris mâles traités par amprénavir. Cependant, cette augmentation ne s'est pas révélée statistiquement significative par rapport aux souris mâles des groupes contrôles. Le mécanisme d'apparition des adénomes et carcinomes hépatocellulaires observés lors de ces études n'a pas été élucidé. La signification des effets observés est donc incertaine chez l'Homme. Néanmoins, d'après les données d'exposition systémique issues à la fois des études cliniques et après mise sur le marché, peu d'éléments sont en faveur d'une pertinence clinique.

L'amprénavir ne s'est avéré ni mutagène, ni génotoxique dans une batterie de tests réalisés *in vitro* et *in vivo*, y compris dans les tests de mutation bactérienne (test d'Ames), du lymphome de souris, du micronucleus chez le rat, et dans le test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes circulants humains.

Dans les études de toxicité réalisées chez l'animal adulte, les observations cliniquement significatives se sont limitées à des atteintes hépatiques et à des troubles gastro-intestinaux. La toxicité hépatique a consisté en une élévation des enzymes hépatiques, une augmentation du poids du foie, des anomalies à l'examen microscopique du foie incluant une nécrose des hépatocytes. Cette toxicité hépatique peut être surveillée et décelée en pratique clinique par dosage des ASAT, ALAT et phosphatases alcalines.

Toutefois, aucune hépatotoxicité significative n'a été observée chez les patients traités lors des essais cliniques, que ce soit lors de l'administration d'Agenerase ou après son arrêt.

L'amprénavir n'affecte pas la fertilité.

Aucun potentiel sensibilisant, ni toxicité locale, n'ont été observés chez l'animal. Cependant, une légère irritation oculaire a été mise en évidence chez le lapin.

Les études de toxicité menées chez le jeune animal traité à partir de l'âge de quatre jours ont révélé une mortalité élevée, tant chez les animaux témoins que chez les animaux ayant reçu de l'amprénavir. Ces résultats suggèrent que, chez le jeune animal, les voies métaboliques sont incomplètement développées, celui-ci ne pouvant éliminer l'amprénavir ou certains composants de la formulation (ex : propylèneglycol, PEG400). Toutefois, la possibilité de survenue d'une réaction anaphylactique associée au PEG400 ne peut pas être exclue. Lors des études cliniques, la tolérance et l'efficacité d'Agenerase chez l'enfant âgé de moins de quatre ans n'ont pas encore été établies.

Chez la souris, la rate et la lapine gravides, aucun effet majeur n'a été observé sur le développement embryo-foetal. Cependant, pour des imprégnations plasmatiques systémiques significativement plus faibles (lapin) ou non significativement plus élevées (rat) que l'imprégnation attendue chez l'homme à doses thérapeutiques, un certain nombre de modifications mineures, comprenant un allongement du thymus et des variations squelettiques mineures, a été constaté indiquant un retard de développement. Une augmentation dose dépendante du poids du placenta a été observée chez le rat et le lapin, ce qui peut indiquer des effets sur la fonction placentaire. Il est donc recommandé aux femmes en âge de procréer et traitées par Agenerase d'utiliser une méthode efficace de contraception mécanique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Propylèneglycol, macrogol 400 (PEG 400), succinate de d-alpha tocophéryl polyéthylène glycol 1000 (TPGS), acésulfame potassique, saccharine sodique, chlorure de sodium, arôme artificiel de chewing-gum, de raisin, arôme naturel de menthe, menthol, acide citrique anhydre, citrate de sodium dihydraté, eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas conserver la solution buvable plus de 15 jours après ouverture du flacon.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacon blanc en polyéthylène de haute densité (HDPE) contenant 240 ml de solution buvable. Une mesurette de 20 ml est fournie dans la boîte.

6.6 Précautions particulières lors de l'élimination

Tout produit inutilisé doit être éliminé selon la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Royaume-Uni

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/00/148/004

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 octobre 2000

Date du dernier renouvellement : 17 novembre 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Une information détaillée sur ce produit pharmaceutique est disponible sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ANNEXE II

- A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Capsules molles

- Glaxo Operations UK Limited, sous le nom de Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Royaume-Uni.
Autorisation de fabrication délivrée le 30 juin 1995 par la Medicines Control Agency, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, Londres SW8 5NQ, Royaume-Uni.

Solution orale

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT L'UTILISATION SURE ET EFFICACE DU PRODUIT PHARMACEUTIQUE.**

Sans objet

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (ETIQUETTE FLACON)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Agenerase 50 mg capsules molles
Amprénavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque capsule contient 50 mg d'amprénavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du glycérol, du sorbitol E420 et du propylèneglycol.
Voir la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

480 capsules molles

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire attentivement la notice avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPECIALE, SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé.

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit inutilisé doit être éliminé selon la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Middlesex UB6 0NN
Royaume-Uni

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

EU/1/00/148/001

13. NUMERO DE LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (ETIQUETTE FLACON)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Agenerase 150 mg capsules molles
Amprénavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque capsule contient 150 mg d'amprénavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du glycérol, du sorbitol E420 et du propylèneglycol.
Voir la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

240 capsules molles

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire attentivement la notice avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPECIALE, SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé.

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit inutilisé doit être éliminé selon la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Middlesex UB6 0NN
Royaume-Uni

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

EU/1/00/148/002

13. NUMERO DE LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (ETUI CONTENANT DEUX FLACONS)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Agenerase 150 mg capsules molles
Amprénavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque capsule molle contient 150 mg d'amprénavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du glycérol, du sorbitol E420 et du propylèneglycol.
Voir la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Contenu du coffret :
Deux flacons contenant chacun 240 capsules molles.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire attentivement la notice avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPECIALE, SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé.

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit inutilisé doit être éliminé selon la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Middlesex UB6 0NN
Royaume-Uni

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/00/148/003

13. NUMERO DE LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT EXTERIEUR (ETUI)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Agenerase 15 mg/ml solution buvable

Amprénavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Solution d'amprénavir à 15 mg/ml

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du propylèneglycol, du potassium et du sodium.

Voir la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

240 ml de solution buvable d'amprénavir (15 mg/ml).

Agenerase solution buvable est fournie avec une mesurette de 20 ml.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire attentivement la notice avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPECIALE, SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ne pas conserver la solution buvable plus de 15 jours après ouverture du flacon.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit inutilisé doit être éliminé selon la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Middlesex UB6 0NN
Royaume-Uni

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/00/148/004

13. NUMERO DE LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Agenerase 15 mg/ml solution buvable
Amprénavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Solution d'amprénavir à 15 mg/ml

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du propylèneglycol, du potassium et du sodium.
Voir la notice pour des informations complémentaires.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

240 ml de solution buvable d'amprénavir (15 mg/ml).
Agenerase solution buvable est fournie avec une mesurette de 20 ml.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire attentivement la notice avant emploi.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE MISE EN GARDE SPECIALE, SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ne pas conserver la solution buvable plus de 15 jours après ouverture du flacon.

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit inutilisé doit être éliminé selon la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Middlesex UB6 0NN
Royaume-Uni

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/00/148/004

13. NUMERO DE LOT

LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION POUR L'UTILISATEUR

Agenerase 50 mg, capsules molles

Amprénavir

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave, ou si vous remarquez des effets indésirables non répertoriés dans cette notice, signalez-le à votre médecin ou pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Agenerase et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Agenerase
3. Comment utiliser Agenerase
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver les capsules d'Agenerase
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE-QU'AGENERASE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Agenerase appartient à un groupe de médicaments antiviraux, appelés inhibiteurs de protéase ou antiprotéases. Ces médicaments sont utilisés pour traiter l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).

Agenerase est indiqué, dans le traitement des patients adultes et des enfants âgés de plus de 4 ans infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement avec antiprotéase. Agenerase est indiqué en association à d'autres antirétroviraux.

Votre médecin vous indiquera qu'en général, Agenerase capsules molles doit être pris avec de faibles doses de ritonavir pour optimiser son efficacité.

Le choix d'Agenerase prendra en compte les résultats des tests de résistance virale éventuellement réalisés par votre médecin et vos traitements antirétroviraux déjà reçus.

Le bénéfice d'amprénavir optimisé par le ritonavir n'a pas été démontré chez les patients non préalablement traités par inhibiteur de protéase.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER AGENERASE

Ne prenez jamais Agenerase

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'amprénavir ou à l'un des autres composants contenus dans Agenerase.
- Si vous avez une maladie sévère du foie (voir « Prenez des précautions particulières avec Agenerase »)

- Si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :
 - o astémizole ou terfénadine (communément utilisés pour traiter des symptômes allergiques – ces médicaments sont disponibles sans prescription)
 - o pimozide (utilisé pour traiter la schizophrénie)
 - o cisapride (utilisé pour soulager certains maux d'estomac)
 - o dérivés de l'ergot de seigle (utilisés pour traiter les maux de tête)
 - o rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose)
 - o amiodarone, quinidine (utilisées pour traiter des troubles du rythme)
 - o flécaïnide et propafénone (médicaments cardiaques)
 - o triazolam et midazolam administré par voie orale (par la bouche) (utilisés pour faciliter le sommeil et/ou combattre l'anxiété)
 - o bédridil (utilisé pour traiter l'hypertension)
- Si vous êtes traité par Agenerase, vous ne devez pas prendre de produit contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), car celui-ci peut nuire à l'efficacité d'Agenerase (voir « Prise d'autres médicaments »).

Informez votre médecin si vous remplissez l'une des conditions sus-citées, ou si vous prenez l'un des médicaments sus-cités.

Prenez des précautions particulières avec Agenerase

Vous devrez prendre Agenerase tous les jours.

Agenerase aide à contrôler votre maladie mais ne constitue pas un traitement curatif de l'infection par le VIH. Vous pouvez toujours développer d'autres infections et d'autres maladies associées à l'infection par le VIH. Vous devez par conséquent être suivi régulièrement par votre médecin. N'arrêtez pas votre traitement sans en parler préalablement à votre médecin.

Si votre médecin vous a recommandé de prendre Agenerase capsules molles avec de faibles doses de ritonavir pour optimiser son efficacité, lisez alors attentivement la notice de ritonavir avant de commencer le traitement.

A ce jour, les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation d'Agenerase chez l'enfant de moins de 4 ans. De même, les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation d'Agenerase capsules molles optimisé par le ritonavir chez les enfants de 4 à 12 ans, ou chez les patients pesant moins de cinquante kilogrammes.

Agenerase peut entraîner des interactions avec d'autres médicaments que vous prenez. Aussi, il est important que vous lisiez attentivement la rubrique suivante intitulée « Prise d'autres médicaments » avant de prendre Agenerase.

Vous devez informer votre médecin de toute maladie dont vous souffrez ou avez souffert.

- Veuillez informer votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie. Les patients ayant une hépatite chronique B ou C et traités par des médicaments antirétroviraux sont plus à risque de développer des effets indésirables hépatiques sévères potentiellement fatals, et peuvent par conséquent nécessiter des tests sanguins afin de contrôler leur fonction hépatique.
- L'utilisation simultanée d'Agenerase avec le ritonavir n'a pas été étudiée chez les patients ayant une maladie du foie. Si votre maladie du foie est sévère, vous ne devez pas utiliser cette association.
- Agenerase capsules molles (sans ritonavir) a été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Si vous souffrez de maladie du foie et que votre médecin décide de vous prescrire Agenerase capsules molles (sans association avec le ritonavir), il peut être nécessaire d'ajuster les posologies d'Agenerase.

- Dans certains cas, une augmentation des saignements a été rapportée chez des patients hémophiles traités par des antiprotéases. La raison en est inconnue. Vous pouvez avoir besoin d'un supplément en Facteur VIII pour contrôler les saignements.
- Une redistribution, une accumulation ou une diminution de la masse grasse corporelle peut se produire chez des patients traités par une association de médicaments antirétroviraux. Contactez votre médecin si vous remarquez des changements au niveau de votre masse grasse.
- Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement.
- Si vous avez un tout autre problème de santé, parlez-en à votre médecin.

Problèmes osseux

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Il n'a pas été démontré qu'un traitement par Agenerase réduisait le risque de transmission de l'infection par le VIH à d'autres personnes par les rapports sexuels ou les transfusions sanguines. Vous devez continuer à prendre les précautions appropriées pour prévenir cette transmission.

Prise d'autres médicaments

Avant de débuter votre traitement par Agenerase, veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance. Cela est **très important**, car la prise de certains médicaments en même temps qu'Agenerase peut renforcer ou diminuer l'effet de ces médicaments. Ceci peut parfois entraîner de graves problèmes médicaux.

Il y a certains médicaments que vous **ne devez pas prendre** avec Agenerase (voir « Ne prenez jamais Agenerase » pour des informations complémentaires)

Agenerase peut interagir avec certains autres médicaments. Ces médicaments ne devront pas être pris en même temps qu'Agenerase sans avis médical préalable : anesthésiques (ex : lidocaïne), antibiotiques (ex : rifabutine, clarithromycine, dapsone et érythromycine), antifongiques (ex : kétoconazole, itraconazole), antimalariques (ex : halofantrine), anticonvulsivants (ex : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital), inhibiteurs calciques (ex : amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nisoldipine et vérapamil), médicaments diminuant le taux de cholestérol (ex : atorvastatine, lovastatine et simvastatine), produits agissant sur les troubles de l'érection (ex : sildénafil et vardenafil), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (ex : delavirdine, éfavirenz et névirapine), opiacés (ex : méthadone), hormones comme les oestrogènes et progestatifs (ex : hormones contraceptives telles que la « pilule »), certains glucocorticoïdes (ex : propionate de fluticasone et budésonide), antidépresseurs tricycliques (ex : desipramine et nortriptyline), agents sédatifs (ex : midazolam administré par voie injectable), paroxétine et d'autres substances (ex : clozapine et loratadine).

Si vous prenez, en même temps qu'Agenerase, certains médicaments (tels que carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, lidocaïne, cyclosporine, tacrolimus, rapamycine, antidépresseurs tricycliques, et warfarine) pouvant causer des effets secondaires sévères, il se peut que votre médecin

vous prescrive des analyses sanguines supplémentaires afin de limiter les éventuels problèmes de tolérance.

Si vous prenez des contraceptifs oraux (pilule), il vous est recommandé d'utiliser une autre méthode de contraception (ex : préservatif) pendant toute la durée de votre traitement par Agenerase afin d'éviter une grossesse. La prise d'une pilule contraceptive pendant le traitement par Agenerase peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique d'Agenerase.

Prise d'Agenerase avec des aliments et boissons

Les comprimés d'Agenerase doivent être avalés en entier avec de l'eau ou une autre boisson. Ils peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse, informez-en votre médecin. La sécurité d'emploi d'Agenerase au cours de la grossesse n'a pas été établie. Demandez à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il n'est pas recommandé que vous allaitiez votre enfant pendant que vous prenez Agenerase. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, afin d'éviter la transmission du virus.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets d'Agenerase sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée. Si Agenerase vous donne des vertiges, n'utilisez aucun instrument ni machine.

Informations importantes concernant certains composants de la capsule d'Agenerase

Ces capsules contiennent du glycérol, qui peut entraîner des effets secondaires à fortes doses. Le glycérol peut provoquer des maux de tête, des troubles au niveau de l'estomac et des diarrhées.

Ces capsules contiennent également du sorbitol. Si votre médecin vous informe que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Les capsules molles d'Agenerase contiennent de la vitamine E, vous ne devez donc pas prendre de supplément en vitamine E.

3. COMMENT UTILISER AGENERASE

Suivez scrupuleusement les instructions données par votre médecin concernant la prise d'Agenerase. En cas de doute, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Si vous devez prendre un antiacide pour des troubles de la digestion, ou si vous prenez un médicament contenant un antiacide (ex : didanosine), il est conseillé de prendre ce médicament au moins une heure avant ou après Agenerase, sinon les effets de ce dernier pourront être réduits.

- Les capsules molles d'Agenerase doivent être avalées entières avec de l'eau ou une autre boisson. Vous pouvez les prendre au cours ou en dehors des repas.
- *Adultes et adolescents de 12 ans ou plus et patients pesant plus de 50 kg* : la dose habituelle d'Agenerase capsules molles est de 600 mg deux fois par jour avec 100 mg deux fois par jour de ritonavir, en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Si votre médecin considère que

le ritonavir n'est pas approprié pour vous, vous devrez prendre des doses plus importantes d'Agenerase (1200 mg deux fois par jour).

- *Enfants de 4 à 12 ans et patients pesant moins de 50 kg* : la dose sera calculée par votre médecin, en fonction de votre poids. La dose habituelle d'Agenerase capsules molles est de 20 mg par kilogramme de poids deux fois par jour. Vous ne devez pas prendre plus de 2400 mg par jour.

Dans certains cas, votre médecin peut adapter la dose d'Agenerase lorsque celui-ci est pris avec d'autres médicaments.

Afin de tirer le maximum de bénéfice de votre traitement par Agenerase, il est très important que vous preniez chaque jour la **totalité** de la dose prescrite par votre médecin.

Une solution buvable d'Agenerase est disponible pour les enfants ou les adultes qui ne peuvent pas avaler les capsules molles.

Si vous avez pris plus d'Agenerase que vous n'auriez dû

Si vous avez pris une dose d'Agenerase dépassant la dose prescrite, demandez immédiatement l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Si vous avez oublié de prendre Agenerase

Si vous avez oublié de prendre une dose d'Agenerase, prenez-la dès que vous vous en apercevez, puis poursuivez le traitement comme auparavant. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez la prise d'Agenerase

Vous **ne devez pas** arrêter la prise d'Agenerase sans consultation médicale.

Si vous avez des questions sur l'utilisation de ce produit, posez les à votre médecin ou pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Agenerase est susceptible de causer des effets indésirables, même s'ils ne se manifestent pas chez tout le monde. Lorsque l'on traite une infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de savoir si certains des effets secondaires observés sont dus à Agenerase, à l'un des autres médicaments pris simultanément, ou à l'infection par le VIH. Pour cette raison, il est très important que vous informiez votre médecin de toute modification de votre état de santé.

Effets indésirables très fréquents (ceux pouvant affecter plus de 10 patients traités sur 100)

- Mal de tête, sensation de fatigue
- Diarrhée, nausée, vomissements, flatulence
- Rash cutanés (rougeur, éruption ou démangeaison) - Parfois, l'éruption cutanée peut être sévère et imposer l'arrêt de ce médicament.
- Augmentation du cholestérol (un type de graisse dans le sang). Votre médecin contrôlera vos taux de graisses dans le sang, avant et pendant votre traitement par Agenerase.

Effets indésirables fréquents (ceux pouvant affecter entre 1 et 10 patients traités sur 100)

- Augmentation des triglycérides (un type de graisses sanguines), changements dans la morphologie du corps à cause d'une redistribution des graisses
- Morosité, dépression, difficulté à s'endormir, perte d'appétit
- Picotements ou engourdissement autour des lèvres et de la bouche, mouvements incontrôlés
- Douleur, inconfort ou acidité excessive à l'estomac, selles molles

- Augmentation d'enzymes hépatiques appelées transaminases, augmentation d'une enzyme pancréatique appelée amylase

Effets indésirables peu fréquents (ceux pouvant affecter moins de 1 patient traité sur 100)

- Augmentation du sucre dans le sang. Votre médecin contrôlera vos taux de sucre dans le sang, avant et pendant votre traitement par Agenerase.
- Augmentation d'une substance appelée bilirubine dans le sang
- Gonflement du visage, des lèvres et de la langue (angioedème)

Effets indésirables rares (ceux pouvant affecter moins de 1 patient traité sur 1000)

- Réactions cutanées graves ou menaçant le pronostic vital (syndrome de Stevens Johnson)

Autres effets possibles

Une augmentation des saignements a été rapportée chez les patients hémophiles de type A et B, traités par antiprotéases. Si tel est votre cas, consultez immédiatement votre médecin.

Des douleurs musculaires, une sensibilité à la palpation ou une faiblesse musculaire ont été rapportées, particulièrement sous traitement antirétroviral par antiprotéases et analogues nucléosidiques. Ces troubles musculaires (rhabdomyolyse) sont rarement sévères.

Le traitement par une association de médicaments antirétroviraux peut entraîner des changements corporels du fait d'une redistribution de la masse grasse. Ceux-ci peuvent inclure une diminution de la graisse au niveau des jambes, des bras et du visage, une augmentation de la graisse au niveau de l'abdomen (ventre) ou d'autres organes internes, une augmentation du volume des seins et une accumulation de graisse au niveau de la nuque (bosse de bison). Les causes de ces modifications, ainsi que leurs répercussions à long terme sur la santé, ne sont à ce jour pas connues.

L'association de médicaments antirétroviraux peut également provoquer une augmentation des taux d'acide lactique et de sucre dans le sang, une hyperlipémie (augmentation des graisses dans le sang) et une résistance à l'insuline.

Si des effets indésirables deviennent graves, ou que vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER AGENERASE

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Ne pas utiliser Agenerase après la date de péremption qui est indiquée sur le flacon

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Agenerase

La substance active est l'amprénavir.

Chaque capsule contient 50 mg d'amprénavir.

Les autres composants sont : succinate de d-alpha tocophéryl polyéthylèneglycol 1000 (vitamine E), macrogol 400 (polyéthylène glycol 400), propylèneglycol. Enveloppe de la capsule : gélatine, glycérol, solution de D-sorbitol et de sorbitans, dioxyde de titane et encre rouge d'imprimerie.

Qu'est-ce qu'Agenerase et contenu de l'emballage extérieur

Les capsules molles d'Agenerase 50 mg sont conditionnées en flacons en plastique contenant 480 capsules molles. Ces capsules molles sont de forme allongée, opaques, de couleur blanc cassé à crème, et sont marquées du code GX CC1.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Fabricant :

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Royaume-Uni

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Royaume-Uni

Ce médicament n'est plus autorisé

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le :

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION POUR L'UTILISATEUR

Agenerase 150 mg, capsules molles

Amprénavir

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave, ou si vous remarquez des effets indésirables non répertoriés dans cette notice, signalez-le à votre médecin ou pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Agenerase et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Agenerase
3. Comment utiliser Agenerase
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver les capsules d'Agenerase
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE-QU'AGENERASE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Agenerase appartient à un groupe de médicaments antiviraux, appelés inhibiteurs de protéase ou antiprotéases. Ces médicaments sont utilisés pour traiter l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).

Agenerase est indiqué, dans le traitement des patients adultes et des enfants âgés de plus de 4 ans infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement avec antiprotéase. Agenerase est indiqué en association à d'autres antirétroviraux.

Votre médecin vous indiquera qu'en général, Agenerase capsules molles doit être pris avec de faibles doses de ritonavir pour optimiser son efficacité.

Le choix d'Agenerase prendra en compte les résultats des tests de résistance virale éventuellement réalisés par votre médecin et vos traitements antirétroviraux déjà reçus.

Le bénéfice d'amprénavir optimisé par le ritonavir n'a pas été démontré chez les patients non préalablement traités par inhibiteur de protéase.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER AGENERASE

Ne prenez jamais Agenerase

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'amprénavir ou à l'un des autres composants contenus dans Agenerase.
- Si vous avez une maladie sévère du foie (voir « Prenez des précautions particulières avec Agenerase »)

- Si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :
 - o astémizole ou terfénadine (communément utilisés pour traiter des symptômes allergiques – ces médicaments sont disponibles sans prescription)
 - o pimozide (utilisé pour traiter la schizophrénie)
 - o cisapride (utilisé pour soulager certains maux d'estomac)
 - o dérivés de l'ergot de seigle (utilisés pour traiter les maux de tête)
 - o rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose)
 - o amiodarone, quinidine (utilisées pour traiter des troubles du rythme)
 - o flécainide et propafénone (médicaments cardiaques)
 - o triazolam et midazolam administré par voie orale (par la bouche) (utilisés pour faciliter le sommeil et/ou combattre l'anxiété)
 - o bédridil (utilisé pour traiter l'hypertension)
- Si vous êtes traité par Agenerase, vous ne devez pas prendre de produit contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), car celui-ci peut nuire à l'efficacité d'Agenerase (voir « Prise d'autres médicaments »).

Informez votre médecin si vous remplissez l'une des conditions sus-citées, ou si vous prenez l'un des médicaments sus-cités.

Prenez des précautions particulières avec Agenerase

Vous devrez prendre Agenerase tous les jours.

Agenerase aide à contrôler votre maladie mais ne constitue pas un traitement curatif de l'infection par le VIH. Vous pouvez toujours développer d'autres infections et d'autres maladies associées à l'infection par le VIH. Vous devez par conséquent être suivi régulièrement par votre médecin. N'arrêtez pas votre traitement sans en parler préalablement à votre médecin.

Si votre médecin vous a recommandé de prendre Agenerase capsules molles avec de faibles doses de ritonavir pour optimiser son efficacité, lisez alors attentivement la notice de ritonavir avant de commencer le traitement.

A ce jour, les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation d'Agenerase chez l'enfant de moins de 4 ans. De même, les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation d'Agenerase capsules molles optimisé par le ritonavir chez les enfants de 4 à 12 ans, ou chez les patients pesant moins de cinquante kilogrammes.

Agenerase peut entraîner des interactions avec d'autres médicaments que vous prenez. Aussi, il est important que vous lisiez attentivement la rubrique suivante intitulée « Prise d'autres médicaments » avant de prendre Agenerase.

Vous devez informer votre médecin de toute maladie dont vous souffrez ou avez souffert.

- Veuillez informer votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie. Les patients ayant une hépatite chronique B ou C et traités par des médicaments antirétroviraux sont plus à risque de développer des effets indésirables hépatiques sévères potentiellement fatals, et peuvent par conséquent nécessiter des tests sanguins afin de contrôler leur fonction hépatique.
- L'utilisation simultanée d'Agenerase avec le ritonavir n'a pas été étudiée chez les patients ayant une maladie du foie. Si votre maladie du foie est sévère, vous ne devez pas utiliser cette association.
- Agenerase capsules molles (sans ritonavir) a été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Si vous souffrez de maladie du foie et que votre médecin décide de vous prescrire Agenerase capsules molles (sans association avec le ritonavir), il peut être nécessaire d'ajuster les posologies d'Agenerase.

- Dans certains cas, une augmentation des saignements a été rapportée chez des patients hémophiles traités par des antiprotéases. La raison en est inconnue. Vous pouvez avoir besoin d'un supplément en Facteur VIII pour contrôler les saignements.
- Une redistribution, une accumulation ou une diminution de la masse grasse corporelle peut se produire chez des patients traités par une association de médicaments antirétroviraux. Contactez votre médecin si vous remarquez des changements au niveau de votre masse grasse.
- Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement.
- Si vous avez un tout autre problème de santé, parlez-en à votre médecin.

Problèmes osseux

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Il n'a pas été démontré qu'un traitement par Agenerase réduisait le risque de transmission de l'infection par le VIH à d'autres personnes par les rapports sexuels ou les transfusions sanguines. Vous devez continuer à prendre les précautions appropriées pour prévenir cette transmission.

Prise d'autres médicaments

Avant de débuter votre traitement par Agenerase, veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance. Cela est **très important**, car la prise de certains médicaments en même temps qu'Agenerase peut renforcer ou diminuer l'effet de ces médicaments. Ceci peut parfois entraîner de graves problèmes médicaux.

Il y a certains médicaments que vous **ne devez pas prendre** avec Agenerase (voir « Ne prenez jamais Agenerase » pour des informations complémentaires)

Agenerase peut interagir avec certains autres médicaments. Ces médicaments ne devront pas être pris en même temps qu'Agenerase sans avis médical préalable : anesthésiques (ex : lidocaïne), antibiotiques (ex : rifabutine, clarithromycine, dapsone et érythromycine), antifongiques (ex : kétoconazole, itraconazole), antimalariques (ex : halofantrine), anticonvulsivants (ex : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital), inhibiteurs calciques (ex : amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nisoldipine et verapamil), médicaments diminuant le taux de cholestérol (ex : atorvastatine, lovastatine et simvastatine), produits agissant sur les troubles de l'érection (ex : sildénafil et vardénafil), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (ex : delavirdine, éfavirenz et névirapine), opiacés (ex : méthadone), hormones comme les oestrogènes et progestatifs (ex : hormones contraceptives telles que la « pilule »), certains glucocorticoïdes (ex : propionate de fluticasone et budésonide), antidépresseurs tricycliques (ex : desipramine et nortriptyline), agents sédatifs (ex : midazolam administré par voie injectable), paroxétine et d'autres substances (ex : clozapine et loratadine).

Si vous prenez, en même temps qu'Agenerase, certains médicaments (tels que carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, lidocaïne, cyclosporine, tacrolimus, rapamycine, antidépresseurs tricycliques, et warfarine) pouvant causer des effets secondaires sévères, il se peut que votre médecin

vous prescrive des analyses sanguines supplémentaires afin de limiter les éventuels problèmes de tolérance.

Si vous prenez des contraceptifs oraux (pilule), il vous est recommandé d'utiliser une autre méthode de contraception (ex : préservatif) pendant toute la durée de votre traitement par Agenerase afin d'éviter une grossesse. La prise d'une pilule contraceptive pendant le traitement par Agenerase peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique d'Agenerase.

Prise d'Agénérase avec des aliments et boissons

Les comprimés d'Agenerase doivent être avalés en entier avec de l'eau ou une autre boisson. Ils peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse, informez-en votre médecin. La sécurité d'emploi d'Agenerase au cours de la grossesse n'a pas été établie. Demandez à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il n'est pas recommandé que vous allaitiez votre enfant pendant que vous prenez Agenerase. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, afin d'éviter la transmission du virus.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets d'Agenerase sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée. Si Agenerase vous donne des vertiges, n'utilisez aucun instrument ni machine.

Informations importantes concernant certains composants de la capsule d'Agenerase

Ces capsules contiennent du glycérol, qui peut entraîner des effets secondaires à fortes doses. Le glycérol peut provoquer des maux de tête, des troubles au niveau de l'estomac et des diarrhées.

Ces capsules contiennent également du sorbitol. Si votre médecin vous informe que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Les capsules molles d'Agenerase contiennent de la vitamine E, vous ne devez donc pas prendre de supplément en vitamine E.

3. COMMENT UTILISER AGENERASE

Suivez scrupuleusement les instructions données par votre médecin concernant la prise d'Agenerase. En cas de doute, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Si vous devez prendre un antiacide pour des troubles de la digestion, ou si vous prenez un médicament contenant un antiacide (ex : didanosine), il est conseillé de prendre ce médicament au moins une heure avant ou après Agenerase, sinon les effets de ce dernier pourront être réduits.

- Les capsules molles d'Agenerase doivent être avalées entières avec de l'eau ou une autre boisson. Vous pouvez les prendre au cours ou en dehors des repas.
- *Adultes et adolescents de 12 ans ou plus et patients pesant plus de 50 kg* : la dose habituelle d'Agenerase capsules molles est de 600 mg deux fois par jour avec 100 mg deux fois par jour de ritonavir, en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Si votre médecin considère que

le ritonavir n'est pas approprié pour vous, vous devrez prendre des doses plus importantes d'Agenerase (1200 mg deux fois par jour).

- *Enfants de 4 à 12 ans et patients pesant moins de 50 kg* : la dose sera calculée par votre médecin, en fonction de votre poids. La dose habituelle d'Agenerase capsules molles est de 20 mg par kilogramme de poids deux fois par jour. Vous ne devez pas prendre plus de 2400 mg par jour.

Dans certains cas, votre médecin peut adapter la dose d'Agenerase lorsque celui-ci est pris avec d'autres médicaments.

Afin de tirer le maximum de bénéfice de votre traitement par Agenerase, il est très important que vous preniez chaque jour la **totalité** de la dose prescrite par votre médecin.

Une solution buvable d'Agenerase est disponible pour les enfants ou les adultes qui ne peuvent pas avaler les capsules molles.

Si vous avez pris plus d'Agenerase que vous n'auriez dû

Si vous avez pris une dose d'Agenerase dépassant la dose prescrite, demandez immédiatement l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Si vous avez oublié de prendre Agenerase

Si vous avez oublié de prendre une dose d'Agenerase, prenez-la dès que vous vous en apercevez, puis poursuivez le traitement comme auparavant. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez la prise d'Agenerase

Vous **ne devez pas** arrêter la prise d'Agenerase sans consultation médicale.

Si vous avez des questions sur l'utilisation de ce produit, posez les à votre médecin ou pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Agenerase est susceptible de causer des effets indésirables, même s'ils ne se manifestent pas chez tout le monde. Lorsque l'on traite une infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de savoir si certains des effets secondaires observés sont dus à Agenerase, à l'un des autres médicaments pris simultanément, ou à l'infection par le VIH. Pour cette raison, il est très important que vous informiez votre médecin de toute modification de votre état de santé.

Effets indésirables très fréquents (ceux pouvant affecter plus de 10 patients traités sur 100)

- Mal de tête, sensation de fatigue
- Diarrhée, nausée, vomissements, flatulence
- Rash cutanés (rougeur, éruption ou démangeaison) - Parfois, l'éruption cutanée peut être sévère et imposer l'arrêt de ce médicament.
- Augmentation du cholestérol (un type de graisse dans le sang). Votre médecin contrôlera vos taux de graisses dans le sang, avant et pendant votre traitement par Agenerase.

Effets indésirables fréquents (ceux pouvant affecter entre 1 et 10 patients traités sur 100)

- Augmentation des triglycérides (un type de graisses sanguines), changements dans la morphologie du corps à cause d'une redistribution des graisses
- Morosité, dépression, difficulté à s'endormir, perte d'appétit
- Picotements ou engourdissement autour des lèvres et de la bouche, mouvements incontrôlés
- Douleur, inconfort ou acidité excessive à l'estomac, selles molles

- Augmentation d'enzymes hépatiques appelées transaminases, augmentation d'une enzyme pancréatique appelée amylase

Effets indésirables peu fréquents (ceux pouvant affecter moins de 1 patient traité sur 100)

- Augmentation du sucre dans le sang. Votre médecin contrôlera vos taux de sucre dans le sang, avant et pendant votre traitement par Agenerase.
- Augmentation d'une substance appelée bilirubine dans le sang
- Gonflement du visage, des lèvres et de la langue (angioedème)

Effets indésirables rares (ceux pouvant affecter moins de 1 patient traité sur 1000)

- Réactions cutanées graves ou menaçant le pronostic vital (syndrome de Stevens Johnson)

Autres effets possibles

Une augmentation des saignements a été rapportée chez les patients hémophiles de type A et B, traités par antiprotéases. Si tel est votre cas, consultez immédiatement votre médecin.

Des douleurs musculaires, une sensibilité à la palpation ou une faiblesse musculaire ont été rapportées, particulièrement sous traitement antirétroviral par antiprotéases et analogues nucléosidiques. Ces troubles musculaires (rhabdomyolyse) sont rarement sévères.

Le traitement par une association de médicaments antirétroviraux peut entraîner des changements corporels du fait d'une redistribution de la masse grasse. Ceux-ci peuvent inclure une diminution de la graisse au niveau des jambes, des bras et du visage, une augmentation de la graisse au niveau de l'abdomen (ventre) ou d'autres organes internes, une augmentation du volume des seins et une accumulation de graisse au niveau de la nuque (bosse de bison). Les causes de ces modifications, ainsi que leurs répercussions à long terme sur la santé, ne sont à ce jour pas connues.

L'association de médicaments antirétroviraux peut également provoquer une augmentation des taux d'acide lactique et de sucre dans le sang, une hyperlipémie (augmentation des graisses dans le sang) et une résistance à l'insuline.

Si des effets indésirables deviennent graves, ou que vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER AGENERASE

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Ne pas utiliser Agenerase après la date de péremption qui est indiquée sur le flacon.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Agenerase

La substance active est l'amprénavir.

Chaque capsule contient 150 mg d'amprénavir.

Les autres composants sont : succinate de d-alpha tocophéryl polyéthylèneglycol 1000 (vitamine E), macrogol 400 (polyéthylène glycol 400), propylèneglycol. Enveloppe de la capsule : gélatine, glycérol, solution de D-sorbitol et de sorbitans, dioxyde de titane et encre rouge d'imprimerie.

Qu'est-ce qu'Agenerase et contenu de l'emballage extérieur

Les capsules molles d'Agenerase 150 mg sont conditionnées en flacons en plastique contenant 240 capsules molles. Ces capsules molles sont de forme allongée, opaques, de couleur blanc cassé à crème, et sont marquées du code GX CC2.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Fabricant :

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Royaume-Uni

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Royaume-Uni

Ce médicament n'est plus autorisé

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le :

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION POUR L'UTILISATEUR

Agenerase 150 mg, capsules molles

Amprénavir

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave, ou si vous remarquez des effets indésirables non répertoriés dans cette notice, signalez-le à votre médecin ou pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Agenerase et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Agenerase
3. Comment utiliser Agenerase
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver les capsules d'Agenerase
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE-QU'AGENERASE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Agenerase appartient à un groupe de médicaments antiviraux, appelés inhibiteurs de protéase ou antiprotéases. Ces médicaments sont utilisés pour traiter l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).

Agenerase est indiqué, dans le traitement des patients adultes et des enfants âgés de plus de 4 ans infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement avec antiprotéase. Agenerase est indiqué en association à d'autres antirétroviraux.

Votre médecin vous indiquera qu'en général, Agenerase capsules molles doit être pris avec de faibles doses de ritonavir pour optimiser son efficacité.

Le choix d'Agenerase prendra en compte les résultats des tests de résistance virale éventuellement réalisés par votre médecin et vos traitements antirétroviraux déjà reçus.

Le bénéfice d'amprénavir optimisé par le ritonavir n'a pas été démontré chez les patients non préalablement traités par inhibiteur de protéase.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER AGENERASE ?

Ne prenez jamais Agenerase

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'amprénavir ou à l'un des autres composants contenus dans Agenerase.
- Si vous avez une maladie sévère du foie (voir « Prenez des précautions particulières avec Agenerase »)

- Si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :
 - o astémizole ou terfénadine (communément utilisés pour traiter des symptômes allergiques – ces médicaments sont disponibles sans prescription)
 - o pimozide (utilisé pour traiter la schizophrénie)
 - o cisapride (utilisé pour soulager certains maux d'estomac)
 - o dérivés de l'ergot de seigle (utilisés pour traiter les maux de tête)
 - o rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose)
 - o amiodarone, quinidine (utilisées pour traiter des troubles du rythme)
 - o flécaïnide et propafénone (médicaments cardiaques)
 - o triazolam et midazolam administré par voie orale (par la bouche) (utilisés pour faciliter le sommeil et/ou combattre l'anxiété)
 - o bédridil (utilisé pour traiter l'hypertension)
- Si vous êtes traité par Agenerase, vous ne devez pas prendre de produit contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), car celui-ci peut nuire à l'efficacité d'Agenerase (voir « Prise d'autres médicaments »).

Informez votre médecin si vous remplissez l'une des conditions sus-citées, ou si vous prenez l'un des médicaments sus-cités.

Prenez des précautions particulières avec Agenerase

Vous devrez prendre Agenerase tous les jours.

Agenerase aide à contrôler votre maladie mais ne constitue pas un traitement curatif de l'infection par le VIH. Vous pouvez toujours développer d'autres infections et d'autres maladies associées à l'infection par le VIH. Vous devez par conséquent être suivi régulièrement par votre médecin. N'arrêtez pas votre traitement sans en parler préalablement à votre médecin.

Si votre médecin vous a recommandé de prendre Agenerase capsules molles avec de faibles doses de ritonavir pour optimiser son efficacité, lisez alors attentivement la notice de ritonavir avant de commencer le traitement.

A ce jour, les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation d'Agenerase chez l'enfant de moins de 4 ans. De même, les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation d'Agenerase capsules molles optimisé par le ritonavir chez les enfants de 4 à 12 ans, ou chez les patients pesant moins de cinquante kilogrammes.

Agenerase peut entraîner des interactions avec d'autres médicaments que vous prenez. Aussi, il est important que vous lisiez attentivement la rubrique suivante intitulée « Prise d'autres médicaments » avant de prendre Agenerase.

Vous devez informer votre médecin de toute maladie dont vous souffrez ou avez souffert.

- Veuillez informer votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie. Les patients ayant une hépatite chronique B ou C et traités par des médicaments antirétroviraux sont plus à risque de développer des effets indésirables hépatiques sévères potentiellement fatals, et peuvent par conséquent nécessiter des tests sanguins afin de contrôler leur fonction hépatique.
- L'utilisation simultanée d'Agenerase avec le ritonavir n'a pas été étudiée chez les patients ayant une maladie du foie. Si votre maladie du foie est sévère, vous ne devez pas utiliser cette association.
- Agenerase capsules molles (sans ritonavir) a été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Si vous souffrez de maladie du foie et que votre médecin décide de vous prescrire Agenerase capsules molles (sans association avec le ritonavir), il peut être nécessaire d'ajuster les posologies d'Agenerase.

- Dans certains cas, une augmentation des saignements a été rapportée chez des patients hémophiles traités par des antiprotéases. La raison en est inconnue. Vous pouvez avoir besoin d'un supplément en Facteur VIII pour contrôler les saignements.
- Une redistribution, une accumulation ou une diminution de la masse grasse corporelle peut se produire chez des patients traités par une association de médicaments antirétroviraux. Contactez votre médecin si vous remarquez des changements au niveau de votre masse grasse.
- Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement.
- Si vous avez un tout autre problème de santé, parlez-en à votre médecin.

Problèmes osseux

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Il n'a pas été démontré qu'un traitement par Agenerase réduisait le risque de transmission de l'infection par le VIH à d'autres personnes par les rapports sexuels ou les transfusions sanguines. Vous devez continuer à prendre les précautions appropriées pour prévenir cette transmission.

Prise d'autres médicaments

Avant de débuter votre traitement par Agenerase, veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance. Cela est **très important**, car la prise de certains médicaments en même temps qu'Agenerase peut renforcer ou diminuer l'effet de ces médicaments. Ceci peut parfois entraîner de graves problèmes médicaux.

Il y a certains médicaments que vous **ne devez pas prendre** avec Agenerase (voir « Ne prenez jamais Agenerase » pour des informations complémentaires)

Agenerase peut interagir avec certains autres médicaments. Ces médicaments ne devront pas être pris en même temps qu'Agenerase sans avis médical préalable : anesthésiques (ex : lidocaïne), antibiotiques (ex : rifabutine, clarithromycine, dapsone et érythromycine), antifongiques (ex : kétoconazole, itraconazole), antimalariques (ex : halofantrine), anticonvulsivants (ex : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital), inhibiteurs calciques (ex : amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nisoldipine et verapamil), médicaments diminuant le taux de cholestérol (ex : atorvastatine, lovastatine et simvastatine), produits agissant sur les troubles de l'érection (ex : sildénafil et vardenafil), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (ex : delavirdine, éfavirenz et névirapine), opiacés (ex : méthadone), hormones comme les oestrogènes et progestatifs (ex : hormones contraceptives telles que la « pilule »), certains glucocorticoïdes (ex : propionate de fluticasone et budésonide), antidépresseurs tricycliques (ex : desipramine et nortriptyline), agents sédatifs (ex : midazolam administré par voie injectable), paroxétine et d'autres substances (ex : clozapine et loratadine).

Si vous prenez, en même temps qu'Agenerase, certains médicaments (tels que carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, lidocaïne, cyclosporine, tacrolimus, rapamycine, antidépresseurs tricycliques, et warfarine) pouvant causer des effets secondaires sévères, il se peut que votre médecin

vous prescrive des analyses sanguines supplémentaires afin de limiter les éventuels problèmes de tolérance.

Si vous prenez des contraceptifs oraux (pilule), il vous est recommandé d'utiliser une autre méthode de contraception (ex : préservatif) pendant toute la durée de votre traitement par Agenerase afin d'éviter une grossesse. La prise d'une pilule contraceptive pendant le traitement par Agenerase peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique d'Agenerase.

Prise d'Agénérase avec des aliments et boissons

Les comprimés d'Agenerase doivent être avalés en entier avec de l'eau ou une autre boisson. Ils peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse, informez-en votre médecin. La sécurité d'emploi d'Agenerase au cours de la grossesse n'a pas été établie. Demandez à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il n'est pas recommandé que vous allaitiez votre enfant pendant que vous prenez Agenerase. Il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, afin d'éviter la transmission du virus.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets d'Agenerase sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée. Si Agenerase vous donne des vertiges, n'utilisez aucun instrument ni machine.

Informations importantes concernant certains composants de la capsule d'Agenerase

Ces capsules contiennent du glycérol, qui peut entraîner des effets secondaires à fortes doses. Le glycérol peut provoquer des maux de tête, des troubles au niveau de l'estomac et des diarrhées.

Ces capsules contiennent également du sorbitol. Si votre médecin vous informe que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Les capsules molles d'Agenerase contiennent de la vitamine E, vous ne devez donc pas prendre de supplément en vitamine E.

3. COMMENT UTILISER AGENERASE

Suivez scrupuleusement les instructions données par votre médecin concernant la prise d'Agenerase. En cas de doute, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Si vous devez prendre un antiacide pour des troubles de la digestion, ou si vous prenez un médicament contenant un antiacide (ex : didanosine), il est conseillé de prendre ce médicament au moins une heure avant ou après Agenerase, sinon les effets de ce dernier pourront être réduits.

- Les capsules molles d'Agenerase doivent être avalées entières avec de l'eau ou une autre boisson. Vous pouvez les prendre au cours ou en dehors des repas.
- *Adultes et adolescents de 12 ans ou plus et patients pesant plus de 50 kg* : la dose habituelle d'Agenerase capsules molles est de 600 mg deux fois par jour avec 100 mg deux fois par jour de ritonavir, en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Si votre médecin considère que le ritonavir n'est pas approprié pour vous, vous devrez prendre des doses plus importantes d'Agenerase (1200 mg deux fois par jour).

- *Enfants de 4 à 12 ans et patients pesant moins de 50 kg* : la dose sera calculée par votre médecin, en fonction de votre poids. La dose habituelle d'Agenerase capsules molles est de 20 mg par kilogramme de poids deux fois par jour. Vous ne devez pas prendre plus de 2400 mg par jour.

Dans certains cas, votre médecin peut adapter la dose d'Agenerase lorsque celui-ci est pris avec d'autres médicaments.

Afin de tirer le maximum de bénéfice de votre traitement par Agenerase, il est très important que vous preniez chaque jour la **totalité** de la dose prescrite par votre médecin.

Une solution buvable d'Agenerase est disponible pour les enfants ou les adultes qui ne peuvent pas avaler les capsules molles.

Si vous avez pris plus d'Agenerase que vous n'auriez dû

Si vous avez pris une dose d'Agenerase dépassant la dose prescrite, demandez immédiatement l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Si vous avez oublié de prendre Agenerase

Si vous avez oublié de prendre une dose d'Agenerase, prenez-la dès que vous vous en apercevez, puis poursuivez le traitement comme auparavant. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez la prise d'Agenerase

Vous **ne devez pas** arrêter la prise d'Agenerase sans consultation médicale.

Si vous avez des questions sur l'utilisation de ce produit, posez les à votre médecin ou pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Agenerase est susceptible de causer des effets indésirables, même s'ils ne se manifestent pas chez tout le monde. Lorsque l'on traite une infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de savoir si certains des effets secondaires observés sont dus à Agenerase, à l'un des autres médicaments pris simultanément, ou à l'infection par le VIH. Pour cette raison, il est très important que vous informiez votre médecin de toute modification de votre état de santé.

Effets indésirables très fréquents (ceux pouvant affecter plus de 10 patients traités sur 100)

- Mal de tête, sensation de fatigue
- Diarrhée, nausée, vomissements, flatulence
- Rash cutanés (rougeur, éruption ou démangeaison) - Parfois, l'éruption cutanée peut être sévère et imposer l'arrêt de ce médicament.
- Augmentation du cholestérol (un type de graisse dans le sang). Votre médecin contrôlera vos taux de graisses dans le sang, avant et pendant votre traitement par Agenerase.

Effets indésirables fréquents (ceux pouvant affecter entre 1 et 10 patients traités sur 100)

- Augmentation des triglycérides (un type de graisses sanguines), changements dans la morphologie du corps à cause d'une redistribution des graisses
- Morosité, dépression, difficulté à s'endormir, perte d'appétit
- Picotements ou engourdissement autour des lèvres et de la bouche, mouvements incontrôlés
- Douleur, inconfort ou acidité excessive à l'estomac, selles molles
- Augmentation d'enzymes hépatiques appelées transaminases, augmentation d'une enzyme pancréatique appelée amylase

Effets indésirables peu fréquents (ceux pouvant affecter moins de 1 patient traité sur 100)

- Augmentation du sucre dans le sang. Votre médecin contrôlera vos taux de sucre dans le sang, avant et pendant votre traitement par Agenerase.
- Augmentation d'une substance appelée bilirubine dans le sang
- Gonflement du visage, des lèvres et de la langue (angioedème)

Effets indésirables rares (ceux pouvant affecter moins de 1 patient traité sur 1000)

- Réactions cutanées graves ou menaçant le pronostic vital (syndrome de Stevens Johnson)

Autres effets possibles

Une augmentation des saignements a été rapportée chez les patients hémophiles de type A et B, traités par antiprotéases. Si tel est votre cas, consultez immédiatement votre médecin.

Des douleurs musculaires, une sensibilité à la palpation ou une faiblesse musculaire ont été rapportées, particulièrement sous traitement antirétroviral par antiprotéases et analogues nucléosidiques. Ces troubles musculaires (rhabdomyolyse) sont rarement sévères.

Le traitement par une association de médicaments antirétroviraux peut entraîner des changements corporels du fait d'une redistribution de la masse grasse. Ceux-ci peuvent inclure une diminution de la graisse au niveau des jambes, des bras et du visage, une augmentation de la graisse au niveau de l'abdomen (ventre) ou d'autres organes internes, une augmentation du volume des seins et une accumulation de graisse au niveau de la nuque (bosse de bison). Les causes de ces modifications, ainsi que leurs répercussions à long terme sur la santé, ne sont à ce jour pas connues. L'association de médicaments antirétroviraux peut également provoquer une augmentation des taux d'acide lactique et de sucre dans le sang, une hyperlipémie (augmentation des graisses dans le sang) et une résistance à l'insuline.

Si des effets indésirables deviennent graves, ou que vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER AGENERASE

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Ne pas utiliser Agenerase après la date de péremption qui est indiquée sur le flacon.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Agenerase

La substance active est l'amprénavir.
Chaque capsule contient 150 mg d'amprénavir.

Les autres composants sont : succinate de d-alpha tocophéryl polyéthylèneglycol 1000 (vitamine E), macrogol 400 (polyéthylène glycol 400), propylèneglycol. Enveloppe de la capsule : gélatine, glycérol, solution de D-sorbitol et de sorbitans, dioxyde de titane et encre rouge d'imprimerie.

Qu'est-ce qu'Agenerase et contenu de l'emballage extérieur

Les capsules molles d'Agenerase 150 mg sont conditionnées dans un coffret contenant deux flacons en plastique. Chaque flacon contient 240 capsules molles. Ces capsules molles sont de forme allongée, opaques, de couleur blanc cassé à crème, et sont marquées du code GX CC2.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Fabricant :

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Royaume-Uni

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Royaume-Uni

Ce médicament n'est plus autorisé

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le :

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION POUR L'UTILISATEUR
Agenerase 15 mg/ml, solution buvable
Amprénavir

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave, ou si vous remarquez des effets indésirables non répertoriés dans cette notice, signalez-le à votre médecin ou pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Agenerase et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Agenerase
3. Comment utiliser Agenerase
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver la solution buvable d'Agenerase
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE-QU'AGENERASE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Agenerase appartient à un groupe de médicaments antiviraux, appelés inhibiteurs de protéase ou antiprotéases. Ces médicaments sont utilisés pour traiter l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).

Agenerase est indiqué, dans le traitement des patients adultes et des enfants âgés de plus de 4 ans infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement avec antiprotéase. Agenerase est indiqué en association à d'autres antirétroviraux.

Le choix d'Agenerase prendra en compte les résultats des tests de résistance virale menés par votre médecin et vos traitements antirétroviraux déjà reçus.

Le bénéfice d'Agenerase solution buvable potentialisé par le ritonavir n'a pas été démontré chez les patients n'ayant jamais reçu d'antiprotéase ni chez les patients en ayant déjà reçu.

Vous devrez prendre Agenerase capsules molles dès qu'il vous sera possible d'avaler des capsules.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER AGENERASE ?

Ne prenez jamais Agenerase

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'amprénavir ou à l'un des autres composants contenus dans Agenerase.
- Si vous prenez actuellement l'un des médicaments suivants :
 - o astémizole ou terféndine (communément utilisés pour traiter des symptômes allergiques – ces médicaments sont disponibles sans prescription)
 - o pimozide (utilisé pour traiter la schizophrénie)
 - o cisapride (utilisé pour soulager certains maux d'estomac)
 - o dérivés de l'ergot de seigle (utilisés pour traiter les maux de tête)

- o rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose)
 - o amiodarone, quinidine (utilisées pour traiter des troubles du rythme)
 - o flécainide et propafénone (médicaments cardiaques)
 - o triazolam et midazolam administré par voie orale (par la bouche) (utilisés pour faciliter le sommeil et/ou combattre l'anxiété)
 - o Bbépridil (utilisé pour traiter l'hypertension)
- Si vous êtes traité par un produit contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), car celui-ci peut nuire à l'efficacité d'Agenerase (voir « Prise d'autres médicaments »).

En raison du risque potentiel de toxicité lié à la quantité importante de propylèneglycol (excipient), la solution buvable d'Agenerase est contre-indiquée chez les nouveaux-nés et les enfants de moins de 4 ans, les femmes enceintes, les patients ayant une insuffisance hépatique (maladie du foie), les patients ayant une insuffisance rénale sévère (atteinte grave du rein) et les patients traités par disulfiram ou métronidazole ou toute préparation contenant de l'alcool (ex : solution buvable de ritonavir) ou du propylèneglycol (voir également le paragraphe "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi").

Informez votre médecin si vous remplissez l'une des conditions sus-citées, ou si vous prenez l'un des médicaments sus-cités.

Prenez des précautions particulières avec Agenerase

Vous devrez prendre Agenerase tous les jours.

Agenerase aide à contrôler votre maladie mais n'est pas un traitement curatif de l'infection par le VIH. Vous pouvez toujours développer d'autres infections et d'autres maladies associées à l'infection par le VIH. Vous devez par conséquent être suivi régulièrement par votre médecin. N'arrêtez pas votre traitement sans en parler préalablement à votre médecin.

Aucune recommandation posologique ne peut être faite concernant l'utilisation de faibles doses de ritonavir (en général utilisé pour optimiser l'efficacité d'Agenerase) en association avec Agenerase solution buvable. Aussi, cette association doit être évitée.

Agenerase peut entraîner des interactions avec d'autres médicaments que vous prenez. Aussi, il est important que vous lisiez attentivement la rubrique suivante intitulée « Prise d'autres médicaments » avant de prendre Agenerase.

Agenerase solution buvable doit être utilisée avec précaution si vous avez une maladie du foie (insuffisance hépatique), une insuffisance rénale, ou une plus faible capacité d'origine génétique à métaboliser l'alcool (par exemple, patients d'origine asiatique) en raison des effets secondaires potentiellement liés au propylèneglycol contenu dans la solution buvable.

De même, vous ne devez pas prendre Agenerase solution buvable avec le disulfiram ou avec tout autre médicament diminuant le métabolisme de l'alcool (ex : métronidazole), ou les préparations contenant de l'alcool (ex : solution buvable de ritonavir) ou du propylèneglycol (voir aussi "Ne prenez jamais Agenerase").

Votre médecin pourra surveiller l'apparition d'effets secondaires potentiellement liés au propylèneglycol contenu dans la solution buvable d'Agenerase, en particulier si vous avez une maladie du rein ou du foie. Il peut être également nécessaire de réévaluer le traitement par Agenerase solution buvable.

Vous devrez arrêter le traitement par Agenerase solution buvable **dès que** vous serez en mesure d'avaler les capsules d'Agenerase.

Vous devez informer votre médecin de toute maladie dont vous souffrez ou avez souffert.

- Si vous souffrez d'une maladie du foie, parlez-en avec votre médecin.
- Agenerase solution orale ne doit pas être utilisé quelque soit votre maladie de foie.
- Veuillez informer votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie. Les patients ayant une hépatite chronique B ou C et traités par des médicaments antirétroviraux sont plus à risque de développer des effets indésirables hépatiques sévères potentiellement fatals, et peuvent par conséquent nécessiter des tests sanguins afin de contrôler leur fonction hépatique.
- Dans certains cas, une augmentation des saignements a été rapportée chez des patients hémophiles traités par des antiprotéases. La raison en est inconnue. Vous pouvez avoir besoin d'un supplément en Facteur VIII pour contrôler les saignements.
- Une redistribution, une accumulation ou une diminution de la masse grasse corporelle peut se produire chez des patients traités par une association de médicaments antirétroviraux. Contactez votre médecin si vous remarquez des changements au niveau de votre masse grasse.
- Chez certains patients présentant une infection par le VIH à un stade avancé (SIDA) et des antécédents d'infection opportuniste, les signes et symptômes inflammatoires provenant d'infections antérieures peuvent survenir peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire, permettant à l'organisme de combattre les infections qui pouvaient être présentes sans symptômes évidents. Si vous remarquez des symptômes d'infection, veuillez en informer votre médecin immédiatement.
- Si vous avez un tout autre problème de santé, parlez-en à votre médecin.

Problèmes osseux

Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

Il n'a pas été démontré qu'un traitement par Agenerase réduisait le risque de transmission de l'infection par le VIH à d'autres personnes par les rapports sexuels ou les transfusions sanguines. Vous devez continuer à prendre les précautions appropriées pour prévenir cette transmission.

Prise d'autres médicaments

Avant de débuter votre traitement par Agenerase, veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance. Cela est **très important**, car la prise de certains médicaments en même temps qu'Agenerase peut renforcer ou diminuer l'effet de ces médicaments. Ceci peut parfois entraîner de graves problèmes médicaux.

Il y a certains médicaments que vous **ne devez pas prendre** avec Agenerase (voir « Ne prenez jamais Agenerase » pour des informations complémentaires)

Agenerase peut interagir avec certains autres médicaments. Ces médicaments ne devront pas être pris en même temps qu'Agenerase sans avis médical préalable : anesthésiques (ex : lidocaïne), antibiotiques (ex : rifabutine, clarithromycine, dapsone et érythromycine), antifongiques (ex : kétoconazole, itraconazole), antimalariques (ex : halofantrine), anticonvulsivants (ex : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital), inhibiteurs calciques (ex : amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, nicardipine, nifédipine, nimodipine, nisoldipine et verapamil), médicaments diminuant le taux de cholestérol (ex : atorvastatine, lovastatine et simvastatine), produits agissant sur les troubles de l'érection (ex : sildénafil et vardenafil), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (ex : delavirdine, éfavirenz et névirapine), opiacés (ex : méthadone), hormones comme les oestrogènes et progestatifs (ex : hormones contraceptives telles que la « pilule »), certains

glucocorticoïdes (ex : propionate de fluticasone et budésonide), antidépresseurs tricycliques (ex : desipramine et nortriptyline), agents sédatifs (ex : midazolam administré par voie injectable), paroxétine et d'autres substances (ex : clozapine et loratadine).

Si vous prenez, en même temps qu'Agenerase, certains médicaments (tels que carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, lidocaïne, cyclosporine, tacrolimus, rapamycine, antidépresseurs tricycliques, et warfarine) pouvant causer des effets secondaires sévères, il se peut que votre médecin vous prescrive des analyses sanguines supplémentaires afin de limiter les éventuels problèmes de tolérance.

En raison de la quantité de propylèneglycol contenue dans la solution buvable, vous ne devez pas prendre du disulfiram ou tout autre médicament diminuant le métabolisme de l'alcool (ex : métronidazole) ou des préparations contenant de l'alcool (ex : solution buvable de ritonavir) ou du propylèneglycol en même temps que votre traitement par Agenerase solution buvable (voir « Ne prenez jamais Agenerase »).

Si vous prenez des contraceptifs oraux (pilule), il vous est recommandé d'utiliser une autre méthode de contraception (ex : préservatif) pendant toute la durée de votre traitement par Agenerase afin d'éviter une grossesse. La prise d'une pilule contraceptive pendant le traitement par Agenerase peut entraîner une diminution de l'effet thérapeutique d'Agenerase.

Prise d'Agénérase avec des aliments et boissons

La solution buvable peut être prise pendant ou en dehors des repas.

Grossesse et allaitement

La sécurité d'emploi d'Agenerase au cours de la grossesse n'a pas été établie. Si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse, ou bien si vous allaitez votre enfant, informez-en votre médecin. Demandez à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il n'est pas recommandé que vous allaitiez votre enfant pendant que vous prenez Agenerase. Dans la mesure du possible, il est recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, afin d'éviter la transmission du virus.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets d'Agenerase sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée. Si Agenerase vous donne des vertiges, n'utilisez aucun instrument ni machine.

Informations importantes concernant certains composants de la solution buvable d'Agenerase

La solution buvable contient du propylèneglycol, qui peut entraîner des effets secondaires à fortes doses. Ces effets secondaires peuvent être : crises convulsives, obnubilations, accélération du rythme cardiaque et diminution du nombre de globules rouges (voir « Ne prenez jamais Agenerase » et « Mises en garde et précautions particulières d'emploi »).

Ce médicament contient 4 mg de sodium par ml. À prendre en considération par les patients sous régime hyposodé.

Ce médicament contient également 1 mg de potassium par ml. À prendre en considération par les patients insuffisants rénaux ou les patients sous régime hypokaliémique.

Agenerase solution buvable contient de la vitamine E, vous ne devez donc pas prendre de supplément en vitamine E.

3. COMMENT UTILISER AGENERASE

Suivez scrupuleusement les instructions données par votre médecin concernant la prise d'Agenerase. En cas de doute, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien. Vous pouvez prendre Agenerase au cours ou en dehors des repas.

Si vous devez prendre un antiacide pour des troubles de la digestion, ou si vous prenez un médicament contenant un antiacide (ex : didanosine), il est conseillé de prendre ce médicament au moins une heure avant ou après Agenerase, sinon les effets de ce dernier pourront être réduits.

- *Patients âgés de 4 ans ou plus et ne pouvant pas avaler les capsules* : la dose sera calculée par votre médecin en fonction de votre poids. La dose habituelle d'Agenerase solution buvable est de 17 mg (1,1 ml) par kilogramme de poids trois fois par jour. Vous ne devez pas prendre plus de 2800 mg par jour.

Dans certains cas, votre médecin peut adapter la dose d'Agenerase lorsque celui-ci est pris avec d'autres médicaments.

Afin de tirer le maximum de bénéfice de votre traitement par Agenerase, il est très important que vous preniez chaque jour la **totalité** de la dose prescrite par votre médecin.

Agenerase solution buvable est fournie avec une mesurette de 20 ml pour vous aider à mesurer la dose exacte.

Si vous avez pris plus d'Agenerase que vous n'auriez dû

Si vous avez pris une dose d'Agenerase dépassant la dose prescrite, demandez immédiatement l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Si vous avez oublié de prendre Agenerase

Si vous avez oublié de prendre une dose d'Agenerase, prenez-la dès que vous vous en apercevez, puis poursuivez le traitement comme auparavant. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez la prise d'Agenerase

Vous **ne devez pas** arrêter la prise d'Agenerase sans consultation médicale.

Si vous avez des questions sur l'utilisation de ce produit, posez les à votre médecin ou pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Agenerase est susceptible de causer des effets indésirables, même s'ils ne se manifestent pas chez tout le monde. Lorsque l'on traite une infection par le VIH, il n'est pas toujours possible de savoir si certains des effets secondaires observés sont dus à Agenerase, à l'un des autres médicaments pris simultanément, ou à l'infection par le VIH. Pour cette raison, il est très important que vous informiez votre médecin de toute modification de votre état de santé.

Effets indésirables très fréquents (ceux pouvant affecter plus de 10 patients traités sur 100)

- Mal de tête, sensation de fatigue
- Diarrhée, nausée, vomissements, flatulence
- Rash cutanés (rougeur, éruption ou démangeaison) - Parfois, l'éruption cutanée peut être sévère et imposer l'arrêt de ce médicament.
- Augmentation du cholestérol (un type de graisse dans le sang). Votre médecin contrôlera vos taux de graisses dans le sang, avant et pendant votre traitement par Agenerase.

Effets indésirables fréquents (ceux pouvant affecter entre 1 et 10 patients traités sur 100)

- Augmentation des triglycérides (un type de graisses sanguines), changements dans la morphologie du corps à cause d'une redistribution des graisses
- Morosité, dépression, difficulté à s'endormir, perte d'appétit
- Picotements ou engourdissement autour des lèvres et de la bouche, mouvements incontrôlés
- Douleur, inconfort ou acidité excessive à l'estomac, selles molles
- Augmentation d'enzymes hépatiques appelées transaminases, augmentation d'une enzyme pancréatique appelée amylase

Effets indésirables peu fréquents (ceux pouvant affecter moins de 1 patient traité sur 100)

- Augmentation du sucre dans le sang. Votre médecin contrôlera vos taux de sucre dans le sang, avant et pendant votre traitement par Agenerase.
- Augmentation d'une substance appelée bilirubine dans le sang
- Gonflement du visage, des lèvres et de la langue (angioedème)

Effets indésirables rares (ceux pouvant affecter moins de 1 patient traité sur 1000)

- Réactions cutanées graves ou menaçant le pronostic vital (syndrome de Stevens Johnson)

Autres effets possibles

Une augmentation des saignements a été rapportée chez les patients hémophiles de type A et B, traités par antiprotéases. Si tel est votre cas, consultez immédiatement votre médecin.

Des douleurs musculaires, une sensibilité à la palpation ou une faiblesse musculaire ont été rapportées, particulièrement sous traitement antirétroviral par antiprotéases et analogues nucléosidiques. Ces troubles musculaires (rhabdomyolyse) sont rarement sévères.

Le traitement par une association de médicaments antirétroviraux peut entraîner des changements corporels du fait d'une redistribution de la masse grasse. Ceux-ci peuvent inclure une diminution de la graisse au niveau des jambes, des bras et du visage, une augmentation de la graisse au niveau de l'abdomen (ventre) ou d'autres organes internes, une augmentation du volume des seins et une accumulation de graisse au niveau de la nuque (bosse de bison). Les causes de ces modifications, ainsi que leurs répercussions à long terme sur la santé, ne sont à ce jour pas connues.

L'association de médicaments antirétroviraux peut également provoquer une augmentation des taux d'acide lactique et de sucre dans le sang, une hyperlipémie (augmentation des graisses dans le sang) et une résistance à l'insuline.

Si des effets indésirables deviennent graves, ou que vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER AGENERASE

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas utiliser Agenerase après la date de péremption qui est indiquée sur le flacon. Ne pas conserver la solution buvable plus de 15 jours après ouverture du flacon.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Agenerase

La substance active est l'amprénavir.

La solution contient 15 mg/ml d'amprénavir.

Les autres composants sont : propylèneglycol, macrogol 400 (polyéthylène glycol 400), succinate de d-alpha tocophéryl polyéthylène glycol 1000 (TPGS), acésulfame potassique, saccharine sodique, chlorure de sodium, arôme artificiel de chewing-gum, de raisin, arôme naturel de menthe, menthol, acide citrique anhydre, citrate de sodium dihydraté, eau purifiée.

Qu'est-ce qu'Agenrase et contenu de l'emballage extérieur

Agenerase solution buvable est conditionnée en flacon plastique contenant 240 ml de solution buvable. La solution buvable est translucide, de couleur jaune pâle à jaune, aromatisée au raisin, au chewing-gum et à la menthe.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Fabricant :

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

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le :

Ce médicament n'est plus autorisé