

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Medicinale non più autorizzato

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Agenerase 50 mg capsule molli

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula contiene 50 mg di amprenavir.

Eccipienti:  
d-sorbitolo (E420)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula molle

Oblunga opaca, di colore da bianco a crema, con impressa la sigla 'GX CC1'.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Agenerase, in associazione con altri farmaci antiretrovirali, è indicato nel trattamento di pazienti adulti e bambini di età superiore ai 4 anni con infezione da HIV-1, già trattati con inibitori della proteasi (PI). Agenerase capsule deve essere normalmente somministrato con una bassa dose di ritonavir in quanto potenzia la farmacocinetica di amprenavir (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). La scelta di amprenavir è basata sull'analisi individuale della resistenza virale e sulla storia terapeutica dei pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Il beneficio di Agenerase associato a ritonavir nel ruolo di *booster* (potenziamento) non è stato dimostrato nei pazienti mai trattati con PI (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

L'importanza di aderire all'intero regime di dosaggio raccomandato deve essere ricordato a tutti i pazienti.

Agenerase viene somministrato per via orale e può essere assunto con o senza cibo.

Agenerase è disponibile anche come soluzione orale da impiegare nei bambini o negli adulti che non sono in grado di deglutire le capsule.

Amprenavir come soluzione orale, è meno biodisponibile del 14 % rispetto alle capsule, pertanto Agenerase capsule e Agenerase soluzione orale non sono intercambiabili su una base milligrammo per milligrammo (vedere paragrafo 5.2).

Adulti ed adolescenti di 12 anni di età ed oltre (superiori ai 50 kg di peso corporeo): la dose raccomandata di Agenerase capsule è di 600 mg due volte al giorno con ritonavir, 100 mg due volte al giorno, in associazione con altri agenti antiretrovirali.

Se Agenerase capsule viene usato senza l'azione *booster* di ritonavir devono essere impiegate dosi

maggiori di Agenerase (1200 mg due volte al giorno).

Bambini (dai 4 ai 12 anni di età) e soggetti con peso corporeo inferiore ai 50 kg: la dose raccomandata di Agenerase capsule è 20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, in associazione con altri agenti antiretrovirali senza superare una dose massima giornaliera di 2400 mg (vedere paragrafo 5.1).

La farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza d'impiego di Agenerase in associazione a bassi dosaggi di ritonavir o altri inibitori della proteasi non sono state ancora valutate nei bambini. Pertanto tali associazioni devono essere evitate nei bambini.

Bambini di età inferiore ai 4 anni: Agenerase non è raccomandato nei bambini al di sotto di 4 anni di età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia (vedere paragrafo 5.2).

Anziani: la farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza d'impiego di amprenavir non sono state studiate nei pazienti di età superiore ai 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale: non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti affetti da insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica: la via principale di metabolizzazione di amprenavir è quella epatica. Agenerase capsule deve essere somministrato con cautela in pazienti con insufficienza epatica. L'efficacia clinica e la sicurezza d'impiego non sono state determinate in questa categoria di pazienti. Per i soggetti con insufficienza epatica sono disponibili dati di farmacocinetica per l'uso di Agenerase capsule senza l'effetto *booster* di ritonavir. Sulla base dei dati di farmacocinetica, la dose di Agenerase capsule deve essere ridotta a 450 mg due volte al giorno in pazienti adulti con moderata insufficienza epatica, e ridotta a 300 mg due volte al giorno in pazienti adulti con grave insufficienza epatica. Nei bambini con insufficienza epatica non è possibile definire una dose raccomandata (vedere paragrafo 5.2).

L'uso di amprenavir in associazione con ritonavir non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica. Nessuna raccomandazione posologica può essere fatta relativamente a tale associazione. La somministrazione concomitante deve essere impiegata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata, ed è controindicata nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Agenerase non deve essere somministrato in concomitanza di medicinali con una ridotta finestra terapeutica che siano substrati del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La loro somministrazione concomitante potrebbe risultare in un'inibizione competitiva del metabolismo di questi medicinali e creare la possibilità di eventi avversi gravi e/o pericolosi per la vita come aritmia cardiaca (ad esempio amiodarone, bepridil, chinidina, terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozide), depressione respiratoria e/o sedazione prolungata (ad esempio triazolam per via orale e midazolam per via orale (per le precauzioni relative alla somministrazione di midazolam per via parenterale, vedere paragrafo 4.5)) o vasospasmo periferico o ischemia e ischemia di altri tessuti inclusa l'ischemia cerebrale o miocardica (ad esempio derivati dell'ergotamina).

Agenerase in associazione con ritonavir è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica.

L'associazione di rifampicina con Agenerase e ritonavir a basso dosaggio è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Agenerase con ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza con farmaci con una ridotta finestra terapeutica che siano altamente dipendenti dal metabolismo CYP2D6 ad esempio flecainide e propafenone (vedere paragrafo 4.5).

Le preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere usate mentre viene assunto amprenavir a causa del rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e di riduzione degli effetti clinici di amprenavir (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti devono essere informati che Agenerase o qualsiasi altra terapia antiretrovirale disponibile, non guarisce l'HIV; essi possono ancora sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicanze associate all'infezione da HIV. Le attuali terapie antiretrovirali, incluse quelle con Agenerase, non hanno dimostrato di prevenire il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri attraverso contatti sessuali o per via ematica. Devono sempre essere prese le adeguate precauzioni.

Sulla base dei dati attuali di farmacocinetica, amprenavir deve essere impiegato in associazione con almeno altri due farmaci antiretrovirali. Se amprenavir viene somministrato in monoterapia, insorgono rapidamente virus resistenti (vedere paragrafo 5.1). Agenerase capsule deve essere normalmente somministrato in associazione con una bassa dose di ritonavir e in associazione con altri agenti antiretrovirali (vedere paragrafo 4.2).

**Malattia epatica:** la sicurezza e l'efficacia di amprenavir non sono state stabilite nei pazienti con disfunzioni epatiche significative pre-esistenti. Agenerase capsule è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica se somministrato in associazione con ritonavir (vedere paragrafo 4.3). I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con una terapia di associazione antiretrovirale sono considerati ad aumentato rischio di eventi avversi epatici gravi e potenzialmente fatali. In caso di terapia antivirale concomitante contro l'epatite B o C si faccia riferimento alle relative informazioni di tali medicinali.

I pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, comprendente l'epatite cronica attiva, presentano una aumentata frequenza di anomalie nella funzionalità epatica durante la terapia antiretrovirale di associazione e devono essere monitorati secondo la prassi consueta. Qualora si evidenzi un peggioramento della malattia epatica in tali pazienti, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la definitiva sospensione del trattamento.

#### Interazioni con altri medicinali

L'utilizzo concomitante di Agenerase con ritonavir e di fluticasone o di altri glucocorticoidi che sono metabolizzati dal CYP3A4 non è raccomandato, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroide, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5).

Gli inibitori della HMG-CoA reduttasi lovastatina e simvastatina sono altamente dipendenti dal CYP3A4 per il metabolismo, pertanto l'uso concomitante di Agenerase con simvastatina o lovastatina non è raccomandato a causa di un incrementato rischio di miopia che include rabdomiolisi. Si deve porre attenzione anche quando Agenerase viene impiegato in concomitanza con atorvastatina che è metabolizzata in minor misura dal CYP3A4. In questo caso deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di atorvastatina. Se è necessario il trattamento con un inibitore della HMG-CoA reduttasi, si raccomanda l'impiego di pravastatina o fluvastatina (vedere paragrafo 4.5).

Per alcune sostanze che possono causare effetti indesiderati gravi o pericolosi per la vita, come carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, antidepressivi triciclici e warfarin (controllare il Rapporto Internazionale Normalizzato), il controllo della concentrazione è disponibile; ciò dovrebbe minimizzare il rischio di potenziali problemi di tollerabilità dovuti all'uso concomitante.

L'uso di Agenerase in concomitanza con alofantrina o lidocaina (sistematica) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Farmaci antiepilettici (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina) devono essere impiegati con cautela. Agenerase può risultare meno efficace a causa della diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di amprenavir nei pazienti che assumono contemporaneamente tali medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Per quanto riguarda i farmaci immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, rapamicina) si raccomanda un monitoraggio delle concentrazioni terapeutiche quando somministrati assieme ad Agenerase (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda cautela quando Agenerase viene somministrato in concomitanza con inibitori del PDE5 (ad esempio sildenafil e vardenafil) (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda cautela quando Agenerase viene impiegato in concomitanza con delavirdina (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda una riduzione di almeno il 50 % nel dosaggio della rifabutina quando somministrata con Agenerase. Qualora venga somministrato in concomitanza ritonavir può essere necessaria un'ulteriore riduzione della dose (vedere paragrafo 4.5).

A causa delle potenziali interazioni metaboliche con amprenavir, l'efficacia dei contraccettivi ormonali può essere modificata, ma non vi sono informazioni sufficienti per prevedere la natura delle interazioni. Pertanto sono raccomandati metodi contraccettivi affidabili per donne potenzialmente in grado di avere figli (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di amprenavir con metadone porta ad una diminuzione delle concentrazioni di metadone. Pertanto quando il metadone è somministrato con amprenavir i pazienti devono essere controllati per la sindrome di astinenza da oppiacei, in particolare se viene somministrata anche una bassa dose di ritonavir. Attualmente non può essere fatta alcuna raccomandazione relativa alla modifica della dose di amprenavir quando quest'ultimo sia somministrato in concomitanza con metadone.

Agenerase capsule contiene vitamina E (36 UI/capsula 50 mg), pertanto non è raccomandata un'integrazione addizionale di vitamina E.

Agenerase capsule contiene anche sorbitolo (E420). I pazienti con rari problemi di intolleranza ereditaria al fruttosio non devono prendere questo medicinale.

A causa del potenziale rischio di tossicità derivante dall'elevata quantità di glicole propilenico contenuto nella soluzione orale di Agenerase, questa formulazione è controindicata nei bambini al di sotto dei 4 anni di età e deve essere somministrata con cautela in alcuni altri gruppi di pazienti. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Agenerase soluzione orale, deve essere consultato per una completa informazione nella prescrizione.

#### Rash / reazioni cutanee

La maggior parte dei pazienti con rash di entità lieve o moderata può continuare ad assumere Agenerase. Opportuni antistaminici (ad esempio cetirizina dicloridrato) possono ridurre il prurito e accelerare la risoluzione del rash. Agenerase deve essere definitivamente sospeso qualora il rash sia accompagnato da sintomi sistemicci o sintomi allergici o da coinvolgimenti delle mucose (vedere paragrafo 4.8).

#### Iperglycemia

Sono stati segnalati casi di nuova insorgenza di diabete mellito, iperglicemia o riacutizzazioni di diabete mellito già presente in pazienti che erano sottoposti a terapia antiretrovirale che comprendeva inibitori della proteasi. In alcuni pazienti l'iperglicemia è stata grave e in alcuni casi associata anche con chetoacidosi. Molti pazienti presentavano condizioni mediche di dubbia interpretazione, alcune

delle quali richiedevano terapie con agenti che sono stati associati con lo sviluppo di diabete mellito o iperglicemia. Deve essere eseguito il test per la presenza di glucosio nel sangue prima di iniziare la terapia con Agenerase e ad intervalli periodici durante la terapia.

### Lipodistrofia

La terapia antiretrovirale combinata è stata associata alla ridistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia) in pazienti con infezione da HIV. Le conseguenze a lungo termine di questi eventi sono attualmente sconosciute. La conoscenza del meccanismo è incompleta. E' stata ipotizzata una associazione tra lipomatosi viscerale e inibitori della proteasi (PIs) e lipoatrofia e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI's). Un rischio maggiore di lipodistrofia è stato associato alla presenza di fattori individuali, quali l'età avanzata, e fattori legati al farmaco, come la maggior durata del trattamento antiretrovirale e dei disturbi metabolici associati. L'esame clinico deve includere la valutazione dei segni fisici di ridistribuzione del grasso.

### Aumento dei lipidi

Il trattamento con amprenavir ha portato ad un aumento delle concentrazioni dei trigliceridi e del colesterolo. Deve essere eseguito il test per i trigliceridi e il colesterolo prima di iniziare la terapia con Agenerase e ad intervalli periodici durante la terapia, vedere paragrafo 4.8.

I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

### Pazienti emofilici

Sono stati riportati casi di incremento del tempo di sanguinamento che includono ematomi spontanei della cute ed emartrosi in pazienti con emofilia di tipo A e B, trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti sono state somministrate dosi addizionali di fattore VIII. In più della metà dei casi riportati il trattamento con inibitori della proteasi è stato continuato o ripreso qualora fosse stato sospeso. Si è supposto che esista una relazione causale anche se il meccanismo d'azione non è stato chiarito. I pazienti emofiliaci dovrebbero comunque essere informati della possibilità di incremento del tempo di sanguinamento.

### Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis carinii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

### Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Studi di interazione sono stati condotti con amprenavir come unico inibitore della proteasi. Quando amprenavir e ritonavir sono somministrati in associazione il profilo metabolico di interazione farmacologica di ritonavir può essere predominante poiché ritonavir è un inibitore più potente del CYP3A4. Ritonavir inibisce anche il CYP2D6 e induce il CYP3A4, il CYP1A2, il CYP2C9 e la glucuronosil transferasi. Devono pertanto essere consultate le informazioni prescrittive complete per ritonavir prima di iniziare la terapia con Agenerease e ritonavir.

Amprenavir e ritonavir sono principalmente metabolizzati nel fegato attraverso il CYP3A4. Pertanto sia i farmaci che condividono questo complesso metabolico o quelli che modificano l'attività di CYP3A4 possono alterare la farmacocinetica di amprenavir. Allo stesso modo amprenavir e ritonavir potrebbero anche modificare la farmacocinetica di altri farmaci che utilizzano questo sistema metabolico.

##### **Associazioni controindicate (vedere paragrafo 4.3)**

###### **Substrati del CYP3A4 con ristretto indice terapeutico**

Agenerase non deve essere somministrato in concomitanza con farmaci con una ristretta finestra terapeutica contenenti principi attivi che siano substrati del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La somministrazione concomitante può portare ad una inibizione competitiva del metabolismo di questi principi attivi incrementando così i loro livelli plasmatici e portando all'insorgenza di reazioni avverse gravi e / o pericolose per la vita come aritmia cardiaca (ad esempio amiodarone, astemizolo, bepridil, cisapride, pimozide, chinidina, terfenadina), o vasospasmo periferico o ischemia (ad esempio ergotamina, diidroergotamina).

###### **Substrati del CYP2D6 con ristretto indice terapeutico**

Agenerase con ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza con farmaci contenenti principi attivi che siano altamente dipendenti dal metabolismo del CYP2D6 e per i quali elevate concentrazioni plasmatiche siano associate a reazioni avverse gravi e/o pericolose per la vita. Questi principi attivi includono flecainide e propafenone.

###### **Rifampicina**

La rifampicina è un forte induttore del CYP3A4 e ha mostrato di causare una riduzione dell'82% nella AUC di amprenavir che può determinare il fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza.

Durante i tentativi di superare la ridotta esposizione aumentando il dosaggio degli altri inibitori della proteasi somministrati con ritonavir, sono state osservate con elevata frequenza reazioni epatiche. L'associazione di rifampicina con Agenerase e ritonavir a basso dosaggio è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

###### **Erba di S.Giovanni (*Hypericum perforatum*)**

I livelli sierici di amprenavir possono essere ridotti con l'uso concomitante di preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*). Ciò è dovuto all'induzione da parte dell'erba di S. Giovanni, di enzimi che metabolizzano il farmaco. Le preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni non devono essere associate con Agenerase. Se il paziente sta già assumendo l'erba di S. Giovanni è necessario controllare i livelli di amprenavir e se è possibile i livelli di carica virale e interrompere l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. I livelli di amprenavir possono aumentare interrompendo l'erba di S. Giovanni. La dose di amprenavir può necessitare di un aggiustamento. L'effetto inducente può persistere per almeno due settimane dopo la sospensione del trattamento con l'erba di S. Giovanni.

###### **Altre associazioni**

I seguenti dati di interazione sono stati ottenuti negli adulti.

## **Agenti antiretrovirali**

- ***Inibitori della proteasi (PI):***

Indinavir: l'AUC, la  $C_{min}$  e la  $C_{max}$  di indinavir erano diminuite del 38 %, del 27 % e del 22 % rispettivamente quando indinavir era somministrato con amprenavir. La rilevanza clinica di questi cambiamenti non è nota. L'AUC, la  $C_{min}$  e la  $C_{max}$  di amprenavir erano aumentate del 33 %, del 25 % e del 18 % rispettivamente. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi i medicinali quando indinavir è somministrato in associazione con amprenavir.

Saquinavir: l'AUC, la  $C_{min}$  e la  $C_{max}$  di saquinavir erano diminuite del 19 % e del 48 %, e aumentata del 21 % rispettivamente, quando saquinavir era somministrato con amprenavir. La rilevanza clinica di questi cambiamenti non è nota. L'AUC, la  $C_{min}$  e la  $C_{max}$  di amprenavir erano diminuite del 32 %, del 14 % e del 37 % rispettivamente. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi i medicinali quando saquinavir è somministrato in associazione con amprenavir.

Nelfinavir: l'AUC, la  $C_{min}$  e la  $C_{max}$  di nelfinavir erano aumentate del 15 %, del 14 % e del 12 % rispettivamente quando nelfinavir era somministrato con amprenavir. La  $C_{max}$  di amprenavir era diminuita del 14 %, mentre l'AUC e la  $C_{min}$  aumentavano del 9 % e del 189 % rispettivamente. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi i medicinali quando nelfinavir è somministrato in associazione con amprenavir (vedere anche efavirenz di seguito).

Ritonavir: l'AUC e la  $C_{min}$  di amprenavir erano aumentate del 64% e del 508% rispettivamente e la  $C_{max}$  diminuiva del 30% quando ritonavir (100 mg due volte al giorno) veniva somministrato assieme ad amprenavir capsule (600 mg due volte al giorno) confrontato con i valori ottenuti dopo dosi di 1200 mg due volte al giorno di amprenavir capsule. In studi clinici sono stati impiegati dosaggi di 600 mg di amprenavir due volte al giorno e di 100 mg di ritonavir due volte al giorno; tali studi hanno confermato la sicurezza d'impiego e l'efficacia di questo regime.

Lopinavir /ritonavir (Kaletra): in uno studio di farmacocinetica in aperto, non a digiuno, l'AUC, la  $C_{max}$  e la  $C_{min}$  di lopinavir risultavano diminuite del 38%, del 28% e del 52% rispettivamente quando amprenavir (750 mg due volte al giorno) era somministrato in associazione con Kaletra (lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg due volte al giorno). Nello stesso studio l'AUC, la  $C_{max}$  e la  $C_{min}$  di amprenavir risultavano aumentate del 72%, del 12% e del 483% rispettivamente in confronto ai valori ottenuti utilizzando la dose standard di amprenavir (1200 mg due volte al giorno).

I valori plasmatici di  $C_{min}$  di amprenavir ottenuti con amprenavir (600 mg due volte al giorno) associato a Kaletra (lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg due volte al giorno) sono circa il 40-50% più bassi rispetto a quando amprenavir (600 mg due volte al giorno) viene somministrato in associazione con ritonavir (100 mg due volte al giorno). L'aggiunta ulteriore di ritonavir al regime amprenavir più Kaletra aumenta i valori di  $C_{min}$  di lopinavir ma non i valori di  $C_{min}$  di amprenavir.

Non possono essere fornite raccomandazioni circa la somministrazione concomitante di amprenavir e Kaletra ma si consiglia un accurato monitoraggio dal momento che la sicurezza e l'efficacia di tale associazione non sono conosciute.

- ***Analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa (NRTI):***

Zidovudina: l'AUC e la  $C_{max}$  della zidovudina erano aumentate del 31 % e del 40 % rispettivamente quando zidovudina era somministrata con amprenavir. L'AUC e la  $C_{max}$  di amprenavir rimanevano inalterate. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di entrambi i medicinali quando la zidovudina viene somministrata in associazione con amprenavir.

Lamivudina: l'AUC e la  $C_{max}$  della lamivudina e di amprenavir rispettivamente erano entrambe inalterate quando questi due medicinali venivano somministrati in concomitanza. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di entrambi i medicinali quando la lamivudina è somministrata in associazione con amprenavir.

Abacavir: l'AUC, la  $C_{\min}$  e la  $C_{\max}$  di abacavir rimanevano inalterate quando abacavir era somministrato con amprenavir. L'AUC, la  $C_{\min}$  e la  $C_{\max}$  di amprenavir erano aumentate del 29 %, del 27 % e del 47 % rispettivamente. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di entrambi i medicinali quando abacavir è somministrato in associazione con amprenavir.

Didanosina: non sono stati condotti studi di farmacocinetica di Agenerase in associazione con didanosina, tuttavia, a causa della sua componente antiacida si raccomanda che la didanosina e Agenerase vengano somministrati almeno ad un'ora di distanza (vedere Antiacidi di seguito).

- ***Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI):***

Efavirenz: efavirenz ha dimostrato di diminuire la  $C_{\max}$ , l'AUC e la  $C_{\min,ss}$  di amprenavir di circa il 40 % negli adulti. Quando amprenavir è assunto in associazione con ritonavir, l'effetto di efavirenz è controbilanciato dall'effetto di boosting di ritonavir. Pertanto se efavirenz viene somministrato in associazione con amprenavir (600 mg due volte al giorno) e ritonavir (100 mg due volte al giorno) non si rende necessario alcun aggiustamento della dose.

Inoltre se efavirenz viene somministrato in associazione con amprenavir e nelfinavir non è necessario alcun aggiustamento della posologia per nessuno dei sopraccitati farmaci.

Non si raccomanda il trattamento di efavirenz in associazione con amprenavir e saquinavir in quanto potrebbe essere diminuita l'esposizione ad entrambi gli inibitori della proteasi.

Non può essere fornita alcuna raccomandazione della posologia per la somministrazione concomitante di amprenavir con altri inibitori della proteasi ed efavirenz nei bambini. Tali combinazioni devono essere evitate nei pazienti con insufficienza epatica.

Nevirapina: l'effetto della nevirapina sugli altri inibitori della proteasi ed una limitata evidenza disponibile suggeriscono che la nevirapina può diminuire le concentrazioni sieriche di amprenavir.

Delavirdina: l'AUC, la  $C_{\max}$  e la  $C_{\min}$  della delavirdina erano diminuite del 61%, del 47% e del 88% rispettivamente quando delavirdina era somministrata con amprenavir. L'AUC, la  $C_{\max}$  e la  $C_{\min}$  di amprenavir erano aumentate del 130%, del 40% e del 125% rispettivamente.

Non può essere fornita alcuna raccomandazione sulla posologia per la somministrazione concomitante di amprenavir e delavirdina. Si consiglia cautela qualora tali medicinali vengano impiegati in associazione poiché la delavirdina potrebbe essere meno efficace a causa delle concentrazioni plasmatiche diminuite e potenzialmente sub terapeutiche.

Nessuna raccomandazione posologica può essere data per la somministrazione concomitante di amprenavir con una bassa dose di ritonavir con delavirdina. Si consiglia di porre attenzione qualora questi medicinali siano usati in concomitanza e deve essere condotto uno stretto monitoraggio clinico e virologico dal momento che risulta difficile prevedere l'effetto della associazione di amprenavir e ritonavir sulla delavirdina.

### **Antibiotici/antifungini**

Rifabutina: la somministrazione concomitante di amprenavir con la rifabutina, risulta in un incremento del 193 % della AUC della rifabutina e in un incremento degli eventi avversi ad essa correlati. L'incremento nelle concentrazioni plasmatiche della rifabutina è probabilmente dovuto all'inibizione da parte di amprenavir del metabolismo della rifabutina attraverso il CYP3A4.

Nel caso sia richiesto, dal punto di vista clinico, somministrare Agenerase insieme con rifabutina, si raccomanda la riduzione del dosaggio di quest'ultima di almeno la metà della dose raccomandata anche se non sono disponibili dati clinici. Qualora ritonavir venga co-somministrato può verificarsi un più ampio incremento nelle concentrazioni di rifabutina.

Clarithromicina: l'AUC e la  $C_{\min}$  della claritromicina erano inalterate e la  $C_{\max}$  diminuiva del 10 % quando la claritromicina era somministrata con amprenavir. L'AUC, la  $C_{\min}$  e la  $C_{\max}$  di amprenavir erano aumentate del 18 %, del 39 % e del 15 % rispettivamente. Non è necessario alcun aggiustamento

della dose per entrambi i medicinali quando la claritromicina è somministrata in associazione con amprenavir. Qualora ritonavir venga co-somministrato può verificarsi un incremento nelle concentrazioni di claritromicina.

Eritromicina: non sono stati condotti studi con Agenerase in associazione con eritromicina, tuttavia i livelli plasmatici di entrambi i farmaci possono essere aumentati in caso di somministrazione concomitante.

Ketoconazolo / Itraconazolo: l'AUC e la  $C_{max}$  del ketoconazolo erano aumentate del 44 % e del 19 % rispettivamente quando ketoconazolo era somministrato con amprenavir da solo. L' AUC e la  $C_{max}$  di amprenavir erano aumentate del 31 % e diminuita del 16 % rispettivamente. Ci si aspetta che le concentrazioni di itraconazolo vengano aumentate nella stessa maniera di quelle del ketoconazolo. Non è necessario alcun aggiustamento della dose dei medicinali quando sia il ketoconazolo che l'itraconazolo vengono somministrati in associazione con amprenavir. La somministrazione concomitante di fosamprenavir 700 mg con ritonavir 100 mg due volte al giorno e ketoconazolo 200 mg una volta al giorno ha aumentato la  $C_{max}$  plasmatica del ketoconazolo del 25 % e incrementato l'AUC (0- $\tau$ ) di 2,69 volte i valori rispetto a quelli osservati dopo somministrazione di 200 mg di ketokonazolo una volta al giorno senza l'associazione fosamprenavir più ritonavir. La  $C_{max}$ , l'AUC e la  $C_{min}$  di amprenavir sono rimaste invariate. Alte dosi di ketoconazolo o itraconazolo (> 200 mg/die) non sono raccomandate qualora essi vengano impiegati con Agenerase più ritonavir.

### Altre possibili interazioni

Le altre sostanze sotto elencate che includono esempi di substrati, inibitori, o induttori del CYP3A4, possono determinare interazioni, quando usati in concomitanza con Agenerase. Il significato clinico di queste possibili interazioni è sconosciuto e non è stato studiato.

I pazienti devono pertanto essere monitorati per valutare un'eventuale tossicità associata a questi farmaci quando vengono usati in concomitanza con Agenerase.

Antiacidi: sulla base di dati ottenuti con altri inibitori della proteasi, è consigliabile che gli antiacidi non vengano somministrati contemporaneamente ad Agenerase, poichè il suo assorbimento può essere diminuito. Si raccomanda che la somministrazione di antiacidi ed Agenerase avvenga ad una distanza di tempo di almeno un'ora.

Farmaci antiepilettici: la somministrazione concomitante di agenti antiepilettici, noti come induttori enzimatici (fenitoina, fenobarbital, carbamazepina), con amprenavir può portare ad una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di amprenavir. Tali associazioni devono essere usate con cautela ed è raccomandato un controllo delle concentrazioni terapeutiche (vedere paragrafo 4.4).

Calcio antagonisti: amprenavir può portare ad un incremento delle concentrazione sieriche dei calcio antagonisti come amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina e verapamil, con il risultato di un possibile aumento dell'attività e tossicità di questi farmaci.

Farmaci usati nelle disfunzioni dell'erezione: sulla base di dati ottenuti con altri inibitori della proteasi, deve essere usata precauzione nel prescrivere inibitori del PDE5 (ad esempio sildenafil e vardenafil) in pazienti che ricevono Agenerase. La somministrazione concomitante con Agenerase può sostanzialmente incrementare le concentrazioni plasmatiche degli inibitori del PDE5 e gli eventi avversi ad essi associati inclusi ipotensione, alterazioni della visione e priapismo (vedere paragrafo 4.4).

Fluticasone propionato (interazione con ritonavir): in uno studio clinico della durata di sette giorni, effettuato su soggetti sani, dove ritonavir è stato somministrato in capsule da 100 mg 2 volte al giorno insieme a 50 µg di fluticasone propionato per via intranasale (4 volte al giorno), i livelli plasmatici di fluticasone propionato hanno subito un notevole incremento, mentre si è avuta una riduzione dei livelli di cortisol endogeno di circa l'86% (intervallo di confidenza al 90%: 82 - 89%). E' possibile

riscontrare maggiori effetti quando fluticasone propionato viene inalato. Quando ritonavir è stato associato al fluticasone propionato, somministrato per via inalatoria o intranasale, sono stati segnalati effetti sistemicci da corticosteroide, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenale; ciò potrebbe accadere anche con altri corticosteroidi metabolizzati attraverso la via P450 3A, ad esempio la budesonide. Di conseguenza, non è raccomandata la somministrazione concomitante di Agenerase con ritonavir e tali glucocorticoidi, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemicci da corticosteroide (vedere paragrafo 4.4). Si deve considerare una riduzione del dosaggio del glucocorticoide con un attento monitoraggio degli effetti locali e sistemicci o la sostituzione del glucocorticoide con un altro che non sia un substrato del CYP3A4 (ad esempio: beclometasone). Inoltre, in caso di sospensione del glucocorticoide, la riduzione progressiva del dosaggio dovrà essere effettuata in un periodo di tempo più lungo. Gli effetti dell'elevata esposizione sistematica di fluticasone sui livelli plasmatici di ritonavir non sono ancora noti.

*Inibitori della HMG-CoA reduttasi:* è prevedibile che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi che sono altamente dipendenti per il metabolismo dal CYP3A4, come lovastatina e simvastatina, abbiano concentrazioni plasmatiche marcatamente aumentate quando somministrate in concomitanza con Agenerase. Poiché l'aumento delle concentrazioni degli inibitori della HMG-CoA reduttasi può causare miopia che include rabdomiolisi, non è raccomandata la associazione di questi medicinali con Agenerase. Atorvastatina è meno dipendente dal CYP3A4 per il metabolismo. Deve essere somministrata la dose più bassa possibile di atorvastatina qualora essa venga assunta con Agenerase. Il metabolismo della pravastatina e fluvastatina non dipende dal CYP3A4 e non si attendono interazioni con gli inibitori della proteasi. Se è necessario il trattamento con un inibitore della HMG-CoA reduttasi, si raccomanda l'impiego di pravastatina o fluvastatina.

*Immunosoppressori:* si raccomanda un frequente monitoraggio dei livelli delle concentrazioni terapeutiche degli immunosoppressori, fino alla stabilizzazione di questi, poiché le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina, rapamicina e tacrolimus possono essere aumentate quando co-somministrati con amprenavir (vedere paragrafo 4.4).

*Midazolam:* midazolam è ampiamente metabolizzato dal CYP3A4. La somministrazione concomitante con Agenerase insieme o senza ritonavir può causare un notevole aumento nella concentrazione di questa benzodiazepina. Nessuno studio di interazione farmacologica è stato eseguito per la somministrazione di Agenerase in concomitanza a benzodiazepine. Sulla base dei dati riguardanti altri inibitori di CYP3A4, ci si aspetta chele concentrazioni plasmatiche di midazolam siano significativamente più elevate rispetto a quando midazolam è somministrato per via orale. Pertanto Agenerase non deve essere somministrato in concomitanza a midazolam assunto per via orale (vedere paragrafo 4.3), mentre deve essere usata cautela nella somministrazione concomitante di Agenerase e midazolam assunto per via parenterale. I dati ottenuti dall'uso in concomitanza di midazolam per via parenterale con altri inibitori della proteasi suggeriscono un possibile aumento di 3-4 volte dei livelli plasmatici di midazolam. La somministrazione di Agenerase con o senza ritonavir in concomitanza con midazolam per via parenterale deve essere effettuata in unità di terapia intensiva o in condizioni similari, che assicurino un accurato monitoraggio e una gestione clinica appropriata in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Devono essere considerati aggiustamenti di dosaggio per midazolam, specialmente se è somministrata più di una singola dose di midazolam.

*Metadone e derivati oppioidi:* la somministrazione concomitante di metadone con amprenavir è risultata in una diminuzione della  $C_{max}$  e della AUC dell'enantiomero attivo del metadone (R-enantiomero) del 25% e del 13% rispettivamente, mentre la  $C_{max}$ , l'AUC e la  $C_{min}$  dell'enantiomero inattivo del metadone (S-enantiomero) erano diminuite del 48%, del 40% e del 23% rispettivamente. Quando il metadone viene somministrato in concomitanza con amprenavir, i pazienti devono essere controllati per la sindrome di astinenza da oppiacei in particolare se viene somministrata anche una bassa dose di ritonavir.

In confronto ad un gruppo di controllo storico non appaiato, la somministrazione concomitante di metadone e amprenavir è risultata in una diminuzione, rispettivamente, del 30%, 27% e 25% dell'AUC, della  $C_{max}$  e della  $C_{min}$  sieriche dell'amprenavir. Attualmente non può essere fatta alcuna raccomandazione relativa alla modifica della dose di amprenavir quando quest'ultimo sia

somministrato in concomitanza con il metadone a causa della bassa attendibilità relativa ai controlli storici non appaiati.

*Anticoagulanti orali*: si raccomanda un controllo ravvicinato dell'International Normalised Ratio nel caso in cui Agenerase venga somministrato insieme a warfarin o altri anticoagulanti orali, a causa di una possibile diminuzione o aumento del loro effetto antitrombotico (vedere paragrafo 4.4).

*Steroidi*: gli estrogeni e i progestinici possono interagire con amprenavir. Tuttavia i dati attualmente disponibili non sono sufficienti per stabilire la natura dell'interazione. La somministrazione concomitante di etinilestradiolo 0,035 mg più noretisterone 1 mg è risultata in una diminuzione dell'AUC e della C<sub>min</sub> di amprenavir del 22% e del 20% rispettivamente, la C<sub>max</sub> rimaneva inalterata. La C<sub>min</sub> dell'etinilestradiolo era aumentata del 32%, mentre l'AUC e la C<sub>min</sub> del noretisterone erano aumentate del 18% e del 45% rispettivamente. Pertanto sono raccomandati metodi contraccettivi alternativi per donne potenzialmente in grado di avere figli. Qualora ritonavir venga co-somministrato non può essere previsto l'effetto sulle concentrazioni dei contraccettivi ormonali, pertanto si raccomandano anche metodi contraccettivi alternativi.

*Antidepressivi triciclici*: si raccomanda un attento controllo degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse degli antidepressivi triciclici qualora questi (ad esempio desipramina e nortriptilina) vengano somministrati in concomitanza con Agenerase (vedere paragrafo 4.4).

*Paroxetina*: le concentrazioni plasmatiche della paroxetina possono diminuire in maniera significativa quando viene somministrata in concomitanza ad amprenavir e ritonavir. Il meccanismo di tale interazione rimane sconosciuto. Sulla base di un confronto storico, i parametri farmacocinetici di amprenavir non sono stati alterati dalla paroxetina. Pertanto, qualora paroxetina venga somministrata in concomitanza con Agenerase e ritonavir l'approccio raccomandato è di una titolazione della dose di paroxetina sulla base di una valutazione clinica della risposta all'antidepressivo. Inoltre, i pazienti in trattamento con un dosaggio stabile di paroxetina che iniziano il trattamento con Agenerase e ritonavir devono essere monitorati per la risposta all'antidepressivo.

*Altre sostanze*: le concentrazioni plasmatiche di altre sostanze possono essere aumentate da amprenavir. Queste includono sostanze come: clozapina, cimetidina, dapsone, e loratadina. Alcune sostanze (ad esempio lidocaina, per via sistemica, e alofantrina) somministrate con Agenerase possono causare gravi reazioni avverse. Non è raccomandato l'uso concomitante (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.6      Gravidanza e allattamento**

**Gravidanza**: non esistono dati adeguati sull'uso di amprenavir nelle donne in gravidanza. Studi negli animali hanno evidenziato tossicità a livello riproduttivo (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Il farmaco deve essere usato durante la gravidanza solo dopo un'attenta considerazione del beneficio potenziale che giustifichi il rischio potenziale per il feto.

**Allattamento**: metaboliti associati ad amprenavir sono stati trovati nel latte di ratto ma non è noto se amprenavir è escreto nel latte umano. Uno studio di riproduzione in ratte gravide trattate dal tempo dell'impianto uterino fino all'allattamento, ha mostrato una riduzione del peso corporeo della prole durante il periodo dell'allattamento. L'esposizione sistemica delle madri associata con questa osservazione, è stata simile all'esposizione nell'uomo osservata dopo la somministrazione della dose raccomandata. Lo sviluppo successivo della prole, inclusa la fertilità e la capacità riproduttiva, non è stato alterato dalla somministrazione di amprenavir alle madri.

Si raccomanda pertanto che le madri che vengono trattate con Agenerase non allattino al seno i loro bambini. Inoltre si raccomanda che le donne con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La tollerabilità di Agenerase è stata studiata negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età, in studi clinici controllati, in associazione con diversi altri agenti antiretrovirali.

Gli eventi avversi associati con l'uso di Agenerase sono sintomi gastrointestinali, rash e parestesie orali/peri-orali. Molti effetti indesiderati associati con la terapia con Agenerase, erano di intensità da lieve a moderata, precoci nell'insorgenza, e raramente limitanti il trattamento. Per molti di questi eventi non è chiaro se essi siano collegati ad Agenerase, al concomitante trattamento usato nella gestione della malattia da HIV o dal processo di evoluzione della malattia.

Nei bambini il profilo di sicurezza è risultato simile a quello visto negli adulti.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per organo, apparato/sistema secondo MedDRA e per frequenza. Le categorie di frequenza adottate sono:

Molto comune	≥ di 1 su 10
Comune	≥ di 1 su 100 e < di 1 su 10
Non comune	≥ di 1 su 1000 e < di 1 su 100
Raro	≥ di 1 su 10.000 e < di 1 su 1000

Le categorie di frequenza per gli eventi elencati di seguito sono ricavate dagli studi clinici e dai dati successivi all'immissione in commercio.

La maggior parte degli eventi avversi riportati di seguito, provenivano da due studi clinici (PROAB3001, PROAB3006) comprendenti soggetti mai trattati in precedenza con PI che ricevevano 1200 mg di Agenerase due volte al giorno. Venivano inclusi sia gli eventi (di grado 2-4) che erano stati riportati dall'investigatore come attribuibili al farmaco in studio e si verificavano nel > 1% dei pazienti sia le anomalie di laboratorio di grado 3-4 emergenti durante il trattamento. Da notare che le incidenze di background osservate nei gruppi di confronto non sono state prese in considerazione.

##### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune	ipercolesterolemia
Comune:	trigliceridi elevati, amilasi elevate, ridistribuzione anomala del grasso, anoressia
Non comune:	iperglycemia

Trigliceridi elevati, amilasi elevate e iperglicemia (grado 3-4) sono stati principalmente riportati nei pazienti con valori basali anomali.

Aumenti nei valori di colesterolo sono stati di intensità di grado 3-4.

La terapia antiretrovirale di associazione è stata associata alla ridistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia) nei pazienti HIV, inclusi la perdita di grasso sottocutaneo periferico e facciale, l'aumento del grasso addominale e viscerale, l'ipertrofia mammaria e l'accumulo di grasso dorsocervicale (gobba di bufalo).

Sintomi di una anormale ridistribuzione del grasso erano infrequentemente riportati nello studio PROAB3001. Solo un caso (gobba di bufalo) è stato riportato su 113 (<1 %) soggetti mai trattati con farmaci antiretrovirali che ricevevano amprenavir in associazione con lamivudina/zidovudina per una durata media di 36 settimane. Nello studio PROAB3006, sono stati riportati sette casi (3 %) su 245

soggetti che assumevano già inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) trattati con amprenavir e in 27 (11 %) su 241 soggetti trattati con indinavir, in associazione con vari NRTI per una durata media di 56 settimane ( $p < 0,001$ ).

La terapia antiretrovirale di associazione è stata associata ad anomalie metaboliche come ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, insulino resistenza, iperglicemia e iperlattatemia (vedere paragrafo 4.4).

#### Disturbi psichiatrici

Comune: disturbi dell'umore, disturbi depressivi

#### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Comune: parestesie orali/periorali, tremori, disturbi del sonno

#### Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea, nausea, flatulenza, vomito

Comune: dolori e disturbi addominali, sintomi dispeptici, fagi di diminuita consistenza

#### Patologie epatobiliari

Comune: transaminasi elevate

Non comune: iperbilirubinemia

Transaminasi elevate e iperbilirubinemia (grado 3-4) erano riportate soprattutto in pazienti con valori anomali pre-trattamento. Quasi tutti i soggetti con valori anomali nei test di funzionalità epatica risultavano co-infettati da Virus dell'epatite B o C.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: rash

Non comune: angioedema

Raro: sindrome di Stevens Johnson

I rash, generalmente di entità da lieve a moderata, consistenti in eruzioni cutanee eritematoso-maculopapulari con o senza prurito, comparivano durante la seconda settimana di trattamento e di solito si risolvevano spontaneamente entro due settimane, senza sospendere il trattamento con amprenavir. Una più alta incidenza di rash è stata riportata in pazienti trattati con amprenavir in associazione con efavirenz. In pazienti trattati con amprenavir si sono anche verificate reazioni cutanee gravi o pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.4).

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Sono stati riportati aumento di CPK, mialgia, miosite e raramente rabdomiolisi con inibitori della proteasi soprattutto in associazione con analoghi nucleosidici.

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: affaticamento

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti già trattati in precedenza con PI che ricevevano Agenerase capsule 600 mg due volte al giorno e una bassa dose di ritonavir, 100 mg due volte al giorno, la natura e la frequenza degli eventi avversi (grado 2-4) e le anomalie di laboratorio di grado 3-4 risultavano simili a quelle osservate con Agenerase da solo ad eccezione di elevati livelli di trigliceridi e di elevati livelli di CPK che erano molto comuni nei pazienti che ricevevano Agenerase e una bassa dose di ritonavir.

#### 4.9 Sovradosaggio

Esistono casi limitati di sovradosaggio con Agenerase. Se il sovradosaggio avviene il paziente deve essere monitorato per l'evidenza di eventuali segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8) e un trattamento standard di supporto deve essere fornito, secondo necessità. Poiché amprenavir è largamente legato alle proteine è improbabile che la dialisi possa rivelarsi utile nel ridurre i livelli ematici di amprenavir.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della proteasi, codice ATC: J05A E05

##### Meccanismo d'azione

Amprenavir è un inibitore competitivo della proteasi dell'HIV-1. Amprenavir si lega al sito attivo della proteasi dell'HIV-1 e in questo modo impedisce la formazione dei precursori poliproteici virali determinando la formazione di particelle virali immature non infettive.

L'attività antivirale *in vitro* osservata con fosamprenavir è dovuta a quantità di amprenavir presenti in tracce.

##### Attività antivirale *in vitro*

L'attività antivirale *in vitro* di amprenavir è stata valutata nei confronti dell'HIV-1 IIIB sia nelle linee cellulari linfoblastiche sviluppanti infezione acuta e cronica (MT-4, CEM-CCRF, H9) sia nei linfociti del sangue periferico. La concentrazione inibitoria del 50% di amprenavir ( $IC_{50}$ ) era compresa in un intervallo tra 0,012 e 0,08  $\mu\text{M}$  nelle cellule con infezione acuta ed era di 0,41  $\mu\text{M}$  nelle cellule con infezione cronica ( $1\mu\text{M} = 0,50 \mu\text{g/ml}$ ). Non è stata definita la relazione tra l'attività contro l'HIV-1 *in vitro* di amprenavir e l'inibizione della replicazione dell'HIV-1 nell'uomo.

##### Resistenza

##### *In vitro*

Durante gli esperimenti di passaggio seriale *in vitro* sono stati selezionati ceppi di HIV-1 caratterizzati da una diminuita sensibilità ad amprenavir. La ridotta sensibilità ad amprenavir è stata associata ai virus che avevano sviluppato le mutazioni I50V o I84V o V32I+I47V o I54M.

##### *In vivo*

a) pazienti *naïve* alla terapia antiretrovirale (ART) o *naïve* ai PI

(Nota: Agenerase non è autorizzato nei pazienti *naïve* alla ART o *naïve* ai PI).

Nel programma di sviluppo di amprenavir/fosamprenavir sono stati valutati vari regimi con o senza la co-somministrazione di ritonavir. L'analisi dei campioni dei fallimenti virologici per tutti questi regimi ha definito quattro principali meccanismi di resistenza: V32I+I47V, I50V, I54L/M e I84V. Ulteriori mutazioni osservate che possono contribuire alla resistenza sono state: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V e I93L.

Quando i pazienti *naïve* alla ART sono stati trattati con dosaggi attualmente autorizzati di fosamprenavir/ritonavir, come per altri regimi di PI potenziati con ritonavir, le mutazioni descritte non sono state osservate frequentemente. Nello studio ESS100732 sedici pazienti su 434 soggetti *naïve* alla ART, trattati con fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg due volte al giorno, sono andati incontro a fallimento viologico entro la 48° settimana con 14 isolati genotipizzati. Tre dei 14 isolati avevano mutazioni per la resistenza alla proteasi. Una sola mutazione di resistenza è stata osservata in ciascuno dei tre isolati: K20K/R, I54I/L e I93I/L rispettivamente.

L'analisi genotipica degli isolati di 13 pazienti pediatrici su 14 che mostravano fallimento viologico tra 59 pazienti arruolati *naïve* ai PI, ha dimostrato meccanismi di resistenza simili a quelli osservati negli adulti.

#### b) Pazienti già trattati con PI

##### Amprenavir

Negli studi in pazienti già trattati con PI, nello studio PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg due volte al giorno nel sub studio A e B rispettivamente con 80 e 37 pazienti), nei pazienti con fallimento viologico sono emerse le seguenti mutazioni: 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 e I93L/M.

##### Fosamprenavir

Negli studi in pazienti già trattati con PI, nello studio APV30003 e la sua estensione, APV30005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg due volte al giorno: n=107), nei pazienti che hanno dimostrato il fallimento viologico sono emerse le seguenti mutazioni a 96 settimane: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S,A71I/T/V, G73/S, V82A, I84V,e L90M.

Negli studi pediatrici APV20003 e APV29005, 67 pazienti già trattati con PI sono stati trattati con fosamprenavir/ritonavir e su 22 isolati genotipizzati per fallimento viologico,nove pazienti sono stati identificati con mutazioni della proteasi emergenti con il trattamento. I profili delle mutazioni erano simili a quelli descritti nel caso di pazienti adulti già trattati con PI trattati con fosamprenavir /ritonavir.

##### Analisi basata sul test di resistenza genotipica

Il sistema di interpretazione del genotipo può essere usato per valutare l'attività di amprenavir / ritonavir o fosamprenavir / ritonavir nei soggetti con isolati resistenti ai PI. L'attuale algoritmo ANRS AC-11 per fosamprenavir / ritonavir (luglio 2006) definisce la resistenza come la presenza delle mutazioni V32I+I47A/V o I50V o almeno di quattro mutazioni tra le seguenti: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V e L90M ed è associata con un'aumentata resistenza fenotipica a fosamprenavir più ritonavir così come ad una ridotta probabilità di risposta viologica (resistenza). Le conclusioni circa la rilevanza di particolari mutazioni o di un *pattern* di mutazioni sono soggette a cambiamento in funzione dell'aggiunta di nuovi dati e si raccomanda di consultare sempre gli attuali sistemi di interpretazione nell'analizzare i risultati del test di resistenza.

##### Analisi basata sul test di resistenza fenotipica

Il sistema di interpretazione del fenotipo, clinicamente convalidato, può essere usato, in associazione con i dati genotipici, per valutare l'attività di amprenavir / ritonavir o fosamprenavir / ritonavir nei soggetti con isolati resistenti ai PI. Aziende che producono test diagnostici di resistenza hanno

sviluppato cut-off fenotipici clinici per FPV/RTV che possono essere usati per interpretare i risultati dei test di resistenza.

### **Resistenza crociata**

Durante gli esperimenti di passaggio seriale *in vitro* sono stati selezionati ceppi di HIV-1 caratterizzati da una diminuita sensibilità ad amprenavir. La ridotta sensibilità ad amprenavir è stata associata ai virus che avevano sviluppato le mutazioni I50V o I84V o V32I+I47V o I54M. Ciascuno di questi quattro *pattern* genetici associati con ridotta sensibilità ad amprenavir produce alcune resistenze crociate a ritonavir, ma viene generalmente mantenuta la sensibilità ad indinavir, nelfinavir e saquinavir. Al momento ci sono dati sulla resistenza crociata tra amprenavir e altri inibitori della proteasi per tutti i 4 *pathway* di resistenza al fosamprenavir, sia singolarmente sia in associazione con altre mutazioni.. Sulla base dei dati provenienti da venticinque pazienti *naïve* agli antiretrovirali in fallimento con un regime contenente fosamprenavir (uno dei quali ha mostrato una resistenza basale a lopinavir ed a saquinavir e un altro a tipranavir) i *pathway* di resistenza associati ad amprenavir producono resistenza crociata limitata ad atazanavir/ritonavir (tre dei 25 isolati), darunavir/ritonavir (quattro dei 25 isolati), indinavir/ritonavir (uno dei 25 isolati), lopinavir/ritonavir (tre dei 24 isolati), saquinavir (tre dei 24 isolati) e tipranavir/ritonavir (quattro dei 24 isolati). Al contrario amprenavir mantiene l'attività nei confronti di alcuni isolati con resistenza ad altri PI e questa attività mantenuta potrebbe dipendere dal numero e dal tipo di mutazioni per la resistenza alla proteasi presenti negli isolati.

Il numero di mutazioni chiave che generano resistenza ai PI aumenta marcatamente se un regime terapeutico contenente un PI che fallisce, continua più a lungo. Si raccomanda un'interruzione precoce delle terapie sub ottimali in maniera da evitare l'accumulo di mutazioni multiple che possono essere dannose per l'esito di una successiva terapia di salvataggio.

E' improbabile una resistenza crociata tra amprenavir e inibitori della trascrittasi inversa poichè i bersagli enzimatici sono differenti.

Non si raccomanda l'uso di Agenerase in monoterapia a causa della rapida emergenza di virus resistenti.

### **Esperienza clinica**

Pazienti già trattati con PI, in trattamento con Agenerase capsule con *booster*.

La prova dell'efficacia di Agenerase in associazione con ritonavir 100 mg due volte al giorno è basata sullo studio PRO30017, uno studio randomizzato, in aperto, nel quale pazienti adulti già trattati con PI, che erano andati incontro ad un fallimento viologico (carica virale  $\geq$  1000 copie/ml), sono stati trattati o con Agenerase (600 mg due volte al giorno) in associazione con ritonavir (100 mg due volte al giorno) e con analoghi nucleosidici (NRTI) o con uno standard di terapia (SOC) con PI, trattati in prevalenza con una bassa dose di RTV come *booster*.

Centesessantre (163) pazienti con virus sensibile ad Agenerase, ad almeno un altro PI e almeno un NRTI, sono stati inclusi nel sottostudio A del PRO30017. L'analisi primaria ha valutato la non inferiorità di APV/r verso il gruppo trattato con uno standard di terapia (SOC) con PI, per quanto riguarda la variazione media ponderata in relazione al tempo, della carica virale plasmatica (HIV-1 RNA) rispetto ai valori basali (AAUCMB) alla settimana 16 usando un margine di non inferiorità di 0,4 log<sub>10</sub> copie/ml.

## Risultati alla settimana 16

	<b>Amprenavir / ritonavir (n = 80)</b>	<b>SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV(20%)</b>	<b>Differenza di trattamento</b>
<i>Caratteristiche dei valori basali</i>			
Mediana HIV-1 RNA ( $\log_{10}$ copie/ml) (range)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Mediana CD4 (cellule/ml) (range)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Numero di PI assunto in precedenza[n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
$\geq 3$	35 (44)	29 (35)	
Mediana del numero di mutazioni primarie con PI <sup>1</sup>	1,0 (range 0-2)	1,0 (range 0-2)	
Numero di NRTI assunto in precedenza [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
$\geq 4$			
<i>Risultati<sup>a</sup></i>			
Media plasmatica dell'AAUCMB HIV-1 RNA ( $\log_{10}$ copie/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 <sup>b</sup> (-0,250; 0,335) <sup>c</sup>
HIV-1 RNA plasmatico inferiore a 400 copie/ml (%)	66	70	6 (-21, 9) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Popolazione Intent To Treat (Esposta) : Analisi osservata

<sup>b</sup> Differenza media stratificata

<sup>c</sup> Intervallo di confidenza del 95%

<sup>1</sup> Mutazioni primarie definite come da IAS USA al momento dell'analisi originale, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

### Bambini pesantemente pre-trattati, con Agenerase senza booster

L'evidenza dell'efficacia di Agenerase, senza *booster*, è basata su due studi clinici non controllati che hanno coinvolto 288 bambini con infezione da HIV di età compresa fra 2 e 18 anni, 152 dei quali erano stati già trattati con PI. Gli studi hanno valutato Agenerase soluzione orale e capsule alle dosi di 15 mg/kg tre volte al giorno, 20 mg/kg tre volte al giorno, 20 mg/kg due volte al giorno e 22,5 mg/kg due volte al giorno, sebbene la maggioranza abbia ricevuto 20 mg/kg due volte al giorno. I pazienti di almeno 13 anni e con un peso di almeno 50 kg hanno ricevuto 1200 mg di Agenerase due volte al giorno. Non è stata somministrata in concomitanza una bassa dose di ritonavir e la maggioranza dei soggetti già trattati con PI erano stati in precedenza esposti ad almeno uno (78 %) o due (42 %) degli NRTI somministrati in concomitanza con Agenerase. Alla settimana 48, circa il 25% dei pazienti arruolati ha riportato carica virale HIV-1 RNA plasmatica < 10.000 copie/ml e il 9 % < 400 copie/ml con una variazione media rispetto al basale espressa in cellule CD4+ di 26 cellule/mm<sup>3</sup>(n=74).

Sulla base di questi dati, deve essere attentamente considerato il beneficio atteso di Agenerase senza *booster* quando si ottimizza la terapia per i bambini già trattati con PI.

Non vi sono dati sull'efficacia di Agenerase con *booster* nei bambini.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** dopo somministrazione orale amprenavir viene ampiamente e rapidamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è sconosciuta a causa della mancanza di una adeguata formulazione endovenosa per l'uso nell'uomo. Circa il 90% di una dose di amprenavir radiomarcata, somministrata per via orale, è stata riscontrata nelle urine e nelle feci soprattutto come metaboliti di amprenavir. In seguito alla somministrazione orale, il tempo per raggiungere la massima concentrazione sierica ( $t_{max}$ ) di amprenavir è compreso fra 1-2 ore per le capsule e approssimativamente da 0,5 ad 1 ora per la soluzione orale. Un secondo picco si osserva dopo 10-12 ore e potrebbe rappresentare o un assorbimento rallentato o un circolo enteroepatico.

Alla dose terapeutica (1200 mg due volte al giorno) la concentrazione massima media  $C_{max,ss}$  di amprenavir capsule allo stato stazionario è 5,36 µg/ml (0,92-9,81) e la concentrazione minima allo stato stazionario ( $C_{min,ss}$ ) è 0,28 µg/ml (0,12-0,51). L'AUC media lungo un intervallo di somministrazione di 12 ore, è 18,46 µg·h/ml (3,02-32,95).

Le capsule da 50 mg e 150 mg hanno mostrato essere bioequivalenti. La biodisponibilità della soluzione orale, a dosi equivalenti, è più bassa rispetto alle capsule con una AUC e una  $C_{max}$  più bassa rispettivamente di circa il 14 % e il 19 % (vedere paragrafo 4.2).

L'AUC e la  $C_{min}$  di amprenavir erano aumentate del 64% e del 508% rispettivamente e la  $C_{max}$  diminuiva del 30% quando ritonavir (100 mg due volte al giorno) veniva somministrato assieme ad amprenavir (600 mg due volte al giorno) confrontato con valori ottenuti dopo dosi di 1200 mg due volte al giorno di amprenavir.

Mentre la somministrazione di amprenavir con il cibo risulta in una riduzione dell'AUC del 25 %, il cibo non ha effetto sulla concentrazione di amprenavir 12 ore dopo il dosaggio ( $C_{12}$ ).

Pertanto, anche se il cibo ha effetto sulla quantità e sul tasso di assorbimento, la concentrazione minima allo stato stazionario ( $C_{min,ss}$ ) non viene influenzata dall'assunzione di cibo.

**Distribuzione:** il volume apparente di distribuzione è approssimativamente 430 litri (6 l/kg considerando un peso corporeo di 70 kg), che suggerisce un grande volume di distribuzione con un trasferimento di amprenavir dalla circolazione sistemica ai tessuti. La concentrazione di amprenavir nel fluido cerebrospinale è inferiore all'1% della concentrazione plasmatica.

In studi *in vitro* Amprenavir è per il 90 % circa legato alle proteine. Amprenavir è soprattutto legato alla glicoproteina alfa-1 acida (AAG) ma anche all'albumina. Le concentrazioni di AAG hanno dimostrato una diminuzione durante il corso della terapia antiretrovirale. Tale cambiamento diminuisce la concentrazione totale del farmaco nel plasma; comunque la quantità di amprenavir non legata, ovvero la parte farmacologicamente attiva, è probabile che rimanga immutata. Mentre le concentrazioni assolute del farmaco non legato rimangono costanti, la percentuale di farmaco non legato oscillerà direttamente con le concentrazioni totali allo stato stazionario dalla  $C_{max,ss}$  alla  $C_{min,ss}$  durante l'intervallo fra le dosi. Questo comporterà un'oscillazione del volume apparente di distribuzione del farmaco totale, ma il volume di distribuzione del farmaco non legato non cambia.

Non si osservano interazioni clinicamente significative dovute a spostamenti di legame che coinvolgano i farmaci per la maggior parte legati ad AAG. Pertanto interazioni con amprenavir, dovute ad uno spostamento di legame con le proteine, sono altamente improbabili.

**Metabolismo:** Amprenavir è per la maggior parte metabolizzato dal fegato, meno del 3 % viene escreto immodificato nelle urine. La via principale del metabolismo è quella del citocromo P450 enzima CYP3A4. Amprenavir è insieme substrato e inibitore del CYP3A4. Pertanto farmaci che risultano essere induttori, inibitori o substrati del CYP3A4, devono essere usati con precauzione se somministrati in concomitanza con Agenerase (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

**Eliminazione:** l'emivita plasmatica di amprenavir è compresa in un intervallo tra 7,1 e 10,6 ore. L'emivita plasmatica di amprenavir viene incrementata quando Agenerase capsule è somministrato in associazione a ritonavir. A seguito di una somministrazione orale multipla di amprenavir (1200 mg due volte al giorno) non si osserva un significativo accumulo di principio attivo. La via primaria di eliminazione di amprenavir avviene attraverso il metabolismo epatico, meno del 3 % viene escreto immodificato nelle urine. Il farmaco immodificato e i suoi metaboliti a seguito di somministrazione orale, sono eliminati per circa il 14 % con le urine e per il 75 % con le feci.

### **Speciali categorie di pazienti :**

**Bambini:** la farmacocinetica di amprenavir nei bambini (di 4 anni di età e oltre) è simile a quella degli adulti. Dosi di 20 mg/kg due volte al giorno e 15 mg/kg tre volte al giorno di Agenerase capsule, danno una esposizione giornaliera di amprenavir simile a quella ottenuta nell'adulto con 1200 mg due volte al giorno negli adulti. Amprenavir come soluzione orale, è meno biodisponibile del 14 % rispetto alle capsule, pertanto Agenerase capsule e Agenerase soluzione orale non sono intercambiabili su una base milligrammo per milligrammo.

**Anziani:** la farmacocinetica di amprenavir non è stata studiata in soggetti di età superiore ai 65 anni.

**Insufficienza renale:** i pazienti con insufficienza renale non sono stati studiati specificatamente. Meno del 3 % della dose terapeutica di amprenavir viene escreta immodificata nelle urine. L'impatto dell'insufficienza renale sulla eliminazione di amprenavir dovrebbe essere minimo perciò non viene considerato necessario alcun aggiustamento iniziale del dosaggio. Anche la clearance renale di ritonavir è irrilevante, pertanto, l'impatto dell'insufficienza renale sull'eliminazione di amprenavir e ritonavir dovrebbe essere minimale.

**Insufficienza epatica:** la farmacocinetica di amprenavir è significativamente alterata in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave. L'AUC aumenta di quasi tre volte nei pazienti con moderata insufficienza epatica, e di quattro volte in quelli con grave insufficienza epatica. Anche la clearance diminuisce in modo corrispondente all'AUC. La posologia deve essere pertanto ridotta in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2). Questi regimi posologici forniranno livelli plasmatici di amprenavir confrontabili a quelli ottenuti nei soggetti sani ai quali sia stata somministrata una dose di 1200 mg due volte al giorno, senza la somministrazione concomitante di ritonavir.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi di cancerogenesi a lungo termine con amprenavir nei topi e nei ratti, si sono osservati adenomi epatocellulari benigni nei maschi a livelli di dosaggio equivalenti a 2 volte (topo) o 3,8 volte (ratto) quelli nell'uomo dopo somministrazione di 1200 mg di amprenavir da solo due volte al giorno. Focolai di alterazione epatocellulare sono stati osservati nel topo maschio ai dosaggi corrispondenti ad una esposizione pari, come minimo, a 2 volte quella terapeutica nell'uomo.

Una più alta incidenza di carcinoma epatocellulare è stata riscontrata nei topi maschi di tutti i gruppi trattati con amprenavir. Tuttavia, questo aumento non differiva in maniera statisticamente significativa dai topi maschi di controllo attraverso test appropriati. Il meccanismo di sviluppo dell'adenoma e del carcinoma epatocellulare trovato in questi studi non è stato spiegato e non è chiaro per l'uomo, il significato degli effetti osservati. Tuttavia, dai dati di esposizione nell'uomo, sia dagli studi clinici sia dall'uso sul mercato, esiste scarsa evidenza che suggerisca, per queste osservazioni, una effettiva rilevanza a livello clinico.

Amprenavir non è risultato essere mutagено o genotossico in una serie di test di tossicità genetica sia *in vitro* che *in vivo* che includono la reversione del tasso di mutazione batterica (Test di Ames), il linfoma di topo, il micronucleo nel ratto e le aberrazioni cromosomiche nei linfociti periferici umani.

In studi di tossicologia sugli animali adulti, le osservazioni clinicamente rilevanti erano soprattutto

ristrette a disturbi del fegato e dell'apparato gastrointestinale.

La tossicità epatica è stata evidenziata da un aumento degli enzimi epatici, in un aumento di peso del fegato stesso e in alterazioni microscopiche che includono necrosi hepatocitaria. Questa tossicità epatica può essere controllata e valutata nella prassi clinica mediante dosaggio delle AST, ALT e della fosfatasi alcalina. Tuttavia, non è stata segnalata una significativa tossicità epatica nei pazienti trattati negli studi clinici, sia durante la somministrazione di Agenerase, che dopo la sua interruzione.

Amprenavir non ha effetto sulla fertilità.

Negli studi animali non è stata riscontrata tossicità locale e possibile sensibilizzazione ma sono stati identificati lievi effetti irritativi nell'occhio del coniglio.

Studi di tossicità in animali giovani trattati dal quarto giorno di età, hanno evidenziato un'elevata mortalità sia negli animali di controllo che in quelli trattati con amprenavir. Questi risultati implicano il fatto che gli animali neonati essendo privi di un sistema metabolico completamente sviluppato, non sono capaci di eliminare amprenavir o alcune componenti pericolose della formulazione (ad esempio glicole propilenico, PEG 400). Tuttavia non può essere esclusa la possibilità di una reazione anafilattica correlata al PEG 400. Negli studi clinici non è stata ancora stabilita la tollerabilità e l'efficacia di amprenavir in bambini di età inferiore ai 4 anni.

Nelle femmine gravide di topo, coniglio e ratto non vi erano particolari effetti sullo sviluppo embrionofetale. Tuttavia alle esposizioni plasmatiche sistemiche significativamente al di sotto (coniglio) o significativamente non più alte (ratto) dell'esposizione umana attesa durante la dose terapeutica, è stata riscontrata una quantità di minori cambiamenti che includevano allungamento del timo e piccole modifiche dell'apparato scheletrico, indicando un ritardo nello sviluppo. Un aumento dose-dipendente del peso della placenta è stato riscontrato nel coniglio e nel ratto che può indicare effetti sulla funzionalità della placenta. Si raccomanda pertanto che le donne, potenzialmente in grado di avere figli, che assumono Agenerase, praticino un'efficace contraccezione (ad es. metodi meccanici).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Capsule involucro:*

gelatina,  
glicerolo,  
d-sorbitolo (E420) e soluzione di sorbitani,  
titano biossido,  
inchiostro rosso.

*Capsule contenuto:*

d-alfa tocoferil polietilenglicole 1000 succinato (TPGS),  
macrogol 400 (PEG 400),  
glicole propilenico.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C

Tenere il contenitore ben chiuso.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone bianco di polietilene ad alta densità contenente 480 capsule.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il prodotto non utilizzato deve essere smaltito in conformità ai requisiti di legge locali.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/148/001

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 20 Ottobre 2000

Data dell'ultimo rinnovo: 17 novembre 2005

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): <http://www.emea.europa.eu/>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Agenerase 150 mg capsule molli

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni capsula contiene 150 mg di amprenavir.

Eccipienti:  
d-sorbitolo (E420)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsula molle

Oblunga, opaca, di colore da bianco a crema, con impressa la sigla 'GX CC2'.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Agenerase, in associazione con altri farmaci antiretrovirali, è indicato nel trattamento di pazienti adulti e bambini di età superiore ai 4 anni con infezione da HIV-1, già trattati con inibitori della proteasi (PI). Agenerase capsule deve essere normalmente somministrato con una bassa dose di ritonavir in quanto potenzia la farmacocinetica di amprenavir (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). La scelta di amprenavir è basata sull'analisi individuale della resistenza virale e sulla storia terapeutica dei pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Il beneficio di Agenerase, associato a ritonavir nel ruolo di *booster* (potenziamento), non è stato dimostrato nei pazienti mai trattati con PI (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

L'importanza di aderire all'intero regime di dosaggio raccomandato deve essere ricordato a tutti i pazienti.

Agenerase viene somministrato per via orale e può essere assunto con o senza cibo.

Agenerase è disponibile anche come soluzione orale da impiegare nei bambini o negli adulti che non sono in grado di deglutire le capsule.

Amprenavir come soluzione orale, è meno biodisponibile del 14 % rispetto alle capsule, pertanto Agenerase capsule e Agenerase soluzione orale non sono intercambiabili su una base milligrammo per milligrammo (vedere paragrafo 5.2).

Adulti ed adolescenti di 12 anni di età ed oltre (superiori ai 50 kg di peso corporeo): la dose raccomandata di Agenerase capsule è di 600 mg due volte al giorno con ritonavir, 100 mg due volte al giorno, in associazione con altri agenti antiretrovirali.

Se Agenerase capsule viene usato senza l'azione *booster* di ritonavir devono essere impiegate dosi

maggiori di Agenerase (1200 mg due volte al giorno).

Bambini (dai 4 ai 12 anni di età) e soggetti con peso corporeo inferiore ai 50 kg: la dose raccomandata di Agenerase capsule è 20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, in associazione con altri agenti antiretrovirali senza superare una dose massima giornaliera di 2400 mg (vedere paragrafo 5.1).

La farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza d'impiego di Agenerase in associazione a bassi dosaggi di ritonavir o altri inibitori della proteasi non sono state ancora valutate nei bambini. Pertanto tali associazioni devono essere evitate nei bambini.

Bambini di età inferiore ai 4 anni: Agenerase non è raccomandato nei bambini al di sotto di 4 anni di età a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia (vedere paragrafo 5.2).

Anziani: la farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza d'impiego di amprenavir non sono state studiate nei pazienti di età superiore ai 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale: non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti affetti da insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica: la via principale di metabolizzazione di amprenavir è quella epatica. Agenerase capsule deve essere somministrato con cautela in pazienti con insufficienza epatica. L'efficacia clinica e la sicurezza d'impiego non sono state determinate in questa categoria di pazienti. Per i soggetti con insufficienza epatica sono disponibili dati di farmacocinetica per l'uso di Agenerase capsule senza l'effetto *booster* di ritonavir. Sulla base dei dati di farmacocinetica, la dose di Agenerase capsule deve essere ridotta a 450 mg due volte al giorno in pazienti adulti con moderata insufficienza epatica, e ridotta a 300 mg due volte al giorno in pazienti adulti con grave insufficienza epatica. Nei bambini con insufficienza epatica non è possibile definire una dose raccomandata (vedere paragrafo 5.2).

L'uso di amprenavir in associazione con ritonavir non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica. Nessuna raccomandazione posologica può essere fatta relativamente a tale associazione. La somministrazione concomitante deve essere impiegata con cautela nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata, ed è controindicata nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Agenerase non deve essere somministrato in concomitanza di medicinali con una ridotta finestra terapeutica che siano substrati del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La loro somministrazione concomitante potrebbe risultare in un'inibizione competitiva del metabolismo di questi medicinali e creare la possibilità di eventi avversi gravi e/o pericolosi per la vita come aritmia cardiaca (ad esempio amiodarone, bepridil, chinidina, terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozide), depressione respiratoria e/o sedazione prolungata (ad esempio triazolam per via orale e midazolam per via orale (per le precauzioni relative alla somministrazione di midazolam per via parenterale, vedere paragrafo 4.5)) o vasospasmo periferico o ischemia e ischemia di altri tessuti inclusa l'ischemia cerebrale o miocardica (ad esempio derivati dell'ergotamina).

Agenerase in associazione con ritonavir è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica.

L'associazione di rifampicina con Agenerase e ritonavir a basso dosaggio è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Agenerase con ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza con farmaci con una ridotta finestra terapeutica che siano altamente dipendenti dal metabolismo CYP2D6 ad esempio flecainide e

propafenone (vedere paragrafo 4.5).

Le preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere usate mentre viene assunto amprenavir a causa del rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e di riduzione degli effetti clinici di amprenavir (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

I pazienti devono essere informati che Agenerase o qualsiasi altra terapia antiretrovirale disponibile, non guarisce l'HIV; essi possono ancora sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicanze associate all'infezione da HIV. Le attuali terapie antiretrovirali, incluse quelle con Agenerase, non hanno dimostrato di prevenire il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri attraverso contatti sessuali o per via ematica. Devono sempre essere prese le adeguate precauzioni.

Sulla base dei dati attuali di farmacocinetica, amprenavir deve essere impiegato in associazione con almeno altri due farmaci antiretrovirali. Se amprenavir viene somministrato in monoterapia, insorgono rapidamente virus resistenti (vedere paragrafo 5.1). Agenerase capsule deve essere normalmente somministrato in associazione con una bassa dose di ritonavir e in associazione con altri agenti antiretrovirali (vedere paragrafo 4.2).

**Malattia epatica:** la sicurezza e l'efficacia di amprenavir non sono state stabilite nei pazienti con disfunzioni epatiche significative pre-esistenti. Agenerase capsule è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica se somministrato in associazione con ritonavir (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con una terapia di associazione antiretrovirale sono considerati ad aumentato rischio di eventi avversi epatici gravi e potenzialmente fatali. In caso di terapia antivirale concomitante contro l'epatite B o C si faccia riferimento alle relative informazioni di tali medicinali.

I pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, comprendente l'epatite cronica attiva, presentano una aumentata frequenza di anomalie nella funzionalità epatica durante la terapia antiretrovirale di associazione e devono essere monitorati secondo la prassi consueta. Qualora si evidenzi un peggioramento della malattia epatica in tali pazienti, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la definitiva sospensione del trattamento.

#### Interazioni con altri medicinali

L'utilizzo concomitante di Agenerase con ritonavir e di fluticasone o di altri glucocorticoidi che sono metabolizzati dal CYP3A4 non è raccomandato, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroide, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenale (vedere paragrafo 4.5).

Gli inibitori della HMG-CoA reduttasi lovastatina e simvastatina sono altamente dipendenti dal CYP3A4 per il metabolismo, pertanto l'uso concomitante di Agenerase con simvastatina o lovastatina non è raccomandato a causa di un incrementato rischio di miopatia che include rabdomiolisi. Si deve porre attenzione anche quando Agenerase viene impiegato in concomitanza con atorvastatina che è metabolizzata in minor misura dal CYP3A4. In questo caso deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di atorvastatina. Se è necessario il trattamento con un inibitore della HMG-CoA reduttasi, si raccomanda l'impiego di pravastatina o fluvastatina (vedere paragrafo 4.5).

Per alcune sostanze che possono causare effetti indesiderati gravi o pericolosi per la vita, come carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, antidepressivi triciclici e warfarin (controllare il Rapporto Internazionale Normalizzato), il controllo della concentrazione è disponibile; ciò dovrebbe minimizzare il rischio di potenziali problemi di tollerabilità dovuti all'uso concomitante.

L'uso di Agenerase in concomitanza con alofantrina o lidocaina (sistematica) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Farmaci antiepilettici (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina) devono essere impiegati con cautela. Agenerase può risultare meno efficace a causa della diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di amprenavir nei pazienti che assumono contemporaneamente tali medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Per quanto riguarda i farmaci immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, rapamicina) si raccomanda un monitoraggio delle concentrazioni terapeutiche quando somministrati assieme ad Agenerase (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda cautela quando Agenerase viene somministrato in concomitanza con inibitori del PDE5 (ad esempio sildenafil e vardenafil) (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda cautela quando Agenerase viene impiegato in concomitanza con delavirdina (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda una riduzione di almeno il 50 % nel dosaggio della rifabutina quando somministrata con Agenerase. Qualora venga somministrato in concomitanza ritonavir può essere necessaria un'ulteriore riduzione della dose (vedere paragrafo 4.5).

A causa delle potenziali interazioni metaboliche con amprenavir, l'efficacia dei contraccettivi ormonali può essere modificata, ma non vi sono informazioni sufficienti per prevedere la natura delle interazioni. Pertanto sono raccomandati metodi contraccettivi affidabili per donne potenzialmente in grado di avere figli (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di amprenavir con metadone porta ad una diminuzione delle concentrazioni di metadone. Pertanto quando il metadone è somministrato con amprenavir i pazienti devono essere controllati per la sindrome di astinenza da oppiacei, in particolare se viene somministrata anche una bassa dose di ritonavir. Attualmente non può essere fatta alcuna raccomandazione relativa alla modifica della dose di amprenavir quando quest'ultimo sia somministrato in concomitanza con metadone.

Agenerase capsule contiene vitamina E (109 UI/capsula 150 mg), pertanto non è raccomandata un'integrazione addizionale di vitamina E.

Agenerase capsule contiene anche sorbitolo (E420). I pazienti con rari problemi di intolleranza ereditaria al fruttosio non devono prendere questo medicinale.

A causa del potenziale rischio di tossicità derivante dall'elevata quantità di glicole propilenico contenuto nella soluzione orale di Agenerase, questa formulazione è controindicata nei bambini al di sotto dei 4 anni di età e deve essere somministrata con cautela in alcuni altri gruppi di pazienti. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Agenerase soluzione orale, deve essere consultato per una completa informazione nella prescrizione.

#### Rash / reazioni cutanee

La maggior parte dei pazienti con rash di entità lieve o moderata può continuare ad assumere Agenerase. Opportuni antistaminici (ad esempio cetirizina dcloridrato) possono ridurre il prurito e accelerare la risoluzione del rash. Agenerase deve essere definitivamente sospeso qualora il rash sia accompagnato da sintomi sistemicci o sintomi allergici o da coinvolgimenti delle mucose (vedere paragrafo 4.8).

#### Iperglycemia

Sono stati segnalati casi di nuova insorgenza di diabete mellito, iperglicemia, o riacutizzazioni di diabete mellito già presente in pazienti che erano sottoposti a terapia antiretrovirale che comprendeva inibitori della proteasi. In alcuni pazienti l'iperglicemia è stata grave e in alcuni casi associata anche

con chetoacidosi. Molti pazienti presentavano condizioni mediche di dubbia interpretazione, alcune delle quali richiedevano terapie con agenti che sono stati associati con lo sviluppo di diabete mellito o iperglicemia. Deve essere eseguito il test per la presenza di glucosio nel sangue prima di iniziare la terapia con Agenerase e ad intervalli periodici durante la terapia.

#### Lipodistrofia

La terapia antiretrovirale combinata è stata associata alla ridistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia) in pazienti con infezione da HIV. Le conseguenze a lungo termine di questi eventi sono attualmente sconosciute. La conoscenza del meccanismo è incompleta. E' stata ipotizzata una associazione tra lipomatosi viscerale e inibitori della proteasi (PIs) e lipoatrofia e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI's). Un rischio maggiore di lipodistrofia è stato associato alla presenza di fattori individuali, quali l'età avanzata, e fattori legati al farmaco, come la maggior durata del trattamento antiretrovirale e dei disturbi metabolici associati. L'esame clinico deve includere la valutazione dei segni fisici di ridistribuzione del grasso.

#### Aumento dei lipidi

Il trattamento con amprenavir ha portato ad un aumento delle concentrazioni dei trigliceridi e del colesterolo. Deve essere eseguito il test per i trigliceridi e il colesterolo prima di iniziare la terapia con Agenerase e ad intervalli periodici durante la terapia, vedere paragrafo 4.8.

I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

#### Pazienti emofilici

Sono stati riportati casi di incremento del tempo di sanguinamento che includono ematomi spontanei della cute ed emartrosi in pazienti con emofilia di tipo A e B, trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti sono state somministrate dosi addizionali di fattore VIII. In più della metà dei casi riportati il trattamento con inibitori della proteasi è stato continuato o ripreso qualora fosse stato sospeso. Si è supposto che esista una relazione causale anche se il meccanismo d'azione non è stato chiarito. I pazienti emofiliaci dovrebbero comunque essere informati della possibilità di incremento del tempo di sanguinamento.

#### Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis carinii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

#### Osteonecrosi

Sebbene l'ezioologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Studi di interazione sono stati condotti con amprenavir come unico inibitore della proteasi. Quando amprenavir e ritonavir sono somministrati in associazione il profilo metabolico di interazione farmacologica di ritonavir può essere predominante poiché ritonavir è un inibitore più potente del CYP3A4. Ritonavir inibisce anche il CYP2D6 e induce il CYP3A4, il CYP1A2, il CYP2C9 e la glucuronosil transferasi. Devono pertanto essere consultate le informazioni prescrittive complete per ritonavir prima di iniziare la terapia con Agenerease e ritonavir.

Amprenavir e ritonavir sono principalmente metabolizzati nel fegato attraverso il CYP 3A4. Pertanto sia i farmaci che condividono questo complesso metabolico o quelli che modificano l'attività di CYP3A4 possono alterare la farmacocinetica di amprenavir. Allo stesso modo amprenavir e ritonavir potrebbero anche modificare la farmacocinetica di altri farmaci che utilizzano questo sistema metabolico.

##### **Associazioni controindicate (vedere paragrafo 4.3)**

###### **Substrati del CYP3A4 con ristretto indice terapeutico**

Agenerase non deve essere somministrato in concomitanza con farmaci con una ristretta finestra terapeutica contenenti principi attivi che siano substrati del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La somministrazione concomitante può portare ad una inibizione competitiva del metabolismo di questi principi attivi incrementando così i loro livelli plasmatici e portando all'insorgenza di reazioni avverse gravi e / o pericolose per la vita come aritmia cardiaca (ad esempio amiodarone, astemizolo, bepridil, cisapride, pimozide, chinidina, terfenadina), o vasospasmo periferico o ischemia (ad esempio ergotamina, diidroergotamina).

###### **Substrati del CYP2D6 con ristretto indice terapeutico**

Agenerase con ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza con farmaci contenenti principi attivi che siano altamente dipendenti dal metabolismo del CYP2D6 e per i quali elevate concentrazioni plasmatiche siano associate a reazioni avverse gravi e / o pericolose per la vita. Questi principi attivi includono flecainide e propafenone.

###### **Rifampicina**

La rifampicina è un forte induttore del CYP3A4 e ha mostrato di causare una riduzione dell'82% nella AUC di amprenavir che può determinare il fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza.

Durante i tentativi di superare la ridotta esposizione aumentando il dosaggio degli altri inibitori della proteasi somministrati con ritonavir, sono state osservate con elevata frequenza reazioni epatiche. L'associazione di rifampicina con Agenerase e ritonavir a basso dosaggio è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

###### **Erba di S.Giovanni (*Hypericum perforatum*)**

I livelli sierici di amprenavir possono essere ridotti con l'uso concomitante di preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*). Ciò è dovuto all'induzione da parte dell'erba di S. Giovanni, di enzimi che metabolizzano il farmaco. Le preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni non devono essere associate con Agenerase. Se il paziente sta già assumendo l'erba di S. Giovanni è necessario controllare i livelli di amprenavir e se è possibile i livelli di carica virale e interrompere l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. I livelli di amprenavir possono aumentare interrompendo l'erba di S. Giovanni. La dose di amprenavir può necessitare di un aggiustamento. L'effetto inducente può persistere per almeno due settimane dopo la sospensione del trattamento con l'erba di S. Giovanni.

###### **Altre associazioni**

I seguenti dati di interazione sono stati ottenuti negli adulti.

## **Agenti antiretrovirali**

- ***Inibitori della proteasi (PI):***

Indinavir: l'AUC, la  $C_{min}$  e la  $C_{max}$  di indinavir erano diminuite del 38 %, del 27 % e del 22 % rispettivamente quando indinavir era somministrato con amprenavir. La rilevanza clinica di questi cambiamenti non è nota. L'AUC, la  $C_{min}$  e la  $C_{max}$  di amprenavir erano aumentate del 33 %, del 25 % e del 18 % rispettivamente. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi i medicinali quando indinavir è somministrato in associazione con amprenavir.

Saquinavir: l'AUC, la  $C_{min}$  e la  $C_{max}$  di saquinavir erano diminuite del 19 % e del 48 %, e aumentata del 21 % rispettivamente, quando saquinavir era somministrato con amprenavir. La rilevanza clinica di questi cambiamenti non è nota. L'AUC, la  $C_{min}$  e la  $C_{max}$  di amprenavir erano diminuite del 32 %, del 14 % e del 37 % rispettivamente. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi i medicinali quando saquinavir è somministrato in associazione con amprenavir.

Nelfinavir: l'AUC, la  $C_{min}$  e la  $C_{max}$  di nelfinavir erano aumentate del 15 %, del 14 % e del 12 % rispettivamente quando nelfinavir era somministrato con amprenavir. La  $C_{max}$  di amprenavir era diminuita del 14 %, mentre l'AUC e la  $C_{min}$  aumentavano del 9 % e del 189 % rispettivamente. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi i medicinali quando nelfinavir è somministrato in associazione con amprenavir (vedere anche efavirenz di seguito).

Ritonavir: l'AUC e la  $C_{min}$  di amprenavir erano aumentate del 64% e del 508% rispettivamente e la  $C_{max}$  diminuiva del 30% quando ritonavir (100 mg due volte al giorno) veniva somministrato assieme ad amprenavir capsule (600 mg due volte al giorno) confrontato con i valori ottenuti dopo dosi di 1200 mg due volte al giorno di amprenavir capsule. In studi clinici sono stati impiegati dosaggi di 600 mg di amprenavir due volte al giorno e di 100 mg di ritonavir due volte al giorno; tali studi hanno confermato la sicurezza d'impiego e l'efficacia di questo regime.

Lopinavir /ritonavir (Kaletra): in uno studio di farmacocinetica in aperto, non a digiuno, l'AUC, la  $C_{max}$  e la  $C_{min}$  di lopinavir risultavano diminuite del 38%, del 28% e del 52% rispettivamente quando amprenavir (750 mg due volte al giorno) era somministrato in associazione con Kaletra (lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg due volte al giorno). Nello stesso studio l'AUC, la  $C_{max}$  e la  $C_{min}$  di amprenavir risultavano aumentate del 72%, del 12% e del 483% rispettivamente in confronto ai valori ottenuti utilizzando la dose standard di amprenavir (1200 mg due volte al giorno).

I valori plasmatici di  $C_{min}$  di amprenavir ottenuti con amprenavir (600 mg due volte al giorno) associato a Kaletra (lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg due volte al giorno) sono circa il 40-50% più bassi rispetto a quando amprenavir (600 mg due volte al giorno) viene somministrato in associazione con ritonavir (100 mg due volte al giorno). L'aggiunta ulteriore di ritonavir al regime amprenavir più Kaletra aumenta i valori di  $C_{min}$  di lopinavir ma non i valori di  $C_{min}$  di amprenavir. Non possono essere fornite raccomandazioni circa la somministrazione concomitante di amprenavir e Kaletra ma si consiglia un accurato monitoraggio dal momento che la sicurezza e l'efficacia di tale associazione non sono conosciute.

- ***Analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa (NRTI):***

Zidovudina: l'AUC e la  $C_{max}$  della zidovudina erano aumentate del 31 % e del 40 % rispettivamente quando zidovudina era somministrata con amprenavir. L'AUC e la  $C_{max}$  di amprenavir rimanevano inalterate. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di entrambi i medicinali quando la zidovudina viene somministrata in associazione con amprenavir.

Lamivudina: l'AUC e la  $C_{max}$  della lamivudina e di amprenavir rispettivamente erano entrambe inalterate quando questi due medicinali venivano somministrati in concomitanza. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di entrambi i medicinali quando la lamivudina è somministrata in associazione con amprenavir.

Abacavir: l'AUC, la  $C_{\min}$  e la  $C_{\max}$  di abacavir rimanevano inalterate quando abacavir era somministrato con amprenavir. L'AUC, la  $C_{\min}$  e la  $C_{\max}$  di amprenavir erano aumentate del 29 %, del 27 % e del 47 % rispettivamente. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di entrambi i medicinali quando abacavir è somministrato in associazione con amprenavir.

Didanosina: non sono stati condotti studi di farmacocinetica di Agenerase in associazione con didanosina, tuttavia, a causa della sua componente antiacida si raccomanda che la didanosina e Agenerase vengano somministrati almeno ad un'ora di distanza (vedere Antiacidi di seguito).

- ***Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI):***

Efavirenz: efavirenz ha dimostrato di diminuire la  $C_{\max}$ , l'AUC e la  $C_{\min,ss}$  di amprenavir di circa il 40 % negli adulti. Quando amprenavir è assunto in associazione con ritonavir, l'effetto di efavirenz è controbilanciato dall'effetto di boosting di ritonavir. Pertanto se efavirenz viene somministrato in associazione con amprenavir (600 mg due volte al giorno) e ritonavir (100 mg due volte al giorno) non si rende necessario alcun aggiustamento della dose.

Inoltre se efavirenz viene somministrato in associazione con amprenavir e nelfinavir non è necessario alcun aggiustamento della posologia per nessuno dei sopraccitati farmaci.

Non si raccomanda il trattamento di efavirenz in associazione con amprenavir e saquinavir in quanto potrebbe essere diminuita l'esposizione ad entrambi gli inibitori della proteasi.

Non può essere fornita alcuna raccomandazione della posologia per la somministrazione concomitante di amprenavir con altri inibitori della proteasi ed efavirenz nei bambini. Tali combinazioni devono essere evitate nei pazienti con insufficienza epatica.

Nevirapina: l'effetto della nevirapina sugli altri inibitori della proteasi ed una limitata evidenza disponibile suggeriscono che la nevirapina può diminuire le concentrazioni sieriche di amprenavir.

Delavirdina: l'AUC, la  $C_{\max}$  e la  $C_{\min}$  della delavirdina erano diminuite del 61%, del 47% e del 88% rispettivamente quando delavirdina era somministrata con amprenavir. L'AUC, la  $C_{\max}$  e la  $C_{\min}$  di amprenavir erano aumentate del 130%, del 40% e del 125% rispettivamente.

Non può essere fornita alcuna raccomandazione sulla posologia per la somministrazione concomitante di amprenavir e delavirdina. Si consiglia cautela qualora tali medicinali vengano impiegati in associazione poiché la delavirdina potrebbe essere meno efficace a causa delle concentrazioni plasmatiche diminuite e potenzialmente sub terapeutiche.

Nessuna raccomandazione posologica può essere data per la somministrazione concomitante di amprenavir con una bassa dose di ritonavir con delavirdina. Si consiglia di porre attenzione qualora questi medicinali siano usati in concomitanza e deve essere condotto uno stretto monitoraggio clinico e virologico dal momento che risulta difficile prevedere l'effetto della associazione di amprenavir e ritonavir sulla delavirdina.

### **Antibiotici/antifungini**

Rifabutina: la somministrazione concomitante di amprenavir con la rifabutina, risulta in un incremento del 193 % della AUC della rifabutina e in un incremento degli eventi avversi ad essa correlati. L'incremento nelle concentrazioni plasmatiche della rifabutina è probabilmente dovuto all'inibizione da parte di amprenavir del metabolismo della rifabutina attraverso il CYP3A4.

Nel caso sia richiesto, dal punto di vista clinico, somministrare Agenerase insieme con rifabutina, si raccomanda la riduzione del dosaggio di quest'ultima di almeno la metà della dose raccomandata anche se non sono disponibili dati clinici. Qualora ritonavir venga co-somministrato può verificarsi un più ampio incremento nelle concentrazioni di rifabutina.

Clarithromicina: l'AUC e la  $C_{\min}$  della claritromicina erano inalterate e la  $C_{\max}$  diminuiva del 10 % quando la claritromicina era somministrata con amprenavir. L'AUC, la  $C_{\min}$  e la  $C_{\max}$  di amprenavir erano aumentate del 18 %, del 39 % e del 15 % rispettivamente. Non è necessario alcun aggiustamento

della dose per entrambi i medicinali quando la claritromicina è somministrata in associazione con amprenavir. Qualora ritonavir venga co-somministrato può verificarsi un incremento nelle concentrazioni di claritromicina.

Eritromicina: non sono stati condotti studi con Agenerase in associazione con eritromicina, tuttavia i livelli plasmatici di entrambi i farmaci possono essere aumentati in caso di somministrazione concomitante.

Ketoconazolo / Itraconazolo: l'AUC e la  $C_{max}$  del ketoconazolo erano aumentate del 44 % e del 19 % rispettivamente quando ketoconazolo era somministrato con amprenavir da solo. L' AUC e la  $C_{max}$  di amprenavir erano aumentate del 31 % e diminuita del 16 % rispettivamente. Ci si aspetta che le concentrazioni di itraconazolo vengano aumentate nella stessa maniera di quelle del ketoconazolo. Non è necessario alcun aggiustamento della dose dei medicinali quando sia il ketoconazolo che l'itraconazolo vengono somministrati in associazione con amprenavir. La somministrazione concomitante di fosamprenavir 700 mg con ritonavir 100 mg due volte al giorno e ketoconazolo 200 mg una volta al giorno ha aumentato la  $C_{max}$  plasmatica del ketoconazolo del 25 % e incrementato l'AUC (0- $\tau$ ) di 2,69 volte i valori rispetto a quelli osservati dopo somministrazione di 200 mg di ketokonazolo una volta al giorno senza l'associazione fosamprenavir più ritonavir. La  $C_{max}$ , l'AUC e la  $C_{min}$  di amprenavir sono rimaste invariate. Alte dosi di ketoconazolo o itraconazolo (> 200 mg/die) non sono raccomandate qualora essi vengano impiegati con Agenerase più ritonavir.

### Altre possibili interazioni

Le altre sostanze sotto elencate che includono esempi di substrati, inibitori, o induttori del CYP3A4, possono determinare interazioni, quando usati in concomitanza con Agenerase. Il significato clinico di queste possibili interazioni è sconosciuto e non è stato studiato.

I pazienti devono pertanto essere monitorati per valutare un'eventuale tossicità associata a questi farmaci quando vengono usati in concomitanza con Agenerase.

Antiacidi: sulla base di dati ottenuti con altri inibitori della proteasi, è consigliabile che gli antiacidi non vengano somministrati contemporaneamente ad Agenerase, poichè il suo assorbimento può essere diminuito. Si raccomanda che la somministrazione di antiacidi ed Agenerase avvenga ad una distanza di tempo di almeno un'ora.

Farmaci antiepilettici: la somministrazione concomitante di agenti antiepilettici, noti come induttori enzimatici (fenitoina, fenobarbital, carbamazepina), con amprenavir può portare ad una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di amprenavir. Tali associazioni devono essere usate con cautela ed è raccomandato un controllo delle concentrazioni terapeutiche (vedere paragrafo 4.4).

Calcio antagonisti: amprenavir può portare ad un incremento delle concentrazione sieriche dei calcio antagonisti come amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina nisoldipina e verapamil, con il risultato di un possibile aumento dell'attività e tossicità di questi farmaci.

Farmaci usati nelle disfunzioni dell'erezione: sulla base di dati ottenuti con altri inibitori della proteasi, deve essere usata precauzione nel prescrivere inibitori del PDE5 (ad esempio sildenafil e vardenafil) in pazienti che ricevono Agenerase. La somministrazione concomitante di Agenerase può sostanzialmente incrementare le concentrazioni plasmatiche degli inibitori del PDE5 e gli eventi avversi ad essi associati inclusi ipotensione, alterazioni della visione e priapismo (vedere paragrafo 4.4)..

Fluticasone propionato (interazione con ritonavir): in uno studio clinico della durata di sette giorni, effettuato su soggetti sani, dove ritonavir è stato somministrato in capsule da 100 mg 2 volte al giorno insieme a 50 µg di fluticasone propionato per via intranasale (4 volte al giorno), i livelli plasmatici di fluticasone propionato hanno subito un notevole incremento, mentre si è avuta una riduzione dei livelli di cortisolo endogeno di circa l'86% (intervallo di confidenza al 90%: 82 - 89%). E' possibile

riscontrare maggiori effetti quando fluticasone propionato viene inalato. Quando ritonavir è stato associato al fluticasone propionato, somministrato per via inalatoria o intranasale, sono stati segnalati effetti sistemicci da corticosteroide, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenale; ciò potrebbe accadere anche con altri corticosteroidi metabolizzati attraverso la via P450 3A, ad esempio la budesonide. Di conseguenza, non è raccomandata la somministrazione concomitante di Agenerase con ritonavir e tali glucocorticoidi, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemicci da corticosteroide (vedere paragrafo 4.4). Si deve considerare una riduzione del dosaggio del glucocorticoide con un attento monitoraggio degli effetti locali e sistemicci o la sostituzione del glucocorticoide con un altro che non sia un substrato del CYP3A4 (ad esempio: beclometasone). Inoltre, in caso di sospensione del glucocorticoide, la riduzione progressiva del dosaggio dovrà essere effettuata in un periodo di tempo più lungo. Gli effetti dell'elevata esposizione sistematica di fluticasone sui livelli plasmatici di ritonavir non sono ancora noti.

*Inibitori della HMG-CoA reduttasi:* è prevedibile che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi che sono altamente dipendenti per il metabolismo dal CYP3A4, come lovastatina e simvastatina, abbiano concentrazioni plasmatiche marcatamente aumentate quando somministrate in concomitanza con Agenerase. Poiché l'aumento delle concentrazioni degli inibitori della HMG-CoA reduttasi può causare miopia che include rabdomiolisi, non è raccomandata la associazione di questi medicinali con Agenerase. Atorvastatina è meno dipendente dal CYP3A4 per il metabolismo. Deve essere somministrata la dose più bassa possibile di atorvastatina qualora essa venga assunta con Agenerase. Il metabolismo della pravastatina e fluvastatina non dipende dal CYP3A4 e non si attendono interazioni con gli inibitori della proteasi. Se è necessario il trattamento con un inibitore della HMG-CoA reduttasi, si raccomanda l'impiego di pravastatina o fluvastatina.

*Immunosoppressori:* si raccomanda un frequente monitoraggio dei livelli delle concentrazioni terapeutiche degli immunosoppressori, fino alla stabilizzazione di questi, poiché le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina, rapamicina e tacrolimus possono essere aumentate quando co-somministrati con amprenavir (vedere paragrafo 4.4).

*Midazolam:* midazolam è ampiamente metabolizzato dal CYP3A4. La somministrazione concomitante con Agenerase insieme o senza ritonavir può causare un notevole aumento nella concentrazione di questa benzodiazepina. Nessuno studio di interazione farmacologica è stato eseguito per la somministrazione di Agenerase in concomitanza a benzodiazepine. Sulla base dei dati riguardanti altri inibitori di CYP3A4, ci si aspetta chele concentrazioni plasmatiche di midazolam siano significativamente più elevate rispetto a quando midazolam è somministrato per via orale. Pertanto Agenerase non deve essere somministrato in concomitanza a midazolam assunto per via orale (vedere paragrafo 4.3), mentre deve essere usata cautela nella somministrazione concomitante di Agenerase e midazolam assunto per via parenterale. I dati ottenuti dall'uso in concomitanza di midazolam per via parenterale con altri inibitori della proteasi suggeriscono un possibile aumento di 3-4 volte dei livelli plasmatici di midazolam. La somministrazione di Agenerase con o senza ritonavir in concomitanza con midazolam per via parenterale deve essere effettuata in unità di terapia intensiva o in condizioni similari, che assicurino un accurato monitoraggio e una gestione clinica appropriata in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Devono essere considerati aggiustamenti di dosaggio per midazolam, specialmente se è somministrata più di una singola dose di midazolam.

*Metadone e derivati oppioidi:* la somministrazione concomitante di metadone con amprenavir è risultata in una diminuzione della  $C_{max}$  e della AUC dell'enantiomero attivo del metadone (R enantiomero) del 25% e del 13% rispettivamente, mentre la  $C_{max}$ , l'AUC e la  $C_{min}$  dell'enantiomero inattivo del metadone (S enantiomero) erano diminuite del 48%, del 40% e del 23% rispettivamente. Quando il metadone viene somministrato in concomitanza con amprenavir, i pazienti devono essere controllati per la sindrome di astinenza da oppiacei in particolare se viene somministrata anche una bassa dose di ritonavir.

In confronto ad un gruppo di controllo storico non appaiato, la somministrazione concomitante di metadone e amprenavir è risultata in una diminuzione, rispettivamente, del 30%, 27% e 25% dell'AUC, della  $C_{max}$  e della  $C_{min}$  sieriche dell'amprenavir. Attualmente non può essere fatta alcuna raccomandazione relativa alla modifica della dose di amprenavir quando quest'ultimo sia

somministrato in concomitanza con il metadone a causa della bassa attendibilità relativa ai controlli storici non appaiati.

*Anticoagulanti orali*: si raccomanda un controllo ravvicinato dell'International Normalised Ratio nel caso in cui Agenerase venga somministrato insieme a warfarin o altri anticoagulanti orali, a causa di una possibile diminuzione o aumento del loro effetto antitrombotico (vedere paragrafo 4.4).

*Steroidi*: gli estrogeni e i progestinici possono interagire con amprenavir. Tuttavia i dati attualmente disponibili non sono sufficienti per stabilire la natura dell'interazione. La somministrazione concomitante di etinilestradiolo 0,035 mg più noretisterone 1 mg è risultata in una diminuzione dell'AUC e della C<sub>min</sub> di amprenavir del 22% e del 20% rispettivamente, la C<sub>max</sub> rimaneva inalterata. La C<sub>min</sub> dell'etinilestradiolo era aumentata del 32%, mentre l'AUC e la C<sub>min</sub> del noretisterone erano aumentate del 18% e del 45% rispettivamente. Pertanto sono raccomandati metodi contraccettivi alternativi per donne potenzialmente in grado di avere figli. Qualora ritonavir venga co-somministrato non può essere previsto l'effetto sulle concentrazioni dei contraccettivi ormonali, pertanto si raccomandano anche metodi contraccettivi alternativi.

*Antidepressivi triciclici*: si raccomanda un attento controllo degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse degli antidepressivi triciclici qualora questi (ad esempio desipramina e nortriptilina) vengano somministrati in concomitanza con Agenerase (vedere paragrafo 4.4).

*Paroxetina*: le concentrazioni plasmatiche della paroxetina possono diminuire in maniera significativa quando viene somministrata in concomitanza ad amprenavir e ritonavir. Il meccanismo di tale interazione rimane sconosciuto. Sulla base di un confronto storico, i parametri farmacocinetici di amprenavir non sono stati alterati dalla paroxetina. Pertanto, qualora paroxetina venga somministrata in concomitanza con Agenerase e ritonavir l'approccio raccomandato è di una titolazione della dose di paroxetina sulla base di una valutazione clinica della risposta all'antidepressivo. Inoltre, i pazienti in trattamento con un dosaggio stabile di paroxetina che iniziano il trattamento con Agenerase e ritonavir devono essere monitorati per la risposta all'antidepressivo.

*Altre sostanze*: le concentrazioni plasmatiche di altre sostanze possono essere aumentate da amprenavir. Queste includono sostanze come: clozapina, cimetidina, dapsone, e loratadina. Alcune sostanze (ad esempio lidocaina, per via sistemica, e alofantrina) somministrate con Agenerase possono causare gravi reazioni avverse. Non è raccomandato l'uso concomitante (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

**Gravidanza:** non esistono dati adeguati sull'uso di amprenavir nelle donne in gravidanza. Studi negli animali hanno evidenziato tossicità a livello riproduttivo (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Il farmaco deve essere usato durante la gravidanza solo dopo un'attenta considerazione del beneficio potenziale che giustifichi il rischio potenziale per il feto.

**Allattamento:** metaboliti associati ad amprenavir sono stati trovati nel latte di ratto ma non è noto se amprenavir è escreto nel latte umano. Uno studio di riproduzione in ratte gravide trattate dal tempo dell'impianto uterino fino all'allattamento, ha mostrato una riduzione del peso corporeo della prole durante il periodo dell'allattamento. L'esposizione sistemica delle madri associata con questa osservazione, è stata simile all'esposizione nell'uomo osservata dopo la somministrazione della dose raccomandata. Lo sviluppo successivo della prole, inclusa la fertilità e la capacità riproduttiva, non è stato alterato dalla somministrazione di amprenavir alle madri.

Si raccomanda pertanto che le madri che vengono trattate con Agenerase non allattino al seno i loro bambini. Inoltre si raccomanda che le donne con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La tollerabilità di Agenerase è stata studiata negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età, in studi clinici controllati, in associazione con diversi altri agenti antiretrovirali.

Gli eventi avversi associati con l'uso di Agenerase sono sintomi gastrointestinali, rash e parestesie orali/peri-orali. Molti effetti indesiderati associati con la terapia con Agenerase, erano di intensità da lieve a moderata, precoci nell'insorgenza, e raramente limitanti il trattamento. Per molti di questi eventi non è chiaro se essi siano collegati ad Agenerase, al concomitante trattamento usato nella gestione della malattia da HIV o dal processo di evoluzione della malattia.

Nei bambini il profilo di sicurezza è risultato simile a quello visto negli adulti.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per organo, apparato/sistema secondo MedDRA e per frequenza. Le categorie di frequenza adottate sono:

Molto comune	≥ di 1 su 10
Comune	≥ di 1 su 100 e < di 1 su 10
Non comune	≥ di 1 su 1000 e < di 1 su 100
Raro	≥ di 1 su 10.000 e < di 1 su 1000

Le categorie di frequenza per gli eventi elencati di seguito sono ricavate dagli studi clinici e dai dati successivi all'immissione in commercio.

La maggior parte degli eventi avversi riportati di seguito, provenivano da due studi clinici (PROAB3001, PROAB3006) comprendenti soggetti mai trattati in precedenza con PI che ricevevano 1200 mg di Agenerase due volte al giorno. Venivano inclusi sia gli eventi (di grado 2-4) che erano stati riportati dall'investigatore come attribuibili al farmaco in studio e si verificavano nel > 1% dei pazienti sia le anomalie di laboratorio di grado 3-4 emergenti durante il trattamento. Da notare che le incidenze di background osservate nei gruppi di confronto non sono state prese in considerazione.

##### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune	ipercolesterolemia
Comune:	trigliceridi elevati, amilasi elevate, ridistribuzione anomala del grasso, anoressia
Non comune:	iperglycemia

Trigliceridi elevati, amilasi elevate e iperglicemia (grado 3-4) sono stati principalmente riportati nei pazienti con valori basali anomali.

Aumenti nei valori di colesterolo sono stati di intensità di grado 3-4.

La terapia antiretrovirale di associazione è stata associata alla ridistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia) nei pazienti HIV, inclusi la perdita di grasso sottocutaneo periferico e facciale, l'aumento del grasso addominale e viscerale, l'ipertrofia mammaria e l'accumulo di grasso dorsocervicale (gobba di bufalo).

Sintomi di una anormale ridistribuzione del grasso erano infrequentemente riportati nello studio PROAB3001. Solo un caso (gobba di bufalo) è stato riportato su 113 (<1 %) soggetti mai trattati con farmaci antiretrovirali che ricevevano amprenavir in associazione con lamivudina/zidovudina per una durata media di 36 settimane. Nello studio PROAB3006, sono stati riportati sette casi (3 %) su 245

soggetti che assumevano già inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) trattati con amprenavir e in 27 (11 %) su 241 soggetti trattati con indinavir, in associazione con vari NRTI per una durata media di 56 settimane ( $p < 0,001$ ).

La terapia antiretrovirale di associazione è stata associata ad anomalie metaboliche come ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, insulino resistenza, iperglicemia e iperlattatemia (vedere paragrafo 4.4).

#### Disturbi psichiatrici

Comune: disturbi dell'umore, disturbi depressivi

#### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Comune: parestesie orali/periorali, tremori, disturbi del sonno

#### Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea, nausea, flatulenza, vomito

Comune: dolori e disturbi addominali, sintomi dispeptici, fagi di diminuita consistenza

#### Patologie epatobiliari

Comune: transaminasi elevate

Non comune: iperbilirubinemia

Transaminasi elevate e iperbilirubinemia (grado 3-4) erano riportate soprattutto in pazienti con valori anomali pre-trattamento. Quasi tutti i soggetti con valori anomali nei test di funzionalità epatica risultavano co-infettati da Virus dell'epatite B o C.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: rash

Non comune: angioedema

Raro: sindrome di Stevens Johnson

I rash, generalmente di entità da lieve a moderata, consistenti in eruzioni cutanee eritematoso o maculopapulari con o senza prurito, comparivano durante la seconda settimana di trattamento e di solito si risolvevano spontaneamente entro due settimane, senza sospendere il trattamento con amprenavir. Una più alta incidenza di rash è stata riportata in pazienti trattati con amprenavir in associazione con efavirenz. In pazienti trattati con amprenavir si sono anche verificate reazioni cutanee gravi o pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.4).

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Sono stati riportati aumento di CPK, mialgia, miosite e raramente rabdomiolisi con inibitori della proteasi soprattutto in associazione con analoghi nucleosidici.

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: affaticamento

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti già trattati in precedenza con PI che ricevevano Agenerase capsule 600 mg due volte al giorno e una bassa dose di ritonavir, 100 mg due volte al giorno, la natura e la frequenza degli eventi avversi (grado 2-4) e le anomalie di laboratorio di grado 3-4 risultavano simili a quelle osservate con Agenerase da solo ad eccezione di elevati livelli di trigliceridi e di elevati livelli di CPK che erano molto comuni nei pazienti che ricevevano Agenerase e una bassa dose di ritonavir.

#### 4.9 Sovradosaggio

Esistono casi limitati di sovradosaggio con Agenerase. Se il sovradosaggio avviene il paziente deve essere monitorato per l'evidenza di eventuali segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8) e un trattamento standard di supporto deve essere fornito, secondo necessità. Poiché amprenavir è largamente legato alle proteine è improbabile che la dialisi possa rivelarsi utile nel ridurre i livelli ematici di amprenavir.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della proteasi, codice ATC: J05A E05

##### Meccanismo d'azione

Amprenavir è un inibitore competitivo della proteasi dell'HIV-1. Amprenavir si lega al sito attivo della proteasi dell'HIV-1 e in questo modo impedisce la formazione dei precursori poliproteici virali determinando la formazione di particelle virali immature non infettive.

L'attività antivirale *in vitro* osservata con fosamprenavir è dovuta a quantità di amprenavir presenti in tracce.

##### Attività antivirale *in vitro*

L'attività antivirale *in vitro* di amprenavir è stata valutata nei confronti dell'HIV-1 IIIB sia nelle linee cellulari linfoblastiche sviluppanti infezione acuta e cronica (MT-4, CEM-CCRF, H9) sia nei linfociti del sangue periferico. La concentrazione inibitoria del 50% di amprenavir ( $IC_{50}$ ) era compresa in un intervallo tra 0,012 e 0,08  $\mu\text{M}$  nelle cellule con infezione acuta ed era di 0,41  $\mu\text{M}$  nelle cellule con infezione cronica ( $1\mu\text{M} = 0,50 \mu\text{g/ml}$ ). Non è stata definita la relazione tra l'attività contro l'HIV-1 *in vitro* di amprenavir e l'inibizione della replicazione dell'HIV-1 nell'uomo.

##### Resistenza

##### *In vitro*

Durante gli esperimenti di passaggio seriale *in vitro* sono stati selezionati ceppi di HIV-1 caratterizzati da una diminuita sensibilità ad amprenavir. La ridotta sensibilità ad amprenavir è stata associata ai virus che avevano sviluppato le mutazioni I50V o I84V o V32I+I47V o I54M.

##### *In vivo*

a) pazienti *naïve* alla terapia antiretrovirale (ART) o *naïve* ai PI

(Nota: Agenerase non è autorizzato nei pazienti *naïve* alla ART o *naïve* ai PI).

Nel programma di sviluppo di amprenavir/fosamprenavir sono stati valutati vari regimi con o senza la

co-somministrazione di ritonavir. L'analisi dei campioni dei fallimenti virologici per tutti questi regimi ha definito quattro principali meccanismi di resistenza: V32I+I47V, I50V, I54L/M e I84V. Ulteriori mutazioni osservate che possono contribuire alla resistenza sono state: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V e I93L.

Quando i pazienti *naïve* alla ART sono stati trattati con dosaggi attualmente autorizzati di fosamprenavir/ritonavir, come per altri regimi di PI potenziati con ritonavir, le mutazioni descritte non sono state osservate frequentemente. Nello studio ESS100732 sedici pazienti su 434 soggetti *naïve* alla ART, trattati con fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg due volte al giorno, sono andati incontro a fallimento viologico entro la 48° settimana con 14 isolati genotipizzati. Tre dei 14 isolati avevano mutazioni per la resistenza alla proteasi. Una sola mutazione di resistenza è stata osservata in ciascuno dei tre isolati: K20K/R, I54I/L e I93I/L rispettivamente.

L'analisi genotipica degli isolati di 13 pazienti pediatrici su 14 che mostravano fallimento viologico tra 59 pazienti arruolati *naïve* ai PI, ha dimostrato meccanismi di resistenza simili a quelli osservati negli adulti.

#### b) Pazienti già trattati con PI

##### Amprenavir

Negli studi in pazienti già trattati con PI, nello studio PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg due volte al giorno nel sub studio A e B rispettivamente con 80 e 37 pazienti), nei pazienti con fallimento viologico sono emerse le seguenti mutazioni: 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 e I93L/M.

##### Fosamprenavir

Negli studi in pazienti già trattati con PI, nello studio APV30003 e la sua estensione, APV30005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg due volte al giorno: n=107), nei pazienti che hanno dimostrato il fallimento viologico sono emerse le seguenti mutazioni a 96 settimane: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S,A71I/T/V, G73/S, V82A, I84V,e L90M.

Negli studi pediatrici APV20003 e APV29005, 67 pazienti già trattati con PI sono stati trattati con fosamprenavir/ritonavir e su 22 isolati genotipizzati per fallimento viologico, nove pazienti sono stati identificati con mutazioni della proteasi emergenti con il trattamento. I profili delle mutazioni erano simili a quelli descritti nel caso di pazienti adulti già trattati con PI trattati con fosamprenavir /ritonavir.

##### Analisi basata sul test di resistenza genotipica

Il sistema di interpretazione del genotipo può essere usato per valutare l'attività di amprenavir / ritonavir o fosamprenavir / ritonavir nei soggetti con isolati resistenti ai PI. L'attuale algoritmo ANRS AC-11 per fosamprenavir / ritonavir (luglio 2006) definisce la resistenza come la presenza delle mutazioni V32I+I47A/V o I50V o almeno di quattro mutazioni tra le seguenti: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V e L90M ed è associata con un'aumentata resistenza fenotipica a fosamprenavir più ritonavir così come ad una ridotta probabilità di risposta viologica (resistenza). Le conclusioni circa la rilevanza di particolari mutazioni o di un *pattern* di mutazioni sono soggette a cambiamento in funzione dell'aggiunta di nuovi dati e si raccomanda di consultare sempre gli attuali sistemi di interpretazione nell'analizzare i risultati del test di resistenza.

##### Analisi basata sul test di resistenza fenotipica

Il sistema di interpretazione del fenotipo, clinicamente convalidato, può essere usato, in associazione con i dati genotipici, per valutare l'attività di amprenavir / ritonavir o fosamprenavir / ritonavir nei soggetti con isolati resistenti ai PI. Aziende che producono test diagnostici di resistenza hanno

sviluppato cut-off fenotipici clinici per FPV/RTV che possono essere usati per interpretare i risultati dei test di resistenza.

### **Resistenza crociata**

Durante gli esperimenti di passaggio seriale *in vitro* sono stati selezionati ceppi di HIV-1 caratterizzati da una diminuita sensibilità ad amprenavir. La ridotta sensibilità ad amprenavir è stata associata ai virus che avevano sviluppato le mutazioni I50V o I84V o V32I+I47V o I54M. Ciascuno di questi quattro pattern genetici associati con ridotta sensibilità ad amprenavir produce alcune resistenze crociate a ritonavir, ma viene generalmente mantenuta la sensibilità ad indinavir, nelfinavir e saquinavir. Al momento ci sono dati sulla resistenza crociata tra amprenavir e altri inibitori della proteasi per tutti i 4 *pathway* di resistenza al fosamprenavir, sia singolarmente sia in associazione con altre mutazioni.. Sulla base dei dati provenienti da venticinque pazienti *naïve* agli antiretrovirali in fallimento con un regime contenente fosamprenavir (uno dei quali ha mostrato una resistenza basale a lopinavir ed a saquinavir e un altro a tipranavir) i *pathway* di resistenza associati ad amprenavir producono resistenza crociata limitata ad atazanavir/ritonavir (tre dei 25 isolati), darunavir/ritonavir (quattro dei 25 isolati), indinavir/ritonavir (uno dei 25 isolati), lopinavir/ritonavir (tre dei 24 isolati), saquinavir (tre dei 24 isolati) e tipranavir/ritonavir (quattro dei 24 isolati).. Al contrario amprenavir mantiene l'attività nei confronti di alcuni isolati con resistenza ad altri PI e questa attività mantenuta potrebbe dipendere dal numero e dal tipo di mutazioni per la resistenza alla proteasi presenti negli isolati.

Il numero di mutazioni chiave che generano resistenza ai PI aumenta marcatamente se un regime terapeutico contenente un PI che fallisce, continua più a lungo. Si raccomanda un'interruzione precoce delle terapie sub ottimali in maniera da evitare l'accumulo di mutazioni multiple che possono essere dannose per l'esito di una successiva terapia di salvataggio.

E' improbabile una resistenza crociata tra amprenavir e inibitori della trascrittasi inversa poichè i bersagli enzimatici sono differenti.

Non si raccomanda l'uso di Agenerase in monoterapia a causa della rapida emergenza di virus resistenti.

### **Esperienza clinica**

Pazienti già trattati con PI, in trattamento con Agenerase capsule con *booster*.

la prova dell'efficacia di Agenerase in associazione con ritonavir 100 mg due volte al giorno è basata sullo studio PRO30017, uno studio randomizzato, in aperto, nel quale pazienti adulti già trattati con PI, che erano andati incontro ad un fallimento viologico (carica virale  $\geq$  1000 copie/ml), sono stati trattati o con Agenerase (600 mg due volte al giorno) in associazione con ritonavir (100 mg due volte al giorno) e con analoghi nucleosidici (NRTI) o con uno standard di terapia (SOC) con PI, trattati in prevalenza con una bassa dose di RTV come *booster*.

Centesessantre (163) pazienti con virus sensibile ad Agenerase, ad almeno un altro PI e almeno un NRTI, sono stati inclusi nel sottostudio A del PRO30017. L'analisi primaria ha valutato la non inferiorità di APV/r verso il gruppo trattato con uno standard di terapia (SOC) con PI, per quanto riguarda la variazione media ponderata in relazione al tempo, della carica virale plasmatica (HIV-1 RNA) rispetto ai valori basali (AAUCMB) alla settimana 16 usando un margine di non inferiorità di 0,4 log<sub>10</sub> copie/ml.

## Risultati alla settimana 16

	<b>Amprenavir / ritonavir (n = 80)</b>	<b>SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV(20%)</b>	<b>Differenza di trattamento</b>
<i>Caratteristiche dei valori basali</i>			
Mediana HIV-1 RNA ( $\log_{10}$ copie/ml) (range)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Mediana CD4 (cellule/ml) (range)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Numero di PI assunto in precedenza[n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
$\geq 3$	35 (44)	29 (35)	
Mediana del numero di mutazioni primarie con PI <sup>1</sup>	1,0 (range 0-2)	1,0 (range 0-2)	
Numero di NRTI assunto in precedenza [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
$\geq 4$			
<i>Risultati<sup>a</sup></i>			
Media plasmatica dell'AAUCMB HIV-1 RNA ( $\log_{10}$ copie/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 <sup>b</sup> (-0,250; 0,335) <sup>c</sup>
HIV-1 RNA plasmatico inferiore a 400 copie/ml (%)	66	70	6 (-21, 9) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Popolazione Intent To Treat (Esposta) : Analisi osservata

<sup>b</sup> Differenza media stratificata

<sup>c</sup> Intervallo di confidenza del 95%

<sup>1</sup> Mutazioni primarie definite come da IAS USA al momento dell'analisi originale, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

## Bambini pesantemente pre-trattati, con Agenerase senza booster

L'evidenza dell'efficacia di Agenerase, senza *booster*, è basata su due studi clinici non controllati che hanno coinvolto 288 bambini con infezione da HIV di età compresa fra 2 e 18 anni, 152 dei quali erano stati già trattati con PI. Gli studi hanno valutato Agenerase soluzione orale e capsule alle dosi di 15 mg/kg tre volte al giorno, 20 mg/kg tre volte al giorno, 20 mg/kg due volte al giorno e 22,5 mg/kg due volte al giorno, sebbene la maggioranza abbia ricevuto 20 mg/kg due volte al giorno. I pazienti di almeno 13 anni e con un peso di almeno 50 kg hanno ricevuto 1200 mg di Agenerase due volte al giorno. Non è stata somministrata in concomitanza una bassa dose di ritonavir e la maggioranza dei soggetti già trattati con PI erano stati in precedenza esposti ad almeno uno (78 %) o due (42 %) degli NRTI somministrati in concomitanza con Agenerase. Alla settimana 48, circa il 25% dei pazienti arruolati ha riportato carica virale HIV-1 RNA plasmatica < 10.000 copie/ml e il 9 % < 400 copie/ml con una variazione media rispetto al basale espressa in cellule CD4+ di 26 cellule/mm<sup>3</sup>(n=74).

Sulla base di questi dati, deve essere attentamente considerato il beneficio atteso di Agenerase senza booster quando si ottimizza la terapia per i bambini già trattati con PI.

Non vi sono dati sull'efficacia di Agenerase con *booster* nei bambini.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** dopo somministrazione orale amprenavir viene ampiamente e rapidamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è sconosciuta a causa della mancanza di una adeguata formulazione endovenosa per l'uso nell'uomo. Circa il 90% di una dose di amprenavir radiomarcata, somministrata per via orale, è stata riscontrata nelle urine e nelle feci soprattutto come metaboliti di amprenavir. In seguito alla somministrazione orale, il tempo per raggiungere la massima concentrazione sierica ( $t_{max}$ ) di amprenavir è compreso fra 1-2 ore per le capsule e approssimativamente da 0,5 ad 1 ora per la soluzione orale. Un secondo picco si osserva dopo 10-12 ore e potrebbe rappresentare o un assorbimento rallentato o un circolo enteroepatico.

Alla dose terapeutica (1200 mg due volte al giorno) la concentrazione massima media  $C_{max,ss}$  di amprenavir capsule allo stato stazionario è 5,36 µg/ml (0,92-9,81) e la concentrazione minima allo stato stazionario ( $C_{min,ss}$ ) è 0,28 µg/ml (0,12-0,51). L'AUC media lungo un intervallo di somministrazione di 12 ore, è 18,46 µg·h/ml (3,02-32,95).

Le capsule da 50 mg e 150 mg hanno mostrato essere bioequivalenti. La biodisponibilità della soluzione orale, a dosi equivalenti, è più bassa rispetto alle capsule con una AUC e una  $C_{max}$  più bassa rispettivamente di circa il 14 % e il 19 % (vedere paragrafo 4.2).

L'AUC e la  $C_{min}$  di amprenavir erano aumentate del 64% e del 508% rispettivamente e la  $C_{max}$  diminuiva del 30% quando ritonavir (100 mg due volte al giorno) veniva somministrato assieme ad amprenavir (600 mg due volte al giorno) confrontato con valori ottenuti dopo dosi di 1200 mg due volte al giorno di amprenavir.

Mentre la somministrazione di amprenavir con il cibo risulta in una riduzione dell'AUC del 25 %, il cibo non ha effetto sulla concentrazione di amprenavir 12 ore dopo il dosaggio ( $C_{12}$ ).

Pertanto, anche se il cibo ha effetto sulla quantità e sul tasso di assorbimento, la concentrazione minima allo stato stazionario ( $C_{min,ss}$ ) non viene influenzata dall'assunzione di cibo.

**Distribuzione:** il volume apparente di distribuzione è approssimativamente 430 litri (6 l/kg considerando un peso corporeo di 70 kg), che suggerisce un grande volume di distribuzione con un trasferimento di amprenavir dalla circolazione sistemica ai tessuti. La concentrazione di amprenavir nel fluido cerebrospinale è inferiore all'1% della concentrazione plasmatica.

In studi *in vitro* Amprenavir è per il 90 % circa legato alle proteine. Amprenavir è soprattutto legato alla glicoproteina alfa-1 acida (AAG) ma anche all'albumina. Le concentrazioni di AAG hanno dimostrato una diminuzione durante il corso della terapia antiretrovirale. Tale cambiamento diminuisce la concentrazione totale del farmaco nel plasma; comunque la quantità di amprenavir non legata, ovvero la parte farmacologicamente attiva, è probabile che rimanga immutata. Mentre le concentrazioni assolute del farmaco non legato rimangono costanti, la percentuale di farmaco non legato oscillerà direttamente con le concentrazioni totali allo stato stazionario dalla  $C_{max,ss}$  alla  $C_{min,ss}$  durante l'intervallo fra le dosi. Questo comporterà un'oscillazione del volume apparente di distribuzione del farmaco totale, ma il volume di distribuzione del farmaco non legato non cambia.

Non si osservano interazioni clinicamente significative dovute a spostamenti di legame che coinvolgano i farmaci per la maggior parte legati ad AAG. Pertanto interazioni con amprenavir, dovute ad uno spostamento di legame con le proteine, sono altamente improbabili.

**Metabolismo:** Amprenavir è per la maggior parte metabolizzato dal fegato, meno del 3 % viene escreto immodificato nelle urine. La via principale del metabolismo è quella del citocromo P450 enzima CYP3A4. Amprenavir è insieme substrato e inibitore del CYP3A4. Pertanto farmaci che risultano essere induttori, inibitori o substrati del CYP3A4, devono essere usati con precauzione se somministrati in concomitanza con Agenerase (vedere paragrafi 4.3, 4.4, e 4.5).

**Eliminazione:** l'emivita plasmatica di amprenavir è compresa in un intervallo tra 7,1 e 10,6 ore. L'emivita plasmatica di amprenavir viene incrementata quando Agenerase capsule è somministrato in associazione a ritonavir. A seguito di una somministrazione orale multipla di amprenavir (1200 mg due volte al giorno) non si osserva un significativo accumulo di principio attivo. La via primaria di eliminazione di amprenavir avviene attraverso il metabolismo epatico, meno del 3 % viene escreto immodificato nelle urine. Il farmaco immodificato e i suoi metaboliti a seguito di somministrazione orale, sono eliminati per circa il 14 % con le urine e per il 75 % con le feci.

### **Speciali categorie di pazienti:**

**Bambini:** la farmacocinetica di amprenavir nei bambini (di 4 anni di età e oltre) è simile a quella degli adulti. Dosi di 20 mg/kg due volte al giorno e 15 mg/kg tre volte al giorno di Agenerase capsule, danno una esposizione giornaliera di amprenavir simile a quella ottenuta nell'adulto con 1200 mg due volte al giorno negli adulti. Amprenavir come soluzione orale, è meno biodisponibile del 14 % rispetto alle capsule, pertanto Agenerase capsule e Agenerase soluzione orale non sono intercambiabili su una base milligrammo per milligrammo.

**Anziani:** la farmacocinetica di amprenavir non è stata studiata in soggetti di età superiore ai 65 anni.

**Insufficienza renale:** i pazienti con insufficienza renale non sono stati studiati specificatamente. Meno del 3 % della dose terapeutica di amprenavir viene escreta immodificata nelle urine. L'impatto dell'insufficienza renale sulla eliminazione di amprenavir dovrebbe essere minimo perciò non viene considerato necessario alcun aggiustamento iniziale del dosaggio. Anche la clearance renale di ritonavir è irrilevante, pertanto, l'impatto dell'insufficienza renale sull'eliminazione di amprenavir e ritonavir dovrebbe essere minimale.

**Insufficienza epatica:** la farmacocinetica di amprenavir è significativamente alterata in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave. L'AUC aumenta di quasi tre volte nei pazienti con moderata insufficienza epatica, e di quattro volte in quelli con grave insufficienza epatica. Anche la clearance diminuisce in modo corrispondente all'AUC. La posologia deve essere pertanto ridotta in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2). Questi regimi posologici forniranno livelli plasmatici di amprenavir confrontabili a quelli ottenuti nei soggetti sani ai quali sia stata somministrata una dose di 1200 mg due volte al giorno, senza la somministrazione concomitante di ritonavir.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi di cancerogenesi a lungo termine con amprenavir nei topi e nei ratti, si sono osservati adenomi epatocellulari benigni nei maschi a livelli di dosaggio equivalenti a 2 volte (topo) o 3,8 volte (ratto) quelli nell'uomo dopo somministrazione di 1200 mg di amprenavir da solo due volte al giorno. Focolai di alterazione epatocellulare sono stati osservati nel topo maschio ai dosaggi corrispondenti ad una esposizione pari, come minimo, a 2 volte quella terapeutica nell'uomo.

Una più alta incidenza di carcinoma epatocellulare è stata riscontrata nei topi maschi di tutti i gruppi trattati con amprenavir. Tuttavia, questo aumento non differiva in maniera statisticamente significativa dai topi maschi di controllo attraverso test appropriati. Il meccanismo di sviluppo dell'adenoma e del carcinoma epatocellulare trovato in questi studi non è stato spiegato e non è chiaro per l'uomo, il significato degli effetti osservati. Tuttavia, dai dati di esposizione nell'uomo, sia dagli studi clinici sia dall'uso sul mercato, esiste scarsa evidenza che suggerisca, per queste osservazioni, una effettiva rilevanza a livello clinico.

Amprenavir non è risultato essere mutagено o genotossico in una serie di test di tossicità genetica sia *in vitro* che *in vivo* che includono la reversione del tasso di mutazione batterica (Test di Ames), il linfoma di topo, il micronucleo nel ratto e le aberrazioni cromosomiche nei linfociti periferici umani.

In studi di tossicologia sugli animali adulti, le osservazioni clinicamente rilevanti erano soprattutto

ristrette a disturbi del fegato e dell'apparato gastrointestinale.

La tossicità epatica è stata evidenziata da un aumento degli enzimi epatici, in un aumento di peso del fegato stesso e in alterazioni microscopiche che includono necrosi hepatocitaria. Questa tossicità epatica può essere controllata e valutata nella prassi clinica mediante dosaggio delle AST, ALT e della fosfatasi alcalina. Tuttavia, non è stata segnalata una significativa tossicità epatica nei pazienti trattati negli studi clinici, sia durante la somministrazione di Agenerase, che dopo la sua interruzione.

Amprenavir non ha effetto sulla fertilità.

Negli studi animali non è stata riscontrata tossicità locale e possibile sensibilizzazione ma sono stati identificati lievi effetti irritativi nell'occhio del coniglio.

Studi di tossicità in animali giovani trattati dal quarto giorno di età, hanno evidenziato un'elevata mortalità sia negli animali di controllo che in quelli trattati con amprenavir. Questi risultati implicano il fatto che gli animali neonati essendo privi di un sistema metabolico completamente sviluppato, non sono capaci di eliminare amprenavir o alcune componenti pericolose della formulazione (ad esempio glicole propilenico, PEG 400). Tuttavia non può essere esclusa la possibilità di una reazione anafilattica correlata al PEG 400. Negli studi clinici non è stata ancora stabilita la tollerabilità e l'efficacia di amprenavir in bambini di età inferiore ai 4 anni.

Nelle femmine gravide di topo, coniglio e ratto non vi erano particolari effetti sullo sviluppo embrionofetale. Tuttavia alle esposizioni plasmatiche sistemiche significativamente al di sotto (coniglio) o significativamente non più alte (ratto) dell'esposizione umana attesa durante la dose terapeutica, è stata riscontrata una quantità di minori cambiamenti che includevano allungamento del timo e piccole modifiche dell'apparato scheletrico, indicando un ritardo nello sviluppo. Un aumento dose-dipendente del peso della placenta è stato riscontrato nel coniglio e nel ratto che può indicare effetti sulla funzionalità della placenta. Si raccomanda pertanto che le donne, potenzialmente in grado di avere figli, che assumano Agenerase, praticino un'efficace contraccezione (ad es. metodi meccanici).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Capsule involucro:*

gelatina,  
glicerolo,  
d-sorbitolo (E420) e soluzione di sorbitani,  
titano biossido,  
inchiostro rosso.

*Capsule contenuto:*

d-alfa tocoferil polietilenglicole 1000 succinato (TPGS),  
macrogol 400 (PEG 400),  
glicole propilenico.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C

Tenere il contenitore ben chiuso.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Uno o due flaconi bianchi di polietilene ad alta densità contenenti ciascuno 240 capsule.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il prodotto non utilizzato deve essere smaltito in conformità ai requisiti di legge locali.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/148/002      EU/1/00/148/003

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 20 Ottobre 2000

Data dell'ultimo rinnovo: 17 novembre 2005

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): <http://www.emea.europa.eu/>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Agenerase 15 mg/ml soluzione orale

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Agenerase soluzione orale contiene 15 mg/ml di amprenavir.

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione orale.

La soluzione orale è una soluzione chiara di colore da giallino a giallo, al sapore di uva e menta.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Agenerase soluzione orale, in associazione con altri farmaci antiretrovirali, è indicato nel trattamento di pazienti adulti e bambini di età superiore ai 4 anni con infezione da HIV-1, già trattati con inibitori della proteasi. La scelta di amprenavir è basata sull'analisi individuale della resistenza virale e sulla storia terapeutica dei pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Il beneficio di Agenerase soluzione orale usato con ritonavir come *booster* (potenziamento) non è stato dimostrato né nei pazienti naïve ai PI né nei pazienti già trattati con PI.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

L'importanza di aderire all'intero regime di dosaggio raccomandato deve essere ricordato a tutti i pazienti.

Agenerase soluzione orale viene somministrato per via orale e può essere assunto con o senza cibo.

Agenerase è anche disponibile in capsule.

Amprenavir come soluzione orale, è meno biodisponibile del 14 % rispetto alle capsule, pertanto Agenerase capsule e Agenerase soluzione orale non sono intercambiabili su una base milligrammo per milligrammo (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti devono sospendere Agenerase soluzione orale appena essi sono in grado di deglutire la formulazione in capsule (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti di 4 anni d'età ed oltre incapaci di deglutire Agenerase capsule: la dose raccomandata di Agenerase soluzione orale è 17 mg (1,1 ml)/kg tre volte al giorno, in associazione con altri agenti antiretrovirali senza superare una dose massima giornaliera di 2800 mg (vedere paragrafo 5.1).

Le interazioni farmacocinetiche tra amprenavir e bassi dosaggi di ritonavir o altri inibitori della proteasi non sono state ancora valutate nei bambini. Inoltre, dal momento che non può essere fatta

alcuna raccomandazione posologica riguardo l'uso concomitante di Agenerase soluzione orale e una bassa dose di ritonavir, l'uso di tale associazione deve essere evitato in questo gruppo di pazienti.

Bambini di età inferiore ai 4 anni: Agenerase soluzione orale è controindicato nei bambini di età inferiore ai quattro anni (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Anziani: la farmacocinetica, l'efficacia e la tollerabilità di amprenavir non sono state studiate nei pazienti di età superiore ai 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale: benchè non sia ritenuto necessario alcun adattamento posologico per amprenavir, Agenerase soluzione orale è controindicato nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3).

Insufficienza epatica: Agenerase soluzione orale è controindicato in pazienti con compromissione o insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3) (per informazioni nella prescrizione vedere Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Agenerase capsule).

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

A causa del potenziale rischio di tossicità derivante dall'elevata quantità dell'eccipiente glicole propilenico, Agenerase soluzione orale è controindicato nei neonati e nei bambini al di sotto dei 4 anni di età, nelle donne gravide, nei pazienti con compromissione o insufficienza epatica e nei pazienti con insufficienza renale. Agenerase soluzione orale è anche controindicato nei pazienti trattati con disulfiram o con altri medicinali che riducono il metabolismo dell'alcool (ad esempio metronidazolo) e preparazioni contenenti alcool (ad esempio ritonavir soluzione orale) o glicole propilenico addizionale (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Agenerase non deve essere somministrato in concomitanza di medicinali con una ridotta finestra terapeutica che siano substrati del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La loro somministrazione concomitante potrebbe risultare in un'inibizione competitiva del metabolismo di questi medicinali e creare la possibilità di eventi avversi gravi e/o pericolosi per la vita come aritmia cardiaca (ad esempio amiodarone, bepridil, chinidina, terfenadina, astemizolo, cisapride, pimozide), depressione respiratoria e/o sedazione prolungata (ad esempio triazolam per via orale e midazolam per via orale (per le precauzioni relative alla somministrazione di midazolam per via parenterale, vedere paragrafo 4.5)) o vasospasmo periferico o ischemia e ischemia di altri tessuti inclusa l'ischemia cerebrale o miocardica (ad esempio derivati dell'ergotamina).

L'associazione di rifampicina con Agenerase e ritonavir a basso dosaggio è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Le preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) non devono essere usate mentre viene assunto amprenavir a causa del rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e di riduzione degli effetti clinici di amprenavir (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

I pazienti devono essere informati che Agenerase o qualsiasi altra terapia antiretrovirale disponibile, non guarisce l'HIV; essi possono ancora sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicanze associate all'infezione da HIV. Le attuali terapie antiretrovirali, incluse quelle con Agenerase, non hanno dimostrato di prevenire il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri attraverso contatti sessuali o per via ematica. Devono sempre essere prese le adeguate precauzioni.

Sulla base dei dati attuali di farmacocinetica, amprenavir deve essere impiegato in associazione con

almeno altri due farmaci antiretrovirali. Se amprenavir viene somministrato in monoterapia, insorgono rapidamente virus resistenti (vedere paragrafo 5.1).

**Malattia epatica:** la via principale del metabolismo di amprenavir e del glicole propilenico è quella epatica, Agenerase soluzione orale è controindicato nei pazienti con compromissione o insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti che prendono la soluzione orale di Agenerase in particolare quelli con compromissione renale o quelli con diminuzione della capacità di metabolizzare il glicole propilenico (ad esempio quelli di origine asiatica) devono essere controllati per le reazioni avverse potenzialmente correlate all'alto contenuto di glicole propilenico (550 mg/ml) come convulsioni, stato stuporoso, tachicardia, iperosmolarità, acidosi lattica, tossicità renale, emolisi. Per i pazienti con insufficienza renale, compromissione o insufficienza epatica, i bambini e le donne gravidevedere paragrafo 4.3. E' controindicata la somministrazione concomitante di Agenerase soluzione orale con disulfiram o altri medicinali che riducono il metabolismo dell'alcool (ad esempio metronidazolo), o preparazioni contenenti alcool (ad esempio ritonavir soluzione orale) o glicole propilenico addizionale (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### Interazioni con altri medicinali

L'utilizzo concomitante di Agenerase con ritonavir e di fluticasone o di altri glucocorticoidi che sono metabolizzati dal CYP3A4 non è raccomandato, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroide, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5).

Gli inibitori della HMG-CoA reduttasi lovastatina e simvastatina sono altamente dipendenti dal CYP3A4 per il metabolismo, pertanto l'uso concomitante di Agenerase con simvastatina o lovastatina non è raccomandato a causa di un incrementato rischio di miopia che include rabdomiolisi. Si deve porre attenzione anche quando Agenerase viene impiegato in concomitanza con atorvastatina che è metabolizzata in minor misura dal CYP3A4. In questo caso deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di atorvastatina. Se è necessario il trattamento con un inibitore della HMG-CoA reduttasi, si raccomanda l'impiego di pravastatina o fluvastatina (vedere paragrafo 4.5).

Per alcune sostanze che possono causare effetti indesiderati gravi o pericolosi per la vita, come carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, antidepressivi triciclici, e warfarin (controllare il Rapporto Internazionale Normalizzato), il controllo della concentrazione è disponibile; ciò dovrebbe minimizzare il rischio di potenziali problemi di tollerabilità dovuti all'uso concomitante.

L'uso di Agenerase in concomitanza con alofantrina o lidocaina (sistematica) non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Farmaci antiepilettici (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina) devono essere impiegati con cautela. Agenerase può risultare meno efficace a causa della diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di amprenavir nei pazienti che assumono contemporaneamente tali medicinali (vedereparagrafo 4.5).

Per quanto riguarda i farmaci immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, rapamicina) si raccomanda un monitoraggio delle concentrazioni terapeutiche quando somministrati assieme ad Agenerase (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda cautela quando Agenerase viene somministrato in concomitanza con inibitori del PDE5 (ad esempio sildenafil e vardenafil) (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda cautela quando Agenerase viene impiegato in concomitanza con delavirdina (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda una riduzione di almeno il 50 % nel dosaggio della rifabutina quando somministrata

con Agenerase (vedere paragrafo 4.5).

A causa delle potenziali interazioni metaboliche con amprenavir, l'efficacia dei contraccettivi ormonali può essere modificata, ma non vi sono informazioni sufficienti per prevedere la natura delle interazioni. Pertanto sono raccomandati metodi contraccettivi affidabili per donne potenzialmente in grado di avere figli (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di amprenavir con metadone porta ad una diminuzione delle concentrazioni di metadone. Pertanto quando il metadone è somministrato con amprenavir i pazienti devono essere controllati per la sindrome di astinenza da oppiacei, in particolare se viene somministrata anche una bassa dose di ritonavir. Attualmente non può essere fatta alcuna raccomandazione relativa alla modifica della dose di amprenavir quando quest'ultimo sia somministrato in concomitanza con metadone.

Agenerase soluzione orale contiene vitamina E (46 UI/ml), pertanto non è raccomandata un'integrazione addizionale di vitamina E.

Agenerase soluzione orale contiene 1 mg di potassio per ml. Ciò deve essere considerato quando viene prescritto a pazienti con ridotta funzionalità renale o a pazienti con dieta in cui il potassio è controllato.

Agenerase soluzione orale contiene anche 4 mg di sodio per ml. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando viene prescritto a pazienti con dieta in cui il sodio è controllato.

#### Rash / reazioni cutanee

La maggior parte dei pazienti con rash di entità lieve o moderata può continuare ad assumere Agenerase. Opportuni antistaminici (ad esempio cetirizina dcloridrato) possono ridurre il prurito e accelerare la risoluzione del rash. Agenerase deve essere definitivamente sospeso qualora il rash sia accompagnato da sintomi sistemicci o sintomi allergici o da coinvolgimenti delle mucose (vedere paragrafo 4.8).

#### Iperglycemia

Sono stati segnalati casi di nuova insorgenza di diabete mellito, iperglicemia, o riacutizzazioni di diabete mellito già presente in pazienti che erano sottoposti a terapia antiretrovirale che comprendeva inibitori della proteasi. In alcuni pazienti l'iperglicemia è stata grave e in alcuni casi associata anche con chetoacidosi. Molti pazienti presentavano condizioni mediche di dubbia interpretazione, alcune delle quali richiedevano terapie con agenti che sono stati associati con lo sviluppo di diabete mellito o iperglicemia. Deve essere eseguito il test per la presenza di glucosio nel sangue prima di iniziare la terapia con Agenerase e ad intervalli periodici durante la terapia.

#### Lipodistrofia

La terapia antiretrovirale combinata è stata associata alla ridistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia) in pazienti con infezione da HIV. Le conseguenze a lungo termine di questi eventi sono attualmente sconosciute. La conoscenza del meccanismo è incompleta. E' stata ipotizzata una associazione tra lipomatosi viscerale e inibitori della proteasi (PIs) e lipoatrofia e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI's). Un rischio maggiore di lipodistrofia è stato associato alla presenza di fattori individuali, quali l'età avanzata, e fattori legati al farmaco, come la maggior durata del trattamento antiretrovirale e dei disturbi metabolici associati. L'esame clinico deve includere la valutazione dei segni fisici di ridistribuzione del grasso.

#### Aumento dei lipidi

Il trattamento con amprenavir ha portato ad un aumento delle concentrazioni dei trigliceridi e del

colesterolo. Deve essere eseguito il test per i trigliceridi e il colesterolo prima di iniziare la terapia con Agenerase e ad intervalli periodici durante la terapia, vedere paragrafo 4.8.

I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

#### Pazienti emofilici

Sono stati riportati casi di incremento del tempo di sanguinamento che includono ematomi spontanei della cute ed emartrosi in pazienti con emofilia di tipo A e B, trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti sono state somministrate dosi addizionali di fattore VIII. In più della metà dei casi riportati il trattamento con inibitori della proteasi è stato continuato o ripreso qualora fosse stato sospeso. Si è supposto che esista una relazione causale anche se il meccanismo d'azione non è stato chiarito. I pazienti emofiliaci dovrebbero comunque essere informati della possibilità di incremento del tempo di sanguinamento.

#### Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis carinii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

#### Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Amprenavir è principalmente metabolizzato nel fegato attraverso il CYP 3A4. Pertanto sia i farmaci che condividono questo complesso metabolico o quelli che modificano l'attività di CYP3A4 possono alterare la farmacocinetica di amprenavir. Allo stesso modo amprenavir potrebbe anche modificare la farmacocinetica di altri farmaci che utilizzano questo sistema metabolico.

#### Associazioni controindicate (vedere paragrafo 4.3)

##### Substrati del CYP3A4 con ristretto indice terapeutico

Agenerase non deve essere somministrato in concomitanza con farmaci con una ristretta finestra terapeutica contenenti principi attivi che siano substrati del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La somministrazione concomitante può portare ad una inibizione competitiva del metabolismo di questi principi attivi incrementando così i loro livelli plasmatici e portando all'insorgenza di reazioni avverse gravi e / o pericolose per la vita come aritmia cardiaca (ad esempio amiodarone, astemizolo, bepridil, cisapride, pimozide, chinidina, terfenadina), o vasospasmo periferico o ischemia (ad esempio ergotamina, diidroergotamina)(vedere paragrafo 4.3).

##### Rifampicina

La rifampicina è un forte induttore del CYP3A4 e ha mostrato di causare una riduzione dell'82% nella AUC di amprenavir che può determinare il fallimento viologico e lo sviluppo di resistenza.

Durante i tentativi di superare la ridotta esposizione aumentando il dosaggio degli altri inibitori della proteasi somministrati con ritonavir, sono state osservate con elevata frequenza reazioni epatiche. L'associazione di rifampicina con Agenerase e ritonavir a basso dosaggio è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

#### Erba di S.Giovanni (*Hypericum perforatum*)

I livelli sierici di amprenavir possono essere ridotti con l'uso concomitante di preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*). Ciò è dovuto all'induzione da parte dell'erba di S. Giovanni, di enzimi che metabolizzano il farmaco. Le preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni non devono essere associate con Agenerase. Se il paziente sta già assumendo l'erba di S. Giovanni è necessario controllare i livelli di amprenavir e se è possibile i livelli di carica virale e interrompere l'assunzione dell'erba di S. Giovanni. I livelli di amprenavir possono aumentare interrompendo l'erba di S. Giovanni. La dose di amprenavir può necessitare di un aggiustamento. L'effetto inducente può persistere per almeno due settimane dopo la sospensione del trattamento con l'erba di S. Giovanni (vedere paragrafo 4.3).

#### Altre associazioni

I seguenti dati di interazione sono stati ottenuti negli adulti.

#### Agenti antiretrovirali

- Inibitori della proteasi (PI):***

Indinavir: l'AUC, la  $C_{\min}$  e la  $C_{\max}$  di indinavir erano diminuite del 38 %, del 27 % e del 22 % rispettivamente quando indinavir era somministrato con amprenavir. La rilevanza clinica di questi cambiamenti non è nota. L'AUC, la  $C_{\min}$  e la  $C_{\max}$  di amprenavir erano aumentate del 33 %, del 25 % e del 18 % rispettivamente. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi i medicinali quando indinavir è somministrato in associazione con amprenavir.

Saquinavir: l'AUC, la  $C_{\min}$  e la  $C_{\max}$  di saquinavir erano diminuite del 19 % e del 48 %, e aumentata del 21 % rispettivamente, quando saquinavir era somministrato con amprenavir. La rilevanza clinica di questi cambiamenti non è nota. L'AUC, la  $C_{\min}$  e la  $C_{\max}$  di amprenavir erano diminuite del 32 %, del 14 % e del 37 % rispettivamente. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi i medicinali quando saquinavir è somministrato in associazione con amprenavir.

Nelfinavir: l'AUC, la  $C_{\min}$  e la  $C_{\max}$  di nelfinavir erano aumentate del 15 %, del 14 % e del 12 % rispettivamente quando nelfinavir era somministrato con amprenavir. La  $C_{\max}$  di amprenavir era diminuita del 14 %, mentre l'AUC e la  $C_{\min}$  aumentavano del 9 % e del 189 % rispettivamente. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi i medicinali quando nelfinavir è somministrato in associazione con amprenavir (vedere anche efavirenz di seguito).

Ritonavir: l'AUC e la  $C_{\min}$  di amprenavir erano aumentate del 64% e del 508% rispettivamente e la  $C_{\max}$  diminuiva del 30% quando ritonavir (100 mg due volte al giorno) veniva somministrato assieme ad amprenavir capsule (600 mg due volte al giorno) confrontato con i valori ottenuti dopo dosi di 1200 mg due volte al giorno di amprenavir capsule. In studi clinici sono stati impiegati dosaggi di 600 mg di amprenavir due volte al giorno e di 100 mg di ritonavir due volte al giorno; tali studi hanno confermato la sicurezza d'impiego e l'efficacia di questo regime.

Agenerase soluzione orale e ritonavir soluzione orale non devono essere somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.3).

Lopinavir /ritonavir (Kaletra): in uno studio di farmacocinetica in aperto, non a digiuno, l'AUC, la  $C_{\max}$  e la  $C_{\min}$  di lopinavir risultavano diminuite del 38%, del 28% e del 52% rispettivamente quando amprenavir (750 mg due volte al giorno) era somministrato in associazione con Kaletra (lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg due volte al giorno). Nello stesso studio l'AUC, la  $C_{\max}$  e la  $C_{\min}$  di amprenavir

risultavano aumentate del 72%, del 12% e del 483% rispettivamente in confronto ai valori ottenuti utilizzando la dose standard di amprenavir (1200 mg due volte al giorno).

I valori plasmatici di  $C_{\min}$  di amprenavir ottenuti con amprenavir (600 mg due volte al giorno) associato a Kaletra (lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg due volte al giorno) sono circa il 40-50% più bassi rispetto a quando amprenavir (600 mg due volte al giorno) viene somministrato in associazione con ritonavir (100 mg due volte al giorno). L'aggiunta ulteriore di ritonavir al regime amprenavir più Kaletra aumenta i valori di  $C_{\min}$  di lopinavir ma non i valori di  $C_{\min}$  di amprenavir. Non possono essere fornite raccomandazioni circa la somministrazione concomitante di amprenavir e Kaletra ma si consiglia un accurato monitoraggio dal momento che la sicurezza e l'efficacia di tale associazione non sono conosciute.

- ***Analoghi nucleosidici inibitori della trascrittasi inversa (NRTI):***

Zidovudina: l'AUC e la  $C_{\max}$  della zidovudina erano aumentate del 31 % e del 40 % rispettivamente quando zidovudina era somministrata con amprenavir. L'AUC e la  $C_{\max}$  di amprenavir rimanevano inalterate. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di entrambi i medicinali quando la zidovudina viene somministrata in associazione con amprenavir.

Lamivudina: l'AUC e la  $C_{\max}$  della lamivudina e di amprenavir rispettivamente erano entrambe inalterate quando questi due medicinali venivano somministrati in concomitanza. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di entrambi i medicinali quando la lamivudina è somministrata in associazione con amprenavir.

Abacavir: l'AUC, la  $C_{\min}$  e la  $C_{\max}$  di abacavir rimanevano inalterate quando abacavir era somministrato con amprenavir. L'AUC, la  $C_{\min}$  e la  $C_{\max}$  di amprenavir erano aumentate del 29 %, del 27 % e del 47 % rispettivamente. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di entrambi i medicinali quando abacavir è somministrato in associazione con amprenavir.

Didanosina: non sono stati condotti studi di farmacocinetica di Agenerase in associazione con didanosina, tuttavia, a causa della sua componente antiacida si raccomanda che la didanosina e Agenerase vengano somministrati almeno ad un'ora di distanza (vedere Antiacidi di seguito).

- ***Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI):***

Efavirenz: efavirenz ha dimostrato di diminuire la  $C_{\max}$ , l'AUC e la  $C_{\min,ss}$  di amprenavir di circa il 40 % negli adulti. Quando amprenavir è assunto in associazione con ritonavir, l'effetto di efavirenz è controbilanciato dall'effetto di boosting di ritonavir. Pertanto se efavirenz viene somministrato in associazione con amprenavir (600 mg due volte al giorno) e ritonavir (100 mg due volte al giorno) non si rende necessario alcun aggiustamento della dose.

Inoltre se efavirenz viene somministrato in associazione con amprenavir e nelfinavir non è necessario alcun aggiustamento della posologia per nessuno dei sopracitati farmaci .

Non si raccomanda il trattamento di efavirenz in associazione con amprenavir e saquinavir in quanto potrebbe essere diminuita l'esposizione ad entrambi gli inibitori della proteasi.

Non può essere fornita alcuna raccomandazione della posologia per la somministrazione concomitante di amprenavir con altri inibitori della proteasi ed efavirenz nei bambini.

Nevirapina: l'effetto della nevirapina sugli altri inibitori della proteasi ed una limitata evidenza disponibile suggeriscono che la nevirapina può diminuire le concentrazioni sieriche di amprenavir.

Delavirdina: l'AUC, la  $C_{\max}$  e la  $C_{\min}$  della delavirdina erano diminuite del 61%, del 47% e del 88% rispettivamente quando delavirdina era somministrata con amprenavir. L'AUC, la  $C_{\max}$  e la  $C_{\min}$  di amprenavir erano aumentate del 130%, del 40% e del 125% rispettivamente.

Non può essere fornita alcuna raccomandazione sulla posologia per la somministrazione concomitante di amprenavir e delavirdina. Si consiglia cautela qualora tali medicinali vengano impiegati in

associazione poichè la delavirdina potrebbe essere meno efficace a causa delle concentrazioni plasmatiche diminuite e potenzialmente sub terapeutiche.

### **Antibiotici/antifungini**

**Rifabutina:** la somministrazione concomitante di amprenavir con la rifabutina, risulta in un incremento del 193 % della AUC della rifabutina e in un incremento degli eventi avversi ad essa correlati. L'incremento nelle concentrazioni plasmatiche della rifabutina è probabilmente dovuto all'inibizione da parte di amprenavir del metabolismo della rifabutina attraverso il CYP3A4.

Nel caso sia richiesto, dal punto di vista clinico, somministrare Agenerase insieme con rifabutina, si raccomanda la riduzione del dosaggio di quest'ultima di almeno la metà della dose raccomandata anche se non sono disponibili dati clinici.

**Clarithromicina:** l'AUC e la  $C_{\text{min}}$  della clarithromicina erano inalterate e la  $C_{\text{max}}$  diminuiva del 10 % quando la clarithromicina era somministrata con amprenavir. L' AUC, la  $C_{\text{min}}$  e la  $C_{\text{max}}$  di amprenavir erano aumentate del 18 %, del 39 % e del 15 % rispettivamente. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per entrambi i medicinali quando la clarithromicina è somministrata in associazione con amprenavir.

**Eritromicina:** non sono stati condotti studi con Agenerase in associazione con eritromicina, tuttavia i livelli plasmatici di entrambi i farmaci possono essere aumentati in caso di somministrazione concomitante.

**Ketoconazolo/ Itraconazolo:** l'AUC e la  $C_{\text{max}}$  del ketoconazolo erano aumentate del 44 % e del 19 % rispettivamente quando ketoconazolo era somministrato con amprenavir. L' AUC e la  $C_{\text{max}}$  di amprenavir erano aumentate del 31 % e diminuita del 16 % rispettivamente. Ci si aspetta che le concentrazioni di itraconazolo vengano aumentate nella stessa maniera di quelle del ketoconazolo. Non è necessario alcun aggiustamento della dose dei medicinali quando sia il ketoconazolo che l'itraconazolo vengono somministrati in associazione con amprenavir.

**Metronidazolo:** Agenerase soluzione orale è controindicato nei pazienti trattati con metronidazolo (vedere paragrafo 4.3).

### **Altre possibili interazioni**

Le altre sostanze sotto elencate che includono esempi di substrati, inibitori, o induttori del CYP3A4, possono determinare interazioni, quando usati in concomitanza con Agenerase. Il significato clinico di queste possibili interazioni è sconosciuto e non è stato studiato.

I pazienti devono pertanto essere monitorati per valutare un'eventuale tossicità associata a questi farmaci quando vengono usati in concomitanza con Agenerase.

**Alcool e inibitori del metabolismo alcolico:** Agenerase soluzione orale contiene glicole propilenico (550 mg/ml) che è principalmente metabolizzato attraverso la via dell'alcool deidrogenasi. Pertanto è controindicata la somministrazione concomitante con disulfiram o altri medicinali che riducono il metabolismo alcolico (ad esempio metronidazolo) o preparazioni contenenti alcool (ad esempio ritonavir soluzione orale) o glicole propilenico (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

**Antiacidi:** sulla base di dati ottenuti con altri inibitori della proteasi, è consigliabile che gli antiacidi non vengano somministrati contemporaneamente ad Agenerase, poichè il suo assorbimento può essere diminuito. Si raccomanda che la somministrazione di antiacidi ed Agenerase avvenga ad una distanza di tempo di almeno un'ora.

**Farmaci antiepilettici:** la somministrazione concomitante di agenti antiepilettici, noti come induttori enzimatici (fenitoina, fenobarbital, carbamazepina), con amprenavir può portare ad una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di amprenavir. Tali associazioni devono essere usate con cautela ed è raccomandato un controllo delle concentrazioni terapeutiche (vedere paragrafo 4.4).

Calcio antagonisti: amprenavir può portare ad un incremento delle concentrazioni sieriche dei calcio antagonisti come, amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina e verapamil, con il risultato di un possibile aumento dell'attività e tossicità di questi farmaci.

Farmaci usati nelle disfunzioni dell'erezione: sulla base di dati ottenuti con altri inibitori della proteasi, deve essere usata precauzione nel prescrivere inibitori del PDE5 (ad esempio sildenafil e vardenafil) in pazienti che ricevono Agenerase. La somministrazione concomitante di Agenerase può sostanzialmente incrementare le concentrazioni plasmatiche degli inibitori del PDE5 e gli eventi avversi ad essi associati inclusi ipotensione, alterazioni della visione e priapismo(vedere paragrafo 4.4).

Fluticasone propionato (interazione con ritonavir): in uno studio clinico della durata di sette giorni, effettuato su soggetti sani, dove ritonavir è stato somministrato in capsule da 100 mg 2 volte al giorno insieme a 50 µg di fluticasone propionato per via intranasale (4 volte al giorno), i livelli plasmatici di fluticasone propionato hanno subito un notevole incremento, mentre si è avuta una riduzione dei livelli di cortisolo endogeno di circa l'86% (intervallo di confidenza al 90%: 82 - 89%). E' possibile riscontrare maggiori effetti quando fluticasone propionato viene inalato. Quando ritonavir è stato associato al fluticasone propionato, somministrato per via inalatoria o intranasale, sono stati segnalati effetti sistemici da corticosteroide, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica; ciò potrebbe accadere anche con altri corticosteroidi metabolizzati attraverso la via P450 3A, ad esempio la budesonide. Di conseguenza, non è raccomandata la somministrazione concomitante di Agenerase con ritonavir e tali glucocorticoidi, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroide (vedere paragrafo 4.4). Si deve considerare una riduzione del dosaggio del glucocorticoide con un attento monitoraggio degli effetti locali e sistematici o la sostituzione del glucocorticoide con un altro che non sia un substrato del CYP3A4 (ad esempio: beclometasone). Inoltre, in caso di sospensione del glucocorticoide, la riduzione progressiva del dosaggio dovrà essere effettuata in un periodo di tempo più lungo. Gli effetti dell'elevata esposizione sistemica di fluticasone sui livelli plasmatici di ritonavir non sono ancora noti.

Inibitori della HMG-CoA reduttasi: è prevedibile che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi che sono altamente dipendenti per il metabolismo dal CYP3A4, come lovastatina e simvastatina, abbiano concentrazioni plasmatiche marcatamente aumentate quando somministrate in concomitanza con Agenerase. Poichè l'aumento delle concentrazioni degli inibitori della HMG-CoA reduttasi può causare miopia che include rabdomiolisi, non è raccomandata la associazione di questi medicinali con Agenerase. Atorvastatina è meno dipendente dal CYP3A4 per il metabolismo. Deve essere somministrata la dose più bassa possibile di atorvastatina qualora essa venga assunta con Agenerase. Il metabolismo della pravastatina e fluvastatina non dipende dal CYP3A4 e non si attendono interazioni con gli inibitori della proteasi. Se è necessario il trattamento con un inibitore della HMG-CoA reduttasi, si raccomanda l'impiego di pravastatina o fluvastatina.

Immunosoppressori: si raccomanda un frequente monitoraggio dei livelli delle concentrazioni terapeutiche degli immunosoppressori, fino alla stabilizzazione di questi, poichè le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina, rapamicina e tacrolimus possono essere aumentate quando co-somministrati con amprenavir (vedere paragrafo 4.4).

Midazolam: midazolam è ampiamente metabolizzato dal CYP3A4. La somministrazione concomitante con Agenerase insieme o senza ritonavir può causare un notevole aumento nella concentrazione di questa benzodiazepina. Nessuno studio di interazione farmacologica è stato eseguito per la somministrazione di Agenerase in concomitanza a benzodiazepine. Sulla base dei dati riguardanti altri inibitori di CYP3A4, ci si aspetta chele concentrazioni plasmatiche di midazolam siano significativamente più elevate rispetto a quando midazolam è somministrato per via orale. Pertanto Agenerase non deve essere somministrato in concomitanza a midazolam assunto per via orale (vedere paragrafo 4.3), mentre deve essere usata cautela nella somministrazione concomitante di Agenerase e midazolam assunto per via parenterale. I dati ottenuti dall'uso in concomitanza di midazolam per via

parenterale con altri inibitori della proteasi suggeriscono un possibile aumento di 3-4 volte dei livelli plasmatici di midazolam. La somministrazione di Agenerase con o senza ritonavir in concomitanza con midazolam per via parenterale deve essere effettuata in unità di terapia intensiva o in condizioni similari, che assicurino un accurato monitoraggio e una gestione clinica appropriata in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Devono essere considerati aggiustamenti di dosaggio per midazolam, specialmente se è somministrata più di una singola dose di midazolam.

*Metadone e derivati oppioidi:* la somministrazione concomitante di metadone con amprenavir è risultata in una diminuzione della  $C_{max}$  e della AUC dell'enantiomero attivo del metadone (R enantiomero) del 25% e del 13% rispettivamente, mentre la  $C_{max}$ , l'AUC e la  $C_{min}$  dell'enantiomero inattivo del metadone (S enantiomero) erano diminuite del 48%, del 40% e del 23% rispettivamente. Quando il metadone viene somministrato in concomitanza con amprenavir, i pazienti devono essere controllati per la sindrome di astinenza da oppiacei in particolare se viene somministrata anche una bassa dose di ritonavir.

In confronto ad un gruppo di controllo storico non appaiato, la somministrazione concomitante di metadone e amprenavir è risultata in una diminuzione, rispettivamente, del 30%, 27% e 25% dell'AUC, della  $C_{max}$  e della  $C_{min}$  sieriche dell'amprenavir. Attualmente non può essere fatta alcuna raccomandazione relativa alla modifica della dose di amprenavir quando quest'ultimo sia somministrato in concomitanza con il metadone a causa della bassa attendibilità relativa ai controlli storici non appaiati.

*Anticoagulanti orali:* si raccomanda un controllo ravvicinato dell'International Normalised Ratio nel caso in cui Agenerase venga somministrato insieme a warfarin o altri anticoagulanti orali, a causa di una possibile diminuzione o aumento del loro effetto antitrombotico (vedere paragrafo 4.4).

*Steroidi:* gli estrogeni e i progestinici possono interagire con amprenavir. Tuttavia i dati attualmente disponibili non sono sufficienti per stabilire la natura dell'interazione. La somministrazione concomitante di etinilestradiolo 0,035 mg più noretisterone 1 mg è risultata in una diminuzione dell'AUC e della  $C_{min}$  di amprenavir del 22% e del 20% rispettivamente, la  $C_{max}$  rimaneva inalterata. La  $C_{min}$  dell'etinilestradiolo era aumentata del 32%, mentre l'AUC e la  $C_{min}$  del noretisterone erano aumentate del 18% e del 45% rispettivamente. Pertanto sono raccomandati metodi contraccettivi alternativi per donne potenzialmente in grado di avere figli.

*Antidepressivi triciclici:* si raccomanda un attento controllo degli effetti terapeutici e delle reazioni avverse degli antidepressivi triciclici qualora questi (ad esempio desipramina e nortriptilina) vengano somministrati in concomitanza con Agenerase (vedere paragrafo 4.4).

*Paroxetina:* le concentrazioni plasmatiche della paroxetina possono diminuire in maniera significativa quando viene somministrata in concomitanza ad amprenavir e ritonavir. Il meccanismo di tale interazione rimane sconosciuto. Sulla base di un confronto storico, i parametri farmacocinetici di amprenavir non sono stati alterati dalla paroxetina. Pertanto, qualora paroxetina venga somministrata in concomitanza con Agenerase e ritonavir l'approccio raccomandato è di una titolazione della dose di paroxetina sulla base di una valutazione clinica della risposta all'antidepressivo. Inoltre, i pazienti in trattamento con un dosaggio stabile di paroxetina che iniziano il trattamento con Agenerase e ritonavir devono essere monitorati per la risposta all'antidepressivo.

*Altre sostanze:* le concentrazioni plasmatiche di altre sostanze possono essere aumentate da amprenavir. Queste includono sostanze come: clozapina, cimetidina, dapsone, e loratadina.

Alcune sostanze (ad esempio lidocaina, per via sistemica, e alofantrina) somministrate con Agenerase possono causare gravi reazioni avverse. Non è raccomandato l'uso concomitante (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

**Gravidanza:** non esistono dati adeguati sull'uso di amprenavir nelle donne in gravidanza. Studi negli animali hanno evidenziato tossicità a livello riproduttivo (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale

per l'uomo è sconosciuto. Agenerase soluzione orale non deve essere somministrato durante la gravidanza a causa del potenziale rischio di tossicità per il feto per il contenuto di glicole propilenico (vedere paragrafo 4.3).

**Allattamento:** metaboliti associati ad amprenavir sono stati trovati nel latte di ratto ma non è noto se amprenavir è escreto nel latte umano. Uno studio di riproduzione in ratte gravide trattate dal tempo dell'impianto uterino fino all'allattamento, ha mostrato una riduzione del peso corporeo della prole durante il periodo dell'allattamento. L'esposizione sistemica delle madri associata con questa osservazione, è stata simile all'esposizione nell'uomo osservata dopo la somministrazione della dose raccomandata. Lo sviluppo successivo della prole, inclusa la fertilità e la capacità riproduttiva, non è stato alterato dalla somministrazione di amprenavir alle madri.

Si raccomanda pertanto che le madri che vengono trattate con Agenerase non allattino al seno i loro bambini. Inoltre si raccomanda che le donne con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La tollerabilità di Agenerase è stata studiata negli adulti e nei bambini dai 4 anni di età, in studi clinici controllati, in associazione con diversi altri agenti antiretrovirali.

Gli eventi avversi associati con l'uso di Agenerase sono sintomi gastrointestinali, rash e parestesie orali/peri-orali. Molti effetti indesiderati associati con la terapia con Agenerase, erano di intensità da lieve a moderata, precoci nell'insorgenza, e raramente limitanti il trattamento. Per molti di questi eventi non è chiaro se essi siano collegati ad Agenerase, al concomitante trattamento usato nella gestione della malattia da HIV o dal processo di evoluzione della malattia.

Nei bambini il profilo di sicurezza è risultato simile a quello visto negli adulti.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per organo, apparato/sistema secondo MedDRA e per frequenza. Le categorie di frequenza adottate sono:

Molto comune	≥ di 1 su 10
Comune	≥ di 1 su 100 e < di 1 su 10
Non comune	≥ di 1 su 1000 e < di 1 su 100
Raro	≥ di 1 su 10.000 e < di 1 su 1000

Le categorie di frequenza per gli eventi elencati di seguito sono ricavate dagli studi clinici e dai dati successivi all'immissione in commercio.

La maggior parte degli eventi avversi riportati di seguito, provenivano da due studi clinici (PROAB3001, PROAB3006) comprendenti soggetti mai trattati in precedenza con PI che ricevevano 1200 mg di Agenerase due volte al giorno. Venivano inclusi sia gli eventi (di grado 2-4) che erano stati riportati dall'investigatore come attribuibili al farmaco in studio e si verificavano nel > 1% dei pazienti sia le anomalie di laboratorio di grado 3-4 emergenti durante il trattamento. Da notare che le incidenze di background osservate nei gruppi di confronto non sono state prese in considerazione.

#### Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Molto comune	ipercolesterolemia
Comune:	trigliceridi elevati, amilasi elevate, ridistribuzione anomala del grasso, anoressia
Non comune:	iperglycemia

Trigliceridi elevati, amilasi elevate e iperglicemia (grado 3-4) sono stati principalmente riportati nei pazienti con valori basali anomali.

Aumenti nei valori di colesterolo sono stati di intensità di grado 3-4.

La terapia antiretrovirale di associazione è stata associata alla ridistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia) nei pazienti HIV, inclusi la perdita di grasso sottocutaneo periferico e facciale, l'aumento del grasso addominale e viscerale, l'ipertrofia mammaria e l'accumulo di grasso dorsocervicale (gobba di bufalo).

Sintomi di una anormale ridistribuzione del grasso erano infrequenti con amprenavir nello studio PROAB3001. Solo un caso (gobba di bufalo) è stato riportato su 113 (<1 %) soggetti mai trattati con farmaci antiretrovirali che ricevevano amprenavir in associazione con lamivudina/zidovudina per una durata media di 36 settimane. Nello studio PROAB3006, sono stati riportati sette casi (3 %) su 245 soggetti che assumevano già inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) trattati con amprenavir e in 27 (11 %) su 241 soggetti trattati con indinavir, in associazione con vari NRTI per una durata media di 56 settimane ( $p < 0.001$ ).

La terapia antiretrovirale di associazione è stata associata ad anomalie metaboliche come ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, insulino resistenza, iperglicemia e iperlattatemia (vedere paragrafo 4.4).

#### Disturbi psichiatrici

Comune: disturbi dell'umore, disturbi depressivi

#### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Comune: parestesie orali/periorali, tremori, disturbi del sonno

#### Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea, nausea, flatulenza, vomito

Comune: dolori e disturbi addominali, sintomi dispeptici, fuci di diminuita consistenza

#### Patologie epatobiliari

Comune: transaminasi elevate

Non comune: iperbilirubinemia

Transaminasi elevate e iperbilirubinemia (grado 3-4) erano riportate soprattutto in pazienti con valori anomali pre-trattamento. Quasi tutti i soggetti con valori anomali nei test di funzionalità epatica risultavano co-infettati da Virus dell'epatite B o C.

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: rash

Non comune: angioedema

Raro: sindrome di Stevens Johnson

I rash, generalmente di entità da lieve a moderata, consistenti in eruzioni cutanee eritematoso-maculopapulari con o senza prurito, comparivano durante la seconda settimana di trattamento e di solito si risolvevano spontaneamente entro due settimane, senza sospendere il trattamento con amprenavir. Una più alta incidenza di rash è stata riportata in pazienti trattati con amprenavir in

associazione con efavirenz. In pazienti trattati con amprenavir si sono anche verificate reazioni cutanee gravi o pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.4).

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Sono stati riportati aumento di CPK, mialgia, miosite e raramente rabdomiolisi con inibitori della proteasi soprattutto in associazione con analoghi nucleosidici.

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: affaticamento

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali (vedere paragrafo 4.4).

L'esperienza limitata con Agenerase soluzione orale, indica un profilo di tollerabilità simile a quello delle capsule.

Nei pazienti già trattati in precedenza con PI che ricevevano Agenerase capsule 600 mg due volte al giorno e una bassa dose di ritonavir, 100 mg due volte al giorno, la natura e la frequenza degli eventi avversi (grado 2-4) e le anomalie di laboratorio di grado 3-4 risultavano simili a quelle osservate con Agenerase da solo ad eccezione di elevati livelli di trigliceridi e di elevati livelli di CPK che erano molto comuni nei pazienti che ricevevano Agenerase e una bassa dose di ritonavir.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Esistono casi limitati di sovradosaggio con Agenerase. Se il sovradosaggio avviene il paziente deve essere monitorato per l'evidenza di eventuali segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8) e un trattamento standard di supporto deve essere fornito, secondo necessità. Agenerase soluzione orale contiene una grande quantità di glicole propilenico (vedere paragrafo 4.4). In caso di sovradosaggio si raccomanda un controllo e una gestione delle anomalie acido-base. Il glicole propilenico può essere rimosso per emodialisi. Tuttavia, poiché amprenavir è largamente legato alle proteine è improbabile che la dialisi possa rivelarsi utile nel ridurre i livelli ematici di amprenavir.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitore della proteasi, codice ATC: J05A E05

#### Meccanismo d'azione

Amprenavir è un inibitore competitivo della proteasi dell'HIV-1. Amprenavir si lega al sito attivo della proteasi dell'HIV-1 e in questo modo impedisce la formazione dei precursori poliproteici virali determinando la formazione di particelle virali immature non infettive.

L'attività antivirale *in vitro* osservata con fosamprenavir è dovuta a quantità di amprenavir presenti in tracce.

#### Attività antivirale *in vitro*

L'attività antivirale *in vitro* di amprenavir è stata valutata nei confronti dell'HIV-1 IIIB sia nelle linee

cellulari linfoblastiche sviluppanti infezione acuta e cronica (MT-4, CEM-CCRF, H9) sia nei linfociti del sangue periferico. La concentrazione inibitoria del 50% di amprenavir ( $IC_{50}$ ) era compresa in un intervallo tra 0,012 e 0,08  $\mu$ M nelle cellule con infezione acuta ed era di 0,41  $\mu$ M nelle cellule con infezione cronica (1 $\mu$ M = 0,50  $\mu$ g/ml). Non è stata definita la relazione tra l'attività contro l'HIV-1 *in vitro* di amprenavir e l'inibizione della replicazione dell'HIV-1 nell'uomo.

## **Resistenza**

### **In vitro**

Durante gli esperimenti di passaggio seriale *in vitro* sono stati selezionati ceppi di HIV-1 caratterizzati da una diminuita sensibilità ad amprenavir. La ridotta sensibilità ad amprenavir è stata associata ai virus che avevano sviluppato le mutazioni I50V o I84V o V32I+I47V o I54M.

### **In vivo**

a) pazienti *naïve* alla terapia antiretrovirale (ART) o *naïve* ai PI

(Nota: Agenerase non è autorizzato nei pazienti *naïve* alla ART o *naïve* ai PI).

Nel programma di sviluppo di amprenavir/fosamprenavir sono stati valutati vari regimi con o senza la co-somministrazione di ritonavir. L'analisi dei campioni dei fallimenti virologici per tutti questi regimi ha definito quattro principali meccanismi di resistenza: V32I+I47V, I50V, I54L/M e I84V. Ulteriori mutazioni osservate che possono contribuire alla resistenza sono state: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V e I93L.

Quando i pazienti *naïve* alla ART sono stati trattati con dosaggi attualmente autorizzati di fosamprenavir/ritonavir, come per altri regimi di PI potenziati con ritonavir, le mutazioni descritte non sono state osservate frequentemente. Nello studio ESS100732 sedici pazienti su 434 soggetti *naïve* alla ART, trattati con fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg due volte al giorno, sono andati incontro a fallimento viologico entro la 48° settimana con 14 isolati genotipizzati. Tre dei 14 isolati avevano mutazioni per la resistenza alla proteasi. Una sola mutazione di resistenza è stata osservata in ciascuno dei tre isolati: K20K/R, I54I/L e I93I/L rispettivamente.

L'analisi genotipica degli isolati di 13 pazienti pediatrici su 14 che mostravano fallimento viologico tra 59 pazienti arruolati *naïve* ai PI, ha dimostrato meccanismi di resistenza simili a quelli osservati negli adulti.

b) Pazienti già trattati con PI

### **Amprenavir**

Negli studi in pazienti già trattati con PI, nello studio PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg due volte al giorno nel sub studio A e B rispettivamente con 80 e 37 pazienti), nei pazienti con fallimento viologico sono emerse le seguenti mutazioni: 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 e I93L/M.

### **Fosamprenavir**

Negli studi in pazienti già trattati con PI, nello studio APV30003 e la sua estensione, APV30005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg due volte al giorno: n=107), nei pazienti che hanno dimostrato il fallimento viologico sono emerse le seguenti mutazioni a 96 settimane: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S/A71I/T/V, G73/S, V82A, I84V e L90M.

Negli studi pediatrici APV20003 e APV29005, 67 pazienti già trattati con PI sono stati trattati con

fosamprenavir/ritonavir e su 22 isolati genotipizzati per fallimento viologico, nove pazienti sono stati identificati con mutazioni della proteasi emergenti con il trattamento. I profili delle mutazioni erano simili a quelli descritti nel caso di pazienti adulti già trattati con PI trattati con fosamprenavir / ritonavir.

#### **Analisi basata sul test di resistenza genotipica**

Il sistema di interpretazione del genotipo può essere usato per valutare l'attività di amprenavir / ritonavir o fosamprenavir / ritonavir nei soggetti con isolati resistenti ai PI. L'attuale algoritmo ANRS AC-11 per fosamprenavir / ritonavir (luglio 2006) definisce la resistenza come la presenza delle mutazioni V32I+I47A/V o I50V o almeno di quattro mutazioni tra le seguenti: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V e L90M ed è associata con un'aumentata resistenza fenotipica a fosamprenavir più ritonavir così come ad una ridotta probabilità di risposta viologica (resistenza). Le conclusioni circa la rilevanza di particolari mutazioni o di un *pattern* di mutazioni sono soggette a cambiamento in funzione dell'aggiunta di nuovi dati e si raccomanda di consultare sempre gli attuali sistemi di interpretazione nell'analizzare i risultati del test di resistenza.

#### **Analisi basata sul test di resistenza fenotipica**

Il sistema di interpretazione del fenotipo, clinicamente convalidato, può essere usato, in associazione con i dati genotipici, per valutare l'attività di amprenavir / ritonavir o fosamprenavir / ritonavir nei soggetti con isolati resistenti ai PI. Aziende che producono test diagnostici di resistenza hanno sviluppato cut-off fenotipici clinici per FPV/RTV che possono essere usati per interpretare i risultati dei test di resistenza.

#### **Resistenza crociata**

Durante gli esperimenti di passaggio seriale *in vitro* sono stati selezionati ceppi di HIV-1 caratterizzati da una diminuita sensibilità ad amprenavir. La ridotta sensibilità ad amprenavir è stata associata ai virus che avevano sviluppato le mutazioni I50V o I84V o V32I+I47V o I54M. Ciascuno di questi quattro *pattern* genetici associati con ridotta sensibilità ad amprenavir produce alcune resistenze crociate a ritonavir, ma viene generalmente mantenuta la sensibilità ad indinavir, nelfinavir e saquinavir. Al momento ci sono dati sulla resistenza crociata tra amprenavir e altri inibitori della proteasi per tutti i 4 *pathway* di resistenza al fosamprenavir, sia singolarmente sia in associazione con altre mutazioni.. Sulla base dei dati provenienti da venticinque pazienti *naïve* agli antiretrovirali in fallimento con un regime contenente fosamprenavir (uno dei quali ha mostrato una resistenza basale a lopinavir ed a saquinavir e un altro a tipranavir) i *pathway* di resistenza associati ad amprenavir producono resistenza crociata limitata ad atazanavir/ritonavir (tre dei 25 isolati), darunavir/ritonavir (quattro dei 25 isolati), indinavir/ritonavir (uno dei 25 isolati), lopinavir/ritonavir (tre dei 24 isolati), saquinavir (tre dei 24 isolati) e tipranavir/ritonavir (quattro dei 24 isolati).. Al contrario amprenavir mantiene l'attività nei confronti di alcuni isolati con resistenza ad alti PI e questa attività mantenuta potrebbe dipendere dal numero e dal tipo di mutazioni per la resistenza alla proteasi presenti negli isolati.

Il numero di mutazioni chiave che generano resistenza ai PI aumenta marcatamente se un regime terapeutico contenente un PI che fallisce, continua più a lungo. Si raccomanda un'interruzione precoce delle terapie sub ottimali in maniera da evitare l'accumulo di mutazioni multiple che possono essere dannose per l'esito di una successiva terapia di salvataggio.

E' improbabile una resistenza crociata tra amprenavir e inibitori della trascrittasi inversa poichè i bersagli enzimatici sono differenti.

Non si raccomanda l'uso di Agenerase in monoterapia a causa della rapida emergenza di virus resistenti.

### ***Esperienza clinica***

Pazienti già trattati con PI, in trattamento con Agenerase capsule con *booster*.

La prova dell'efficacia di Agenerase in associazione con ritonavir 100 mg due volte al giorno è basata sullo studio PRO30017, uno studio randomizzato, in aperto, nel quale pazienti adulti già trattati con PI, che erano andati incontro ad un fallimento virologico (carica virale  $\geq$  1000 copie/ml), sono stati trattati o con Agenerase (600 mg due volte al giorno) in associazione con ritonavir (100 mg due volte al giorno) e con analoghi nucleosidici (NRTI) o con uno standard di terapia (SOC) con PI, trattati in prevalenza con una bassa dose di RTV come *booster*.

Centesessantatre (163) pazienti con virus sensibile ad Agenerase, ad almeno un altro PI e almeno un NRTI, sono stati inclusi nel sottostudio A del PRO30017. L'analisi primaria ha valutato la non inferiorità di APV/r verso il gruppo trattato con uno standard di terapia (SOC) con PI, per quanto riguarda la variazione media ponderata in relazione al tempo, della carica virale plasmatica (HIV-1 RNA) rispetto ai valori basali (AAUCMB) alla settimana 16 usando un margine di non inferiorità di 0,4 log<sub>10</sub> copie/ml.

## Risultati alla settimana 16

	<b>Amprenavir / ritonavir (n = 80)</b>	<b>SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV(20%)</b>	<b>Differenza di trattamento</b>
<i>Caratteristiche dei valori basali</i>			
Mediana HIV-1 RNA ( $\log_{10}$ copie/ml) (range)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Mediana CD4 (cellule/ml) (range)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Numero di PI assunto in precedenza[n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
$\geq 3$	35 (44)	29 (35)	
Mediana del numero di mutazioni primarie con PI <sup>1</sup>	1,0 (range 0-2)	1,0 (range 0-2)	
Numero di NRTI assunto in precedenza [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
$\geq 4$			
<i>Risultati<sup>a</sup></i>			
Media plasmatica dell'AAUCMB HIV-1 RNA ( $\log_{10}$ copie/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 <sup>b</sup> (-0,250; 0,335) <sup>c</sup>
HIV-1 RNA plasmatico inferiore a 400 copie/ml (%)	66	70	6 (-21, 9) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Popolazione Intent To Treat (Esposta) : Analisi osservata

<sup>b</sup> Differenza media stratificata

<sup>c</sup> Intervallo di confidenza del 95%

<sup>1</sup> Mutazioni primarie definite come da IAS USA al momento dell'analisi originale, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

## Bambini pesantemente pre-trattati, con Agenerase senza booster

L'evidenza dell'efficacia di Agenerase, senza *booster*, è basata su due studi clinici non controllati che hanno coinvolto 288 bambini con infezione da HIV di età compresa fra 2 e 18 anni, 152 dei quali erano stati già trattati con PI. Gli studi hanno valutato Agenerase soluzione orale e capsule alle dosi di 15 mg/kg tre volte al giorno, 20 mg/kg tre volte al giorno, 20 mg/kg due volte al giorno e 22,5 mg/kg due volte al giorno, sebbene la maggioranza abbia ricevuto 20 mg/kg due volte al giorno. I pazienti di almeno 13 anni e con un peso di almeno 50 kg hanno ricevuto 1200 mg di Agenerase due volte al giorno. Non è stata somministrata in concomitanza una bassa dose di ritonavir e la maggioranza dei soggetti già trattati con PI erano stati in precedenza esposti ad almeno uno (78 %) o due (42 %) degli NRTI somministrati in concomitanza con Agenerase. Alla settimana 48, circa il 25% dei pazienti arruolati ha riportato carica virale HIV-1 RNA plasmatica < 10.000 copie/ml e il 9 % < 400 copie/ml con una variazione media rispetto al basale espressa in cellule CD4+ di 26 cellule/mm<sup>3</sup>(n=74).

Sulla base di questi dati, deve essere attentamente considerato il beneficio atteso di Agenerase senza booster quando si ottimizza la terapia per i bambini già trattati con PI.

Non vi sono dati sull'efficacia di Agenerase con *booster* nei bambini.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** dopo somministrazione orale amprenavir viene ampiamente e rapidamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è sconosciuta a causa della mancanza di una adeguata formulazione endovenosa per l'uso nell'uomo. Circa il 90% di una dose di amprenavir radiomarcata, somministrata per via orale, è stata riscontrata nelle urine e nelle feci soprattutto come metaboliti di amprenavir. In seguito alla somministrazione orale, il tempo per raggiungere la massima concentrazione sierica ( $t_{max}$ ) di amprenavir è compreso fra 1-2 ore per le capsule e approssimativamente da 0,5 ad 1 ora per la soluzione orale. Un secondo picco si osserva dopo 10-12 ore e potrebbe rappresentare o un assorbimento rallentato o un circolo enteroepatico.

Alla dose terapeutica (1200 mg due volte al giorno) la concentrazione massima media  $C_{max,ss}$  di amprenavir capsule allo stato stazionario è 5,36 µg/ml (0,92-9,81) e la concentrazione minima allo stato stazionario ( $C_{min,ss}$ ) è 0,28 µg/ml (0,12-0,51). L'AUC media lungo un intervallo di somministrazione di 12 ore, è 18,46 µg·h/ml (3,02-32,95). Le capsule da 50 mg e 150 mg hanno mostrato essere bioequivalenti. La biodisponibilità della soluzione orale, a dosi equivalenti, è più bassa rispetto alle capsule con una AUC e una  $C_{max}$  più bassa rispettivamente di circa il 14 % e il 19 % (vedere paragrafo 4.2).

Mentre la somministrazione di amprenavir con il cibo risulta in una riduzione dell'AUC del 25 %, il cibo non ha effetto sulla concentrazione di amprenavir 12 ore dopo il dosaggio ( $C_{12}$ ).

Pertanto, anche se il cibo ha effetto sulla quantità e sul tasso di assorbimento, la concentrazione minima allo stato stazionario ( $C_{min,ss}$ ) non viene influenzata dall'assunzione di cibo.

**Distribuzione:** il volume apparente di distribuzione è approssimativamente 430 litri (6 l/kg considerando un peso corporeo di 70 kg), che suggerisce un grande volume di distribuzione con un trasferimento di amprenavir dalla circolazione sistemica ai tessuti. La concentrazione di amprenavir nel fluido cerebrospinale è inferiore all'1 % della concentrazione plasmatica.

In studi *in vitro* Amprenavir è per il 90 % circa legato alle proteine. Amprenavir è soprattutto legato alla glicoproteina alfa-1 acida (AAG) ma anche all'albumina. Le concentrazioni di AAG hanno dimostrato una diminuzione durante il corso della terapia antiretrovirale. Tale cambiamento diminuisce la concentrazione totale del farmaco nel plasma; comunque la quantità di amprenavir non legata, ovvero la parte farmacologicamente attiva, è probabile che rimanga immutata. Mentre le concentrazioni assolute del farmaco non legato rimangono costanti, la percentuale di farmaco non legato oscillerà direttamente con le concentrazioni totali allo stato stazionario dalla  $C_{max,ss}$  alla  $C_{min,ss}$  durante l'intervallo fra le dosi. Questo comporterà un'oscillazione del volume apparente di distribuzione del farmaco totale, ma il volume di distribuzione del farmaco non legato non cambia.

Non si osservano interazioni clinicamente significative dovute a spostamenti di legame che coinvolgano i farmaci per la maggior parte legati ad AAG. Pertanto interazioni con amprenavir, dovute ad uno spostamento di legame con le proteine, sono altamente improbabili.

**Metabolismo:** Amprenavir è per la maggior parte metabolizzato dal fegato, meno del 3 % viene escreto immodificato nelle urine. La via principale del metabolismo è quella del citocromo P450 enzima CYP3A4. Amprenavir è insieme substrato e inibitore del CYP3A4. Pertanto farmaci che risultano essere induttori, inibitori o substrati del CYP3A4, devono essere usati con precauzione se somministrati in concomitanza con Agenerase (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

**Eliminazione:** l'emivita plasmatica di amprenavir è compresa in un intervallo tra 7,1 e 10,6 ore. A seguito di una somministrazione orale multipla di amprenavir (1200 mg due volte al giorno) non si osserva un significativo accumulo di principio attivo. La via primaria di eliminazione di amprenavir avviene attraverso il metabolismo epatico, meno del 3 % viene escreto immodificato nelle urine. Il farmaco immodificato e i suoi metaboliti a seguito di somministrazione orale, sono eliminati per circa

il 14 % con le urine e per il 75 % con le feci.

#### **Speciali categorie di pazienti :**

**Bambini:** la farmacocinetica di amprenavir nei bambini (di 4 anni di età e oltre) è simile a quella degli adulti. Dosi di 20 mg/kg due volte al giorno e 15 mg/kg tre volte al giorno di Agenerase capsule, danno una esposizione giornaliera di amprenavir simile a quella ottenuta nell'adulto con 1200 mg due volte al giorno negli adulti. Amprenavir come soluzione orale, è meno biodisponibile del 14 % rispetto alle capsule, pertanto Agenerase capsule e Agenerase soluzione orale non sono intercambiabili su una base milligrammo per milligrammo.

**Anziani:** la farmacocinetica di amprenavir non è stata studiata in soggetti di età superiore ai 65 anni.

**Insufficienza renale:** i pazienti con insufficienza renale non sono stati studiati specificatamente. Meno del 3 % della dose terapeutica di amprenavir viene escreta immodificata nelle urine. L'impatto dell'insufficienza renale sulla eliminazione di amprenavir dovrebbe essere minimo perciò non viene considerato necessario alcun aggiustamento iniziale del dosaggio.

**Insufficienza epatica:** le farmacocinetica di amprenavir è significativamente alterata in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave. L'AUC aumenta di quasi tre volte nei pazienti con moderata insufficienza epatica, e di quattro volte in quelli con grave insufficienza epatica. Anche la clearance diminuisce in modo corrispondente all'AUC. Agenerase soluzione orale non deve essere somministrato a pazienti con compromissione o insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi di cancerogenesi a lungo termine con amprenavir nei topi e nei ratti, si sono osservati adenomi epatocellulari benigni nei maschi a livelli di dosaggio equivalenti a 2 volte (topo) o 3,8 volte (ratto) quelli nell'uomo dopo somministrazione di 1200 mg di amprenavir da solo due volte al giorno. Focolai di alterazione epatocellulare sono stati osservati nel topo maschio ai dosaggi corrispondenti ad una esposizione pari, come minimo, a 2 volte quella terapeutica nell'uomo.

Una più alta incidenza di carcinoma epatocellulare è stata riscontrata nei topi maschi di tutti i gruppi trattati con amprenavir. Tuttavia, questo aumento non differiva in maniera statisticamente significativa dai topi maschi di controllo attraverso test appropriati. Il meccanismo di sviluppo dell'adenoma e del carcinoma epatocellulare trovato in questi studi non è stato spiegato e non è chiaro per l'uomo il significato degli effetti osservati. Tuttavia, dai dati di esposizione nell'uomo, sia dagli studi clinici sia dall'uso sul mercato, esiste scarsa evidenza che suggerisca, per queste osservazioni, una effettiva rilevanza a livello clinico.

Amprenavir non è risultato essere mutagено o genotossico in una serie di test di tossicità genetica sia *in vitro* che *in vivo* che includono la reversione del tasso di mutazione batterica (Test di Ames), il linfoma di topo, il micronucleo nel ratto e le aberrazioni cromosomiche nei linfociti periferici umani.

In studi di tossicologia sugli animali adulti, le osservazioni clinicamente rilevanti erano soprattutto ristrette a disturbi del fegato e dell'apparato gastrointestinale.

La tossicità epatica è stata evidenziata da un aumento degli enzimi epatici, in un aumento di peso del fegato stesso e in alterazioni microscopiche che includono necrosi epatocitaria. Questa tossicità epatica può essere controllata e valutata nella prassi clinica mediante dosaggio delle AST, ALT e della fosfatasi alcalina. Tuttavia, non è stata segnalata una significativa tossicità epatica nei pazienti trattati negli studi clinici, sia durante la somministrazione di Agenerase, che dopo la sua interruzione.

Amprenavir non ha effetto sulla fertilità.

Negli studi animali non è stata riscontrata tossicità locale e possibile sensibilizzazione ma sono stati identificati lievi effetti irritativi nell'occhio del coniglio.

Studi di tossicità in animali giovani trattati dal quarto giorno di età, hanno evidenziato un'elevata mortalità sia negli animali di controllo che in quelli trattati con amprenavir. Questi risultati implicano il fatto che gli animali neonati essendo privi di un sistema metabolico completamente sviluppato, non sono capaci di eliminare amprenavir o alcune componenti pericolose della formulazione (ad esempio glicole propilenico, PEG 400). Tuttavia non può essere esclusa la possibilità di una reazione anafilattica correlata al PEG 400. Negli studi clinici non è stata ancora stabilita la tollerabilità e l'efficacia di amprenavir in bambini di età inferiore ai 4 anni.

Nelle femmine gravide di topo, coniglio e ratto non vi erano particolari effetti sullo sviluppo embrionale. Tuttavia alle esposizioni plasmatiche sistemiche significativamente al di sotto (coniglio) o significativamente non più alte (ratto) dell'esposizione umana attesa durante la dose terapeutica, è stata riscontrata una quantità di minori cambiamenti che includevano allungamento del timo e piccole modifiche dell'apparato scheletrico, indicando un ritardo nello sviluppo. Un aumento dose-dipendente del peso della placenta è stato riscontrato nel coniglio e nel ratto che può indicare effetti sulla funzionalità della placenta. Si raccomanda pertanto che le donne, potenzialmente in grado di avere figli, che assumano Agenerase, praticino un'efficace contraccezione (ad es. metodi meccanici).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Glicole propilenico,  
macrogol 400 (PEG 400),  
d-alfa tocoferil polietilenglicole 1000 succinato,  
potassio acesulfame,  
saccarina sodica,  
sodio cloruro,  
aroma artificiale d'uva,  
aroma naturale di menta,  
mentolo,  
acido citrico anidro,  
sodio citrato biidrato,  
acqua depurata.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C

Scartare la soluzione orale 15 giorni dopo la prima apertura del flacone.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone bianco di polietilene ad alta densità contenente 240 ml di soluzione orale. La confezione è dotata di bicchiere dosatore da 20 ml.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il prodotto non utilizzato deve essere smaltito in conformità ai requisiti di legge locali.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/148/004

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 20 Ottobre 2000  
Data dell'ultimo rinnovo: 17 novembre 2005

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): <http://www.emea.europa.eu/>.

**ALLEGATO II**

- A TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI  
DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Medicinale non più autorizzato

**A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Capsule molli

- Glaxo Operations UK Limited, in commercio Glaxo Wellcome Operations  
Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Regno Unito  
Autorizzazione alla produzione rilasciata il 30 giugno 1995 dalla Medicines Control Agency,  
Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, Regno Unito.

Soluzione orale

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

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**• CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

**• CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente

**ALLEGATO III**

**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

# Medicinale non più «u-

## A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO  
FOGLIO ETICHETTA del FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Agenerase 50 mg capsule molli  
Amprenavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 50 mg di amprenavir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Questo prodotto contiene glicerolo, sorbitolo E420 e glicole propilenico.  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

480 capsule molli

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso**

**6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI  
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

Tenere il contenitore ben chiuso

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

I medicinali non utilizzati o il materiale di scarto deve essere smaltito in accordo con la normativa locale vigente

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/148/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO  
FOGLIO ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Agenerase 150 mg capsule molli  
Amprenavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 150 mg di amprenavir

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Questo prodotto contiene glicerolo, sorbitolo E 420 e glicole propilenico.  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

240 capsule molli

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale

**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso**

**6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI  
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

Tenere il contenitore ben chiuso

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

I medicinali non utilizzati o il materiale di scarto deve essere smaltito in accordo con la normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/148/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Agenerase 150 mg capsule molli  
Amprenavir

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 150 mg di amprenavir.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Questo prodotto contiene glicerolo, sorbitolo E420 e glicole propilenico.  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

La confezione contiene:  
due flaconi contenenti ciascuno 240 capsule molli

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
**Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso**

### **6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

Tenere il contenitore ben chiuso

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMAUTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

I medicinali non utilizzati o il materiale di scarto deve essere smaltito in accordo con la normativa locale vigente

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/148/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Agenerase 15 mg/ml soluzione orale  
Amprenavir

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

amprenavir 15 mg/ml

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Questo prodotto contiene glicole propilenico, potassio e sodio  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Contenuto del flacone:  
240 ml di soluzione orale contenenti 15 mg/ml di amprenavir

La confezione è dotata di bicchiere dosatore da 20 ml

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

### **6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

Scartare la soluzione orale 15 giorni dopo la prima apertura del flacone.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

I medicinali non utilizzati o il materiale di scarto deve essere smaltito in accordo con la normativa locale vigente

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/148/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

## **INFORMAZIONI DA APPORRESUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Agenerase 15 mg/ml soluzione orale  
Amprenavir

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

amprenavir 15 mg/ml

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Questo prodotto contiene glicole propilenico, potassio e sodio  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Contenuto del flacone:  
240 ml di soluzione orale contenenti 15 mg/ml di amprenavir

La confezione è dotata di bicchiere dosatore da 20 ml

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

### **6 AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

Scartare la soluzione orale 15 giorni dopo la prima apertura del flacone.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

I medicinali non utilizzati o il materiale di scarto deve essere smaltito in accordo con la normativa locale vigente

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/00/148/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

## **FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE**

### **Agenerase 50 mg capsule molli Amprenavir**

**Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

- 1) Che cosa è Agenerase e a che cosa serve
- 2) Prima di prendere Agenerase
- 3) Come prendere Agenerase
- 4) Possibili effetti indesiderati
- 5) Come conservare Agenerase
- 6) Altre informazioni

### **1. CHE COSA E' AGENERASE E A CHE COSA SERVE**

Agenerase appartiene al gruppo dei farmaci antivirali chiamati inibitori della proteasi. Questi medicinali sono usati per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

Agenerase è impiegato nei pazienti adulti e nei bambini di età superiore ai 4 anni con infezione da HIV-1, già trattati con inibitori della proteasi. Agenerase è prescritto per l'uso in associazione con altri farmaci antiretrovirali. Il medico normalmente le indicherà che Agenerase capsule deve essere preso con basse dosi di ritonavir per potenziare la sua efficacia. La scelta di Agenerase si baserà su qualsiasi test di resistenza che il medico possa avere condotto e dalla sua storia terapeutica.

Il beneficio di amprenavir potenziato con ritonavir non è stato dimostrato nei pazienti mai trattati con PI.

### **2. PRIMA DI PRENDERE AGENERASE**

#### **Non prenda Agenerase**

- se è allergico (ipersensibile) ad amprenavir o a qualsiasi degli eccipienti di Agenerase.
- se ha una grave malattia del fegato (vedere 'Faccia attenzione con Agenerase soprattutto')
- se al momento sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali:
  - astemizolo o terfenadina (comunemente usati per trattare i sintomi dell'allergia – tali medicinali possono essere disponibili senza prescrizione medica)
  - pimozide (usato nel trattamento della schizofrenia)
  - cisapride (usato per trattare alcuni disturbi dello stomaco)
  - derivati dell'ergotamina (usati nel trattamento del mal di testa)
  - rifampicina (usato nel trattamento della tubercolosi)
  - amiodarone, chinidina (usati per le alterazioni del battito cardiaco anormale)

- flecainide e propafenone (medicinali per il cuore)
  - triazolam e midazolam somministrato per via orale (assunto per bocca), usato per favorire il sonno e/o alleviare l'ansia
  - bepridil (usato nel trattamento dell'ipertensione)
- se al momento sta assumendo prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) poiché ciò può interrompere la corretta attività di Agenerase (vedere 'Assunzione di Agenerase con altri medicinali').

*Informi il medico se presenta una di queste condizioni elencate o se sta assumendo uno dei medicinali riportati sopra.*

#### **Faccia particolare attenzione con Agenerase**

E' necessario prendere Agenerase ogni giorno. Questo medicinale aiuta a controllare la sua condizione patologica ma non cura l'infezione da HIV. Lei può continuare a sviluppare altre infezioni e altre malattie associate con la patologia dell'HIV. Lei deve comunque consultare regolarmente il medico. Non smetta di prendere il farmaco prima di aver consultato il medico.

Se il medico le ha ordinato di assumere Agenerase capsule insieme con basse dosi di ritonavir, usato per potenziare l'attività di Agenerase, allora si assicuri di leggere attentamente il foglio illustrativo di ritonavir prima di iniziare la terapia.

Al momento c'è una conoscenza limitata sull'uso di Agenerase in bambini di età inferiore ai quattro anni. C'è inoltre una scarsa informazione per raccomandare l'uso di Agenerase capsule potenziato con ritonavir nei bambini dai 4 ai 12 anni di età o in qualsiasi paziente con peso corporeo inferiore ai 50 kilogrammi.

Agenerase può interagire con altri medicinali che sta prendendo e per questo è importante leggere il prossimo paragrafo "Assunzione di Agenerase con altri medicinali" prima di prendere questo medicinale.

*Informi il medico riguardo ad ogni condizione patologica che ha o che ha avuto.*

- Parlari con il medico se ha una storia di malattia del fegato. I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con agenti antiretrovirali hanno un maggior rischio di eventi avversi a livello del fegato gravi e che possono provocare la morte e possono avere bisogno di esami del sangue per il controllo della funzionalità del fegato.
- L'uso di Agenerase insieme con ritonavir non è stato studiato nei pazienti con malattia del fegato. Se la sua malattia del fegato è grave lei non deve usare questa associazione.
- Agenerase capsule (senza l'effetto potenziante di ritonavir) è stato studiato nei pazienti con insufficienza del fegato. Se lei soffre di malattia del fegato e il medico decide di usare Agenerase capsule non potenziato (cioè senza ritonavir), è necessario adattare la dose di Agenerase.
- Sono stati riportati casi di incremento di emorragie in pazienti emofiliaci che prendevano inibitori della proteasi. La ragione di questo è sconosciuta. Lei deve prendere una dose addizionale del fattore VIII per controllare le emorragie.
- La ridistribuzione, l'accumulo o la perdita del grasso corporeo può verificarsi nei pazienti che ricevono una terapia antiretrovirale di associazione. Si rivolga al medico qualora noti dei cambiamenti nel grasso corporeo.
- In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se lei nota qualsiasi sintomo di infezione, informi il medico immediatamente.
- Se ha una qualsiasi altra preoccupazione per la salute, ne discuta con il medico.

## Problemi dell'osso

Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di associazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di associazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

Il trattamento con Agenerase non ha mostrato ridurre il rischio di trasferire l'infezione da HIV agli altri sia attraverso i contatti sessuali sia con trasferimento di sangue.

Deve continuamente usare le adeguate precauzioni per prevenire questo.

### **Assunzione di Agenerase con altri medicinali**

Prima di iniziare il trattamento con Agenerase, informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica. Questo è **molto importante** poiché alcuni tipi di farmaci, se presi allo stesso tempo di Agenerase, possono diminuire o aumentare l'effetto dei medicinali stessi, causando in alcuni casi serie condizioni patologiche.

Ci sono alcuni medicinali che **non deve assumere** con Agenerase (vedere 'Non prenda Agenerase' per ulteriori informazioni).

Agenerase può interagire con alcuni altri medicinali. L'uso dei seguenti medicinali insieme con Agenerase deve essere considerato solo su consiglio del medico: anestetici (ad esempio lidocaina), antibiotici (ad esempio rifabutina, claritromicina, dapsone ed eritromicina), antifungini (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo), antimalarici (ad esempio alofantrina), farmaci antiepilettici (carbamazepina, fenitoina, e fenobarbital), calcio antagonisti (ad esempio amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina e nimodipina, nisoldipina e verapamil), sostanze che abbassano il colesterolo (ad esempio atorvastatina, lovastatina e simvastatina), sostanze usate nelle disfunzioni dell'erezione (sildenafil e vardenafil), inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (ad esempio delavirdina, efavirenz e nevirapina), oppioidi (ad esempio metadone), ormoni come estrogeni e progestinici (ad esempio contraccettivi ormonali come la "pillola"), alcuni glucocorticoidi (ad esempio fluticasone propinato e budesonide), antidepressivi triciclici (ad esempio desipramina e nortriptilina), agenti sedativi (ad esempio midazolam somministrato per via iniettiva), paroxetina ed altri (ad esempio clozapina e loratadina).

Se sta prendendo alcune sostanze che possono causare gravi effetti indesiderati come carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, lidocaina, ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, antidepressivi triciclici e warfarin mentre sta assumendo Agenerase, il medico può richiedere ulteriori esami del sangue per minimizzare ogni potenziale problema di sicurezza.

Se sta prendendo la pillola contraccettiva, si raccomanda di usare un metodo alternativo (ad esempio il profilattico) per prevenire la gravidanza mentre sta usando Agenerase. L'uso concomitante di Agenerase e della pillola contraccettiva può provocare una diminuzione dell'effetto terapeutico di Agenerase.

### **Assunzione di Agenerase con cibi e bevande**

Le capsule di Agenerase devono essere deglutite intere con acqua o altre bevande. Possono essere prese con o senza cibo.

### **Gravidanza e allattamento**

Chieda consiglio al medico in caso di gravidanza accertata o pianificata. Non è stata stabilita la sicurezza di Agenerase nell'uso in gravidanza. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di

prendere qualsiasi medicinale.

Non è raccomandato l'allattamento mentre sta prendendo Agenerase. Si raccomanda che le donne HIV positive non allattino i loro bambini in modo da evitare la trasmissione dell'HIV.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non sono stati fatti studi che dimostrino gli effetti di Agenerase sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Se Agenerase le provoca vertigini, non usi strumenti o macchinari.

#### **Informazioni importanti su alcuni recipienti di Agenerase capsule**

Queste capsule contengono glicerolo che può essere nocivo ad alte dosi. Il glicerolo può causare mal di testa, disturbi di stomaco e diarrea.

Queste capsule contengono anche sorbitolo. Se le è stato detto dal suo medico di avere un'intolleranza ad alcuni zuccheri contatti il suo medico prima di prendere questo medicinale.

Poichè Agenerase capsule contiene vitamina E non è raccomandata un'integrazione addizionale di vitamina E.

### **3. COME PRENDERE AGENERASE**

Prenda sempre Agenerase seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Se deve prendere un antiacido per una indigestione, o sta prendendo un farmaco che contiene un antiacido (ad esempio didanosina), deve prenderlo più di un'ora prima o di un'ora dopo Agenerase, altrimenti gli effetti di Agenerase possono essere ridotti.

- Deglutisca le capsule di Agenerase intere con acqua o altre bevande. Possono essere prese con o senza cibo.
- *Adulti e adolescenti (di 12 anni di età ed oltre) (superiori ai 50 kg di peso corporeo):* la dose raccomandata di Agenerase capsule è 600 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno in associazione con altri medicinali antiretrovirali. Se il medico decide che per lei è inappropriato prendere ritonavir lei avrà bisogno di assumere dosi più elevate di Agenerase (1200 mg due volte al giorno).
- *Bambini (dai 4 ai 12 anni) e pazienti inferiori ai 50 kg di peso corporeo:* la dose deve essere calcolata dal medico secondo il suo peso corporeo. La dose raccomandata è 20 mg di Agenerase per ogni kg di peso corporeo due volte al giorno  
La massima dose giornaliera non deve superare i 2400 mg.

In alcuni casi il medico può adattare la dose di Agenerase qualora altri farmaci vengano somministrati insieme ad Agenerase.

Per ottenere un beneficio completo di Agenerase, è molto importante assumere la dose giornaliera **completa** prescritta dal medico.

Una soluzione orale di Agenerase è disponibile per i bambini e gli adulti incapaci di deglutire le capsule.

#### **Se prende più Agenerase di quanto deve**

Se ha preso una dose di Agenerase maggiore di quella prescritta, deve contattare immediatamente il medico o il farmacista per un consiglio.

### **Se dimentica di prendere Agenerase**

Se dimentica di prendere una dose di Agenerase, la prenda il più presto possibile quando si ricorda e poi continui come prima. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Agenerase**

**Non deve** interrompere l'assunzione di Agenerase senza consultare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Agenerase può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Durante il trattamento dell'infezione da HIV, non è sempre possibile dire se alcuni degli effetti indesiderati che si verificano sono causati da Agenerase, o da altri farmaci che vengono presi nello stesso tempo o dalla malattia dell'HIV. Per questo motivo è importante informare il medico su eventuali cambiamenti del suo stato di salute.

**Effetti indesiderati molto comuni** (questi possono riguardare più di 10 pazienti su 100 pazienti trattati)

- mal di testa, sensazione di stanchezza
- diarrea, malessere, vomito, flatulenza
- eruzioni cutanee (rosse, rilevate o pruriginose). Talvolta queste eruzioni cutanee possono essere gravi e Lei deve interrompere l'assunzione del medicinale.
- aumento del colesterolo del sangue (un tipo di grasso del sangue). Il medico controllerà i livelli di questo grasso nel sangue prima e durante il trattamento con Agenerase

**Effetti indesiderati comuni** (questi possono riguardare da 1 a 10 pazienti su 100 pazienti trattati)

- aumento dei trigliceridi (un tipo di grasso presente nel sangue), cambiamenti della forma del corpo a causa della ridistribuzione del grasso.
- disturbi dell'umore, depressione, disturbi del sonno, perdita di appetito
- formicolio o intorpidimento delle labbra e della bocca, movimenti incontrollati
- dolore, malessere o acidità gastrica, fuci di diminuita consistenza
- aumenti degli enzimi prodotti dal fegato chiamati transaminasi, aumento di un enzima prodotto dal pancreas chiamato amilasi

**Effetti indesiderati non comuni** (questi possono riguardare meno di 1 paziente su 100 pazienti trattati)

- aumento dello zucchero nel sangue. Il medico controllerà i livelli di glucosio nel sangue prima e durante il trattamento con Agenerase.
- aumento nel sangue di una sostanza chiamata bilirubina
- gonfiore del volto, delle labbra e della lingua (angioedema)

**Effetti indesiderati rari** (questi possono riguardare 1 paziente su 1000 pazienti trattati )

- una reazione cutanea grave o pericolosa per la vita (sindrome di Stevens Johnson)

### **Altri possibili effetti**

In pazienti con emofilia di tipo A e B sono stati riportati casi di incremento delle emorragie mentre assumevano inibitori della proteasi. Qualora questo si verifichi richieda immediatamente il consiglio del medico.

Sono stati riportati dolorabilità muscolare, dolorabilità al tatto o debolezza in particolare con terapie che includono inibitori della proteasi e analoghi nucleosidici. Solo in rare occasioni questi disturbi muscolari sono stati gravi (rabdomiolisi).

La terapia antiretrovirale di associazione può causare cambiamenti della forma del corpo a causa di modifiche nella distribuzione del grasso. Queste possono includere perdita del grasso dalle gambe, dalle braccia e dalla faccia, aumento del grasso addominale (pancia) e di altri organi interni, ingrossamento delle ghiandole mammarie e masse di grasso sul collo e sulla schiena (gobba di bufalo). Al momento non sono noti la causa e gli effetti sulla salute a lungo termine di queste condizioni.

La terapia antiretrovirale di associazione può anche causare aumenti dell'acido lattico e dello zucchero nel sangue, iperlipidemia (aumento dei grassi nel sangue) e resistenza all'insulina.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## 5. COME CONSERVARE AGENERASE

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore ai 30° C.

Tenere il contenitore ben chiuso per tenerlo al riparo dall'umidità.

Non utilizzare Agenerase dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Agenerase

Il principio attivo è amprenavir.

Ogni capsula di Agenerase contiene 50 mg di amprenavir.

Gli eccipienti all'interno della capsula sono d-alfa tocoferil polietilenglicole 1000 succinato (TPGS), macrogol 400 (polietilenglicole 400) e glicole propilenico. L'involucro della capsula è composto da gelatina, glicerolo, d-sorbitolo e soluzione di sorbitani, titanio biossido, inchiostro rosso.

### Descrizione dell'aspetto di Agenerase e contenuto della confezione

Agenerase 50 mg capsule molli è confezionato in flaconi di plastica contenenti 480 capsule molli. Le capsule molli sono oblunghe, opache, di colore dal bianco a crema con impresso il codice GX CC1.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

#### Produttore

Glaxo Wellcome Operations  
Priory Street  
Ware  
Hertfordshire SG12 ODJ  
Regno Unito

#### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Glaxo Group Ltd  
Glaxo Wellcome House  
Berkeley Avenue  
Greenford  
Middlesex UB6 ONN  
Regno Unito

Medicinale non più autorizzato

Per ulteriori informazioni su Agenerase contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

**България**  
ГлаксоСмитКайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**  
GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

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

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

**Malta**  
GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

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

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

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

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

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

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

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

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

**Italia**

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

**Kύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il**

**FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE**  
**Agenerase 150 mg capsule molli**  
**Amprenavir**

**Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

**Contenuto di questo foglio:**

- 1) Che cosa è Agenerase e a che cosa serve
- 2) Prima di prendere Agenerase
- 3) Come prendere Agenerase
- 4) Possibili effetti indesiderati
- 5) Come conservare Agenerase
- 6) Altre informazioni

**1. CHE COSA E' AGENERASE E A CHE COSA SERVE**

Agenerase appartiene al gruppo dei farmaci antivirali chiamati inibitori della proteasi. Questi medicinali sono usati per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

Agenerase è impiegato nei pazienti adulti e nei bambini di età superiore ai 4 anni con infezione da HIV-1, già trattati con inibitori della proteasi. Agenerase è prescritto per l'uso in associazione con altri farmaci antiretrovirali. Il medico normalmente le indicherà che Agenerase capsule deve essere preso con basse dosi di ritonavir per potenziare la sua efficacia. La scelta di Agenerase si baserà su qualsiasi test di resistenza che il medico possa avere condotto e dalla sua storia terapeutica.

Il beneficio di amprenavir potenziato con ritonavir non è stato dimostrato nei pazienti mai trattati con PI.

**2. PRIMA DI PRENDERE AGENERASE**

**Non prenda Agenerase**

- se è allergico (ipersensibile) ad amprenavir o a qualsiasi degli eccipienti di Agenerase.
- se ha una grave malattia del fegato (vedere 'Faccia attenzione con Agenerase soprattutto')
- se al momento sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali:
  - astemizolo o terfenadina (comunemente usati per trattare i sintomi dell'allergia – tali medicinali possono essere disponibili senza prescrizione medica)
  - pimozide (usato nel trattamento della schizofrenia)
  - cisapride (usato per trattare alcuni disturbi dello stomaco)
  - derivati dell'ergotamina (usati nel trattamento del mal di testa)
  - rifampicina (usato nel trattamento della tubercolosi)
  - amiodarone, chinidina (usati per le alterazioni del battito cardiaco anormale)
  - flecainide e propafenone (medicinali per il cuore)
  - triazolam e midazolam somministrato per via orale (assunto per bocca), usato per favorire

- il sonno e/o alleviare l'ansia
- bepridil (usato nel trattamento dell'ipertensione)
- se al momento sta assumendo prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) poiché ciò può interrompere la corretta attività di Agenerase (vedere 'Assunzione di Agenerase con altri medicinali').

*Informi il medico se presenta una di queste condizioni elencate o se sta assumendo uno dei medicinali riportati sopra.*

#### **Faccia particolare attenzione con Agenerase**

E' necessario prendere Agenerase ogni giorno. Questo medicinale aiuta a controllare la sua condizione patologica ma non cura l'infezione da HIV. Lei può continuare a sviluppare altre infezioni e altre malattie associate con la patologia dell'HIV. Lei deve comunque consultare regolarmente il medico. Non smetta di prendere il farmaco prima di aver consultato il medico.

Se il medico le ha ordinato di assumere Agenerase capsule insieme con basse dosi di ritonavir, usato per potenziare l'attività di Agenerase, allora si assicuri di leggere attentamente il foglio illustrativo di ritonavir prima di iniziare la terapia.

Al momento c'è una conoscenza limitata sull'uso di Agenerase in bambini di età inferiore ai quattro anni. C'è inoltre una scarsa informazione per raccomandare l'uso di Agenerase capsule potenziato con ritonavir nei bambini dai 4 ai 12 anni di età o in qualsiasi paziente con peso corporeo inferiore ai 50 kilogrammi.

Agenerase può interagire con altri medicinali che sta prendendo e per questo è importante leggere il prossimo paragrafo "Assunzione di Agenerase con altri medicinali" prima di prendere questo medicinale.

Informi il medico riguardo ad ogni condizione patologica che ha o che ha avuto.

- Parli con il medico se ha una storia di malattia del fegato. I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con agenti antiretrovirali hanno un maggior rischio di eventi avversi a livello del fegato gravi e che possono provocare la morte e possono avere bisogno di esami del sangue per il controllo della funzionalità del fegato.
- L'uso di Agenerase insieme con ritonavir non è stato studiato nei pazienti con malattia del fegato. Se la sua malattia del fegato è grave lei non deve usare questa associazione.
- Agenerase capsule (senza l'effetto potenziante di ritonavir) è stato studiato nei pazienti con insufficienza del fegato. Se lei soffre di malattia del fegato e il medico decide di usare Agenerase capsule non potenziato (cioè senza ritonavir), è necessario adattare la dose di Agenerase.
- Sono stati riportati casi di incremento di emorragie in pazienti emofiliaci che prendevano inibitori della proteasi. La ragione di questo è sconosciuta. Lei deve prendere una dose addizionale del fattore VIII per controllare le emorragie.
- La ridistribuzione, l'accumulo o la perdita del grasso corporeo può verificarsi nei pazienti che ricevono una terapia antiretrovirale di associazione. Si rivolga al medico qualora noti dei cambiamenti nel grasso corporeo.
- In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se lei nota qualsiasi sintomo di infezione, informi il medico immediatamente.
- Se ha una qualsiasi altra preoccupazione per la salute, ne discuta con il medico.

## Problemi dell'osso

Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di associazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di associazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

Il trattamento con Agenerase non ha mostrato ridurre il rischio di trasferire l'infezione da HIV agli altri sia attraverso i contatti sessuali sia con trasferimento di sangue. Deve continuamente usare le adeguate precauzioni per prevenire questo.

## **Assunzione di Agenerase con altri medicinali**

Prima di iniziare il trattamento con Agenerase, informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica. Questo è **molto importante** poiché alcuni tipi di farmaci, se presi allo stesso tempo di Agenerase, possono diminuire o aumentare l'effetto dei medicinali stessi, causando in alcuni casi serie condizioni patologiche.

Ci sono alcuni medicinali che **non deve assumere** con Agenerase (vedere 'Non prenda Agenerase' per ulteriori informazioni).

Agenerase può interagire con alcuni altri medicinali. L'uso dei seguenti medicinali insieme con Agenerase deve essere considerato solo su consiglio del medico: anestetici (ad esempio lidocaina), antibiotici (ad esempio rifabutina, claritromicina, dapsone ed eritromicina), antifungini (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo), antimalarici (ad esempio alofantrina), farmaci antiepilettici (carbamazepina, fenitoina, e fenobarbital), calcio antagonisti (ad esempio amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina e nimodipina, nisoldipina e verapamil), sostanze che abbassano il colesterolo (ad esempio atorvastatina, lovastatina e simvastatina), sostanze usate nelle disfunzioni dell'erezione (sildenafil e vardenafil), inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (ad esempio delavirdina, efavirenz e nevirapina), oppioidi (ad esempio metadone), ormoni come estrogeni e progestinici (ad esempio contraccettivi ormonali come la "pillola"), alcuni glucocorticoidi (ad esempio fluticasone propinato e budesonide), antidepressivi triciclici (ad esempio desipramina e nortriptilina), agenti sedativi (ad esempio midazolam somministrato per via iniettiva), paroxetina ed altri (ad esempio clozapina e loratadina).

Se sta prendendo alcune sostanze che possono causare gravi effetti indesiderati come carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, lidocaina, ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, antidepressivi triciclici e warfarin mentre sta assumendo Agenerase, il medico può richiedere ulteriori esami del sangue per minimizzare ogni potenziale problema di sicurezza.

Se sta prendendo la pillola contraccettiva, si raccomanda di usare un metodo alternativo (ad esempio il preservativo) per prevenire la gravidanza mentre sta usando Agenerase. L'uso concomitante di Agenerase e della pillola contraccettiva può risultare in una diminuzione dell'effetto terapeutico di Agenerase.

## **Assunzione di Agenerase con cibi e bevande**

Le capsule di Agenerase devono essere deglutite intere con acqua o altre bevande. Possono essere prese con o senza cibo.

## **Gravidanza e allattamento**

Chieda consiglio al medico in caso di gravidanza accertata o pianificata. Non è stata stabilita la sicurezza di Agenerase nell'uso in gravidanza. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Non è raccomandato l'allattamento mentre sta prendendo Agenerase. Si raccomanda che le donne HIV positive non allattino i loro bambini in modo da evitare la trasmissione dell'HIV.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non sono stati fatti studi che dimostrino gli effetti di Agenerase sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Se Agenerase le provoca vertigini, non usi strumenti o macchinari.

#### **Informazioni importanti su alcuni recipienti di Agenerase capsule**

Queste capsule contengono glicerolo che può essere nocivo ad alte dosi. Il glicerolo può causare mal di testa, disturbi di stomaco e diarrea.

Queste capsule contengono anche sorbitolo. Se le è stato detto dal suo medico di avere un'intolleranza ad alcuni zuccheri contatti il suo medico prima di prendere questo medicinale.

Poichè Agenerase capsule contiene vitamina E non è raccomandata un'integrazione addizionale di vitamina E.

### **3. COME PRENDERE AGENERASE**

Prenda sempre Agenerase seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Se deve prendere un antiacido per una indigestione, o sta prendendo un farmaco che contiene un antiacido (ad esempio didanosina), deve prenderlo più di un'ora prima o di un'ora dopo Agenerase, altrimenti gli effetti di Agenerase possono essere ridotti.

- Deglutisca le capsule di Agenerase intere con acqua o altre bevande. Possono essere prese con o senza cibo.
- *Adulti e adolescenti (di 12 anni di età ed oltre) (superiori ai 50 kg di peso corporeo):* la dose raccomandata di Agenerase capsule è 600 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno in associazione con altri medicinali antiretrovirali. Se il suo medico decide che per lei è inappropriato prendere ritonavir lei avrà bisogno di assumere dosi più elevate di Agenerase (1200 mg due volte al giorno).
- *Bambini (dai 4 ai 12 anni) e pazienti inferiori ai 50 kg di peso corporeo:* la dose deve essere calcolata dal medico secondo il suo peso corporeo. La dose raccomandata è 20 mg di Agenerase per ogni kg di peso corporeo due volte al giorno  
La massima dose giornaliera non deve superare i 2400 mg.

In alcuni casi il medico può adattare la dose di Agenerase qualora altri farmaci vengano somministrati insieme ad Agenerase.

Per ottenere un beneficio completo di Agenerase, è molto importante assumere la dose giornaliera **completa** prescritta dal medico.

Una soluzione orale di Agenerase è disponibile per i bambini e gli adulti incapaci di deglutire le capsule.

#### **Se prende più Agenerase di quanto deve**

Se ha preso una dose di Agenerase maggiore di quella prescritta, deve contattare immediatamente il medico o il farmacista per un consiglio.

### **Se dimentica di prendere Agenerase**

Se dimentica di prendere una dose di Agenerase, la prenda il più presto possibile quando si ricorda e poi continui come prima. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Agenerase**

Non deve interrompere l'assunzione di Agenerase senza consultare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Agenerase può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Durante il trattamento dell'infezione da HIV, non è sempre possibile dire se alcuni degli effetti indesiderati che si verificano sono causati da Agenerase, o da altri farmaci che vengono presi nello stesso tempo o dalla malattia dell'HIV. Per questo motivo è importante informare il medico su eventuali cambiamenti del suo stato di salute.

**Effetti indesiderati molto comuni** (questi possono riguardare più di 10 pazienti su 100 pazienti trattati)

- mal di testa, sensazione di stanchezza
- diarrea, malessere, vomito, flatulenza
- eruzioni cutanee (rosse, rilevate o pruriginose). Talvolta queste eruzioni cutanee possono essere gravi e Lei deve interrompere l'assunzione del medicinale.
- aumento del colesterolo del sangue (un tipo di grasso del sangue). Il medico controllerà i livelli di questo grasso nel sangue prima e durante il trattamento con Agenerase

**Effetti indesiderati comuni** (questi possono riguardare da 1 a 10 pazienti su 100 pazienti trattati)

- aumento dei trigliceridi (un tipo di grasso presente nel sangue), cambiamenti della forma del corpo a causa della ridistribuzione del grasso.
- disturbi dell'umore, depressione, disturbi del sonno, perdita di appetito
- formicolio o intorpidimento delle labbra e della bocca, movimenti incontrollati
- dolore, malessere o acidità gastrica, fuci di diminuita consistenza
- aumenti degli enzimi prodotti dal fegato chiamati transaminasi, aumento di un enzima prodotto dal pancreas chiamato amilasi

**Effetti indesiderati non comuni** (questi possono riguardare meno di 1 paziente su 100 pazienti trattati)

- aumento dello zucchero nel sangue. Il medico controllerà i livelli di glucosio nel sangue prima e durante il trattamento con Agenerase.
- aumento nel sangue di una sostanza chiamata bilirubina
- gonfiore del volto, delle labbra e della lingua (angioedema)

**Effetti indesiderati rari** (questi possono riguardare 1 paziente su 1000 pazienti trattati )

- una reazione cutanea grave o pericolosa per la vita (sindrome di Stevens Johnson)

### **Altri possibili effetti**

In pazienti con emofilia di tipo A e B sono stati riportati casi di incremento delle emorragie mentre assumevano inibitori della proteasi. Qualora questo si verifichi richieda immediatamente il consiglio del medico.

Sono stati riportati dolorabilità muscolare, dolorabilità al tatto o debolezza in particolare con terapie che includono inibitori della proteasi e analoghi nucleosidici. Solo in rare occasioni questi disturbi muscolari sono stati gravi (rabortomioli).

La terapia antiretrovirale di associazione può causare cambiamenti della forma del corpo a causa di modifiche nella distribuzione del grasso. Queste possono includere perdita del grasso dalle gambe, dalle braccia e dalla faccia, aumento del grasso addominale (pancia) e di altri organi interni, ingrossamento delle ghiandole mammarie e masse di grasso sul collo e sulla schiena (gobba di bufalo). Al momento non sono noti la causa e gli effetti sulla salute a lungo termine di queste condizioni.

La terapia antiretrovirale di associazione può anche causare aumenti dell'acido lattico e dello zucchero nel sangue, iperlipidemia (aumento dei grassi nel sangue) e resistenza all'insulina.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## 5. COME CONSERVARE AGENERASE

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore ai 30° C.

Tenere il contenitore ben chiuso per tenerlo al riparo dall'umidità.

Non utilizzare Agenerase dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Agenerase

Il principio attivo è amprenavir.

Ogni capsula di Agenerase contiene 150 mg di amprenavir.

Gli eccipienti all'interno della capsula sono d-alfa tocoferil polietilenglicole 1000 succinato (TPGS), macrogol 400 (polietilenglicole 400) e glicole propilenico. L'involucro della capsula è composto da gelatina, glicerolo, d-sorbitolo e soluzione di sorbitani, titanio biossido, inchiostro rosso.

### Descrizione dell'aspetto di Agenerase e contenuto della confezione

Agenerase 150 mg capsule molli è confezionato in flaconi di plastica contenenti 240 capsule molli. Le capsule molli sono oblunghe, opache, di colore dal bianco a crema con impresso il codice GX CC2.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

#### Produttore

Glaxo Wellcome Operations  
Priory Street  
Ware  
Hertfordshire SG12 ODJ  
Regno Unito

#### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Glaxo Group Ltd  
Glaxo Wellcome House  
Berkeley Avenue  
Greenford  
Middlesex UB6 ONN  
Regno Unito

Medicinale non più autorizzato

Per ulteriori informazioni su Agenerase contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

**България**  
ГлаксоСмитКлейн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**  
GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

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

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

**Malta**  
GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

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

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

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

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

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

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

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

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

**Italia**

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

**Kóπρος**

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

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il:**

**FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE**  
**Agenerase 150 mg capsule molli**  
**Amprenavir**

**Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

**Contenuto di questo foglio:**

- 1) Che cosa è Agenerase e a che cosa serve
- 2) Prima di prendere Agenerase
- 3) Come prendere Agenerase
- 4) Possibili effetti indesiderati
- 5) Come conservare Agenerase
- 6) Altre informazioni

**1. CHE COSA E' AGENERASE E A CHE COSA SERVE**

Agenerase appartiene al gruppo dei farmaci antivirali chiamati inibitori della proteasi. Questi medicinali sono usati per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

Agenerase è impiegato nei pazienti adulti e nei bambini di età superiore ai 4 anni con infezione da HIV-1, già trattati con inibitori della proteasi. Agenerase è prescritto per l'uso in associazione con altri farmaci antiretrovirali. Il medico normalmente le indicherà che Agenerase capsule deve essere preso con basse dosi di ritonavir per potenziare la sua efficacia. La scelta di Agenerase si baserà su qualsiasi test di resistenza che il medico possa avere condotto e dalla sua storia terapeutica.

Il beneficio di amprenavir potenziato con ritonavir non è stato dimostrato nei pazienti mai trattati con PI.

**2. PRIMA DI PRENDERE AGENERASE**

**Non prenda Agenerase**

- se è allergico (ipersensibile) ad amprenavir o a qualsiasi degli eccipienti di Agenerase.
- se ha una grave malattia del fegato (vedere 'Faccia attenzione con Agenerase soprattutto')
- se al momento sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali:
  - astemizolo o terfenadina (comunemente usati per trattare i sintomi dell'allergia – tali medicinali possono essere disponibili senza prescrizione medica)
  - pimozide (usato nel trattamento della schizofrenia)
  - cisapride (usato per trattare alcuni disturbi dello stomaco)
  - derivati dell'ergotamina (usati nel trattamento del mal di testa)
  - rifampicina (usato nel trattamento della tubercolosi)
  - amiodarone, chinidina (usati per le alterazioni del battito cardiaco anormale)
  - flecainide e propafenone (medicinali per il cuore)
  - triazolam e midazolam somministrato per via orale (assunto per bocca), usato per favorire

- il sonno e/o alleviare l'anisa
- bepridil (usato nel trattamento dell'ipertensione)
- se al momento sta assumendo prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) poiché ciò può interrompere la corretta attività di Agenerase (vedere 'Assunzione di Agenerase con altri medicinali').

*Informi il medico se presenta una di queste condizioni elencate o se sta assumendo uno dei medicinali riportati sopra.*

#### **Faccia particolare attenzione con Agenerase**

E' necessario prendere Agenerase ogni giorno. Questo medicinale aiuta a controllare la sua condizione patologica ma non cura l'infezione da HIV. Lei può continuare a sviluppare altre infezioni e altre malattie associate con la patologia dell'HIV. Lei deve comunque consultare regolarmente il medico. Non smetta di prendere il farmaco prima di aver consultato il medico.

Se il medico le ha ordinato di assumere Agenerase capsule insieme con basse dosi di ritonavir, usato per potenziare l'attività di Agenerase, allora si assicuri di leggere attentamente il foglio illustrativo di ritonavir prima di iniziare la terapia.

Al momento c'è una conoscenza limitata sull'uso di Agenerase in bambini di età inferiore ai quattro anni. C'è inoltre una scarsa informazione per raccomandare l'uso di Agenerase capsule potenziato con ritonavir nei bambini dai 4 ai 12 anni di età o in qualsiasi paziente con peso corporeo inferiore ai 50 kilogrammi.

Agenerase può interagire con altri medicinali che sta prendendo e per questo è importante leggere il prossimo paragrafo "Assunzione di Agenerase con altri medicinali" prima di prendere questo medicinale.

Informi il suo medico riguardo ad ogni condizione patologica che ha o che ha avuto.

- Parli con il medico se ha una storia di malattia del fegato. I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con agenti antiretrovirali hanno un maggior rischio di eventi avversi a livello del fegato gravi e che possono provocare la morte e possono avere bisogno di esami del sangue per il controllo della funzionalità del fegato.
- L'uso di Agenerase insieme con ritonavir non è stato studiato nei pazienti con malattia del fegato. Se la sua malattia del fegato è grave lei non deve usare questa associazione.
- Agenerase capsule (senza l'effetto potenziante di ritonavir) è stato studiato nei pazienti con insufficienza del fegato. Se lei soffre di malattia del fegato e il medico decide di usare Agenerase capsule non potenziato (cioè senza ritonavir), è necessario adattare la dose di Agenerase.
- Sono stati riportati casi di incremento di emorragie in pazienti emofiliaci che prendevano inibitori della proteasi. La ragione di questo è sconosciuta. Lei deve prendere una dose addizionale del fattore VIII per controllare le emorragie.
- La ridistribuzione, l'accumulo o la perdita del grasso corporeo può verificarsi nei pazienti che ricevono una terapia antiretrovirale di associazione. Si rivolga al medico qualora noti dei cambiamenti nel grasso corporeo.
- In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se lei nota qualsiasi sintomo di infezione, informi il medico immediatamente.
- Se ha una qualsiasi altra preoccupazione per la salute, ne discuta con il medico.

### Problemi dell'osso

alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di associazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di associazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

Il trattamento con Agenerase non ha mostrato ridurre il rischio di trasferire l'infezione da HIV agli altri sia attraverso i contatti sessuali sia con trasferimento di sangue.

Deve continuamente usare le adeguate precauzioni per prevenire questo.

### **Assunzione di Agenerase con altri medicinali**

Prima di iniziare il trattamento con Agenerase, informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica. Questo è **molto importante** poiché alcuni tipi di farmaci, se presi allo stesso tempo di Agenerase, possono diminuire o aumentare l'effetto dei medicinali stessi, causando in alcuni casi serie condizioni patologiche.

Ci sono alcuni medicinali che **non deve assumere** con Agenerase (vedere 'Non prenda Agenerase' per ulteriori informazioni).

Agenerase può interagire con alcuni altri medicinali. L'uso dei seguenti medicinali insieme con Agenerase deve essere considerato solo su consiglio del medico: anestetici (ad esempio lidocaina), antibiotici (ad esempio rifabutina, claritromicina, dapsone ed eritromicina), antifungini (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo), antimalarici (ad esempio alofantrina), farmaci antiepilettici (carbamazepina, fenitoina, e fenobarbital), calcio antagonisti (ad esempio amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina e nimodipina, nisoldipina e verapamil), sostanze che abbassano il colesterolo (ad esempio atorvastatina, lovastatina e simvastatina), sostanze usate nelle disfunzioni dell'erezione (sildenafil e vardenafil), inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (ad esempio delavirdina, efavirenz e nevirapina), oppioidi (ad esempio metadone), ormoni come estrogeni e progestinici (ad esempio contraccettivi ormonali come la "pillola"), alcuni glucocorticoidi (ad esempio fluticasone propinato e budesonide), antidepressivi triciclici (ad esempio desipramina e nortriptilina), agenti sedativi (ad esempio midazolam somministrato per via iniettiva), paroxetina ed altri (ad esempio clozapina e loratadina).

Se sta prendendo alcune sostanze che possono causare gravi effetti indesiderati come carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, lidocaina, ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, antidepressivi triciclici e warfarin mentre sta assumendo Agenerase, il medico può richiedere ulteriori esami del sangue per minimizzare ogni potenziale problema di sicurezza.

Se sta prendendo la pillola contraccettiva, si raccomanda di usare un metodo alternativo (ad esempio il profilattico) per prevenire la gravidanza mentre sta usando Agenerase. L'uso concomitante di Agenerase e della pillola contraccettiva può provocare una diminuzione dell'effetto terapeutico di Agenerase.

### **Assunzione di Agenerase con cibi e bevande**

Le capsule di Agenerase devono essere deglutite intere con acqua o altre bevande. Possono essere prese con o senza cibo.

### **Gravidanza e allattamento**

Chieda consiglio al medico in caso di gravidanza accertata o pianificata. Non è stata stabilita la sicurezza di Agenerase nell'uso in gravidanza. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Non è raccomandato l'allattamento mentre sta prendendo Agenerase. Si raccomanda che le donne HIV positive non allattino i loro bambini in modo da evitare la trasmissione dell'HIV.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non sono stati fatti studi che dimostrino gli effetti di Agenerase sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Se Agenerase le provoca vertigini, non usi strumenti o macchinari.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Agenerase capsule**

Queste capsule contengono glicerolo che può essere nocivo ad alte dosi. Il glicerolo può causare mal di testa, disturbi di stomaco e diarrea.

Queste capsule contengono anche sorbitolo. Se le è stato detto dal suo medico di avere un'intolleranza ad alcuni zuccheri contatti il suo medico prima di prendere questo medicinale.

Poichè Agenerase capsule contiene vitamina E non è raccomandata un'integrazione addizionale di vitamina E.

### **3. COME PRENDERE AGENERASE**

Prenda sempre Agenerase seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Se deve prendere un antiacido per una indigestione, o sta prendendo un farmaco che contiene un antiacido (da esempio didanosina), deve prenderlo più di un'ora prima o di un'ora dopo Agenerase, altrimenti gli effetti di Agenerase possono essere ridotti.

- Deglutisca le capsule di Agenerase intere con acqua o altre bevande. Possono essere prese con o senza cibo.
- *Adulti e adolescenti (di 12 anni di età ed oltre) (superiori ai 50 kg di peso corporeo):* la dose raccomandata di Agenerase capsule è 600 mg due volte al giorno con ritonavir 100 mg due volte al giorno in associazione con altri medicinali antiretrovirali. Se il medico decide che per lei è inappropriato prendere ritonavir lei avrà bisogno di assumere dosi più elevate di Agenerase (1200 mg due volte al giorno).
- *Bambini (dai 4 ai 12 anni) e pazienti inferiori ai 50 kg di peso corporeo:* la dose deve essere calcolata dal medico secondo il suo peso corporeo. La dose raccomandata è 20 mg di Agenerase per ogni kg di peso corporeo due volte al giorno  
La massima dose giornaliera non deve superare i 2400 mg.

In alcuni casi il medico può adattare la dose di Agenerase qualora altri farmaci vengano somministrati insieme ad Agenerase.

Per ottenere un beneficio completo di Agenerase, è molto importante assumere la dose giornaliera **completa** prescritta dal medico.

Una soluzione orale di Agenerase è disponibile per i bambini e gli adulti incapaci di deglutire le capsule.

#### **Se prende più Agenerase di quanto deve**

Se ha preso una dose di Agenerase maggiore di quella prescritta, deve contattare immediatamente il medico o il farmacista per un consiglio.

#### **Se dimentica di prendere Agenerase**

Se dimentica di prendere una dose di Agenerase, la prenda il più presto possibile quando si ricorda e

poi continui come prima. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### **Se interrompe il trattamento con Agenerase**

Non deve interrompere l'assunzione di Agenerase senza consultare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Agenerase può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Durante il trattamento dell'infezione da HIV, non è sempre possibile dire se alcuni degli effetti indesiderati che si verificano sono causati da Agenerase, o da altri farmaci che vengono presi nello stesso tempo o dalla malattia dell'HIV. Per questo motivo è importante informare il medico su eventuali cambiamenti del suo stato di salute.

**Effetti indesiderati molto comuni** (questi possono riguardare più di 10 pazienti su 100 pazienti trattati)

- mal di testa, sensazione di stanchezza
- diarrea, malessere, vomito, flatulenza
- eruzioni cutanee (rosse, rilevate o pruriginose). Talvolta queste eruzioni cutanee possono essere gravi e Lei deve interrompere l'assunzione del medicinale.
- aumento del colesterolo del sangue (un tipo di grasso del sangue). Il medico controllerà i livelli di questo grasso nel sangue prima e durante il trattamento con Agenerase

**Effetti indesiderati comuni** (questi possono riguardare da 1 a 10 pazienti su 100 pazienti trattati)

- aumento dei trigliceridi (un tipo di grasso presente nel sangue), cambiamenti della forma del corpo a causa della ridistribuzione del grasso.
- disturbi dell'umore, depressione, disturbi del sonno, perdita di appetito
- formicolio o intorpidimento delle labbra e della bocca, movimenti incontrollati
- dolore, malessere o acidità gastrica, feci di diminuita consistenza
- aumenti degli enzimi prodotti dal fegato chiamati transaminasi, aumento di un enzima prodotto dal pancreas chiamato amilasi

**Effetti indesiderati non comuni** (questi possono riguardare meno di 1 paziente su 100 pazienti trattati)

- aumento dello zucchero nel sangue. Il medico controllerà i livelli di glucosio nel sangue prima e durante il trattamento con Agenerase.
- aumento nel sangue di una sostanza chiamata bilirubina
- gonfiore del volto, delle labbra e della lingua (angioedema)

**Effetti indesiderati rari** (questi possono riguardare 1 paziente su 1000 pazienti trattati )

- una reazione cutanea grave o pericolosa per la vita (sindrome di Stevens Johnson)

#### **Altri possibili effetti**

In pazienti con emofilia di tipo A e B sono stati riportati casi di incremento delle emorragie mentre assumevano inibitori della proteasi. Qualora questo si verifichi richieda immediatamente il consiglio del medico.

Sono stati riportati dolorabilità muscolare, dolorabilità al tatto o debolezza in particolare con terapie che includono inibitori della proteasi e analoghi nucleosidici. Solo in rare occasioni questi disturbi muscolari sono stati gravi (rabdomiolisi).

La terapia antiretrovirale di associazione può causare cambiamenti della forma del corpo a causa di

modifiche nella distribuzione del grasso. Queste possono includere perdita del grasso dalle gambe, dalle braccia e dalla faccia, aumento del grasso addominale (pancia) e di altri organi interni, ingrossamento delle ghiandole mammarie e masse di grasso sul collo e sulla schiena (gobba di bufalo). Al momento non sono noti la causa e gli effetti sulla salute a lungo termine di queste condizioni.

La terapia antiretrovirale di associazione può anche causare aumenti dell'acido lattico e dello zucchero nel sangue, iperlipidemia (aumento dei grassi nel sangue) e resistenza all'insulina.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## **5. COME CONSERVARE AGENERASE**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore ai 30° C.

Tenere il contenitore ben chiuso per tenerlo al riparo dall'umidità.

Non utilizzare Agenerase dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Agenerase**

Il principio attivo è amprenavir

Ogni capsula di Agenerase contiene 150 mg di amprenavir

Gli eccipienti all'interno della capsula sono d-alfa tocoferil polietenglicole 1000 succinato (TPGS), macrogol 400 (polietenglicole 400) e glicole propilenico. L'involucro della capsula è composto da gelatina, glicerolo, d-sorbitolo e soluzione di sorbitani, titanio biossido, inchiostro rosso.

### **Descrizione dell'aspetto di Agenerase e contenuto della confezione**

Agenerase 150 mg capsule molli è fornito in una confezione con inclusi due flaconi di plastica contenenti ciascuno 240 capsule molli. Le capsule molli sono oblunghe, opache, di colore dal bianco a crema con impresso il codice GX CC2.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

#### **Produttore**

Glaxo Wellcome Operations  
Priory Street  
Ware  
Hertfordshire SG12 ODJ  
Regno Unito

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Glaxo Group Ltd  
Glaxo Wellcome House  
Berkeley Avenue  
Greenford  
Middlesex UB6 ONN  
Regno Unito

Per ulteriori informazioni su Agenerase contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

**България**  
ГлаксоСмитКлейн ЕООД  
Tel.: + 359 2 953 10 34

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**  
GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

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

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

**Malta**  
GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

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

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

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

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

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

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

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

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

**Italia**

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

**Kύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 89 95 01

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il:**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

**Agenerase 15 mg/ml soluzione orale**

Amprenavir

**Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

### **Contenuto di questo foglio:**

- 1) Che cosa è Agenerase e a che cosa serve
- 2) Prima di prendere Agenerase
- 3) Come prendere Agenerase
- 4) Possibili effetti indesiderati
- 5) Come conservare Agenerase
- 6) Altre informazioni

### **1. CHE COSA E' AGENERASE E A CHE COSA SERVE**

Agenerase appartiene al gruppo dei farmaci antivirali chiamati inibitori della proteasi. Questi medicinali sono usati per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

Agenerase è usato nei pazienti adulti e bambini di età superiore ai 4 anni con infezione da HIV-1, già trattati con inibitori della proteasi. Agenerase è indicato per l'uso in associazione con altri farmaci antiretrovirali. La scelta di Agenerase si baserà su qualsiasi test di resistenza che il suo medico possa avere condotto e dalla sua storia terapeutica.

Il beneficio di Agenerase soluzione orale usato con ritonavir come *booster* non è stato dimostrato né nei pazienti naïve agli inibitori della proteasi né nei pazienti già trattati con inibitori della proteasi.

Si prega di assumere le capsule di Agenerase appena si è in grado di deglutirle.

### **2. PRIMA DI PRENDERE AGENERASE**

#### **Non prenda Agenerase**

- se è allergico (ipersensibile) all'amprenavir o a qualsiasi degli eccipienti di Agenerase.
- se al momento sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali:
  - astemizolo o terfenadina (comunemente usati per trattare i sintomi dell'allergia – tali medicinali possono essere disponibili senza prescrizione medica)
  - pimozide (usato nel trattamento della schizofrenia)
  - cisapride (usato per trattare alcuni disturbi dello stomaco)
  - derivati dell'ergotamina (usati nel trattamento del mal di testa)
  - rifampicina (usato nel trattamento della tubercolosi)
  - amiodarone, chinidina (usati per le alterazioni del battito cardiaco anormale)
  - flecainide e propafenone (medicinali per il cuore)
  - triazolam e midazolam somministrato per via orale (ssunto per bocca), usato per favorire il sonno e/o alleviare l'ansia
  - bepridil (usato nel trattamento dell'ipertensione)

- se al momento sta assumendo prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) poiché ciò può interrompere la corretta attività di Agenerase (vedere ‘Assunzione di Agenerase con altri medicinali’).

A causa del potenziale rischio di tossicità derivante dall'elevata quantità dell'eccipiente glicole propilenico, Agenerase soluzione orale è controindicato nei neonati e nei bambini al di sotto dei 4 anni di età, nelle donne in gravidanza, nei pazienti con compromissione o insufficienza epatica, nei pazienti con insufficienza renale e nei pazienti trattati con disulfiram o metronidazolo o preparazioni che contengono alcool (ad esempio ritonavir soluzione orale) o glicole propilenico addizionale (vedere anche ‘Faccia attenzione con Agenerase soprattutto’).

*Informi il medico se presenta una di queste condizioni elencate o se sta assumendo uno dei medicinali riportati sopra.*

#### **Faccia particolare attenzione con Agenerase**

E' necessario prendere Agenerase ogni giorno. Questo medicinale aiuta a controllare la sua condizione patologica ma non cura l'infezione da HIV. Lei può continuare a sviluppare altre infezioni e altre malattie associate con la patologia dell'HIV. Lei deve comunque consultare regolarmente il medico. Non smetta di prendere il farmaco prima di aver consultato il medico.

Non può essere fatta alcuna raccomandazione posologica riguardo l'uso di una bassa dose di ritonavir (normalmente impiegato per potenziare l'attività di Agenerase capsule) insieme con Agenerase soluzione orale. Pertanto tale associazione deve essere evitata.

Agenerase può interagire con altri medicinali che sta prendendo e per questo è importante leggere il prossimo paragrafo "Assunzione di Agenerase con altri medicinali" prima di prendere questo medicinale.

Agenerase soluzione orale deve essere usato con cautela in presenza di ridotta attività degli enzimi epatici, di insufficienza renale o di una ridotta capacità genetica di metabolizzare l'alcool (ad esempio popolazioni di origine asiatica) a causa delle reazioni avverse che possono essere correlate al glicole propilenico nella soluzione.

Per questi motivi non deve prendere disulfiram o altri medicinali che riducono il metabolismo dell'alcool (ad esempio metronidazolo) o preparazioni che contengono alcool (ad esempio ritonavir soluzione orale) o glicole propilenico addizionale mentre sta assumendo Agenerase soluzione orale (vedi anche Non prenda Agenerase).

Il medico controllerà ogni reazione avversa potenzialmente correlata al contenuto di glicole propilenico di Agenerase soluzione orale, specialmente in presenza di malattia renale o epatica. Potrebbe essere necessario riconsiderare il trattamento con Agenerase soluzione orale.

Deve interrompere l'assunzione di Agenerase soluzione orale **appena** è in grado di deglutire Agenerase capsule.

Informi il suo medico riguardo ad ogni condizione patologica che ha o che ha avuto.

- Se ha avuto una malattia al fegato ne parli con il suo medico.
- Se è affetto da qualsiasi malattia del fegato non deve usare Agenerase soluzione orale.
- Parli con il suo medico se ha una storia di malattia del fegato. I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con agenti antiretrovirali hanno un maggior rischio di eventi avversi a livello del fegato gravi e che possono provocare la morte e possono avere bisogno di esami del sangue per il controllo della funzionalità del fegato.
- Sono stati riportati casi di incremento di emorragie in pazienti emofiliaci che prendevano inibitori della proteasi. La ragione di questo è sconosciuta. Lei deve prendere una dose addizionale del fattore VIII per controllare le emorragie.

- La ridistribuzione, l'accumulo o la perdita del grasso corporeo può verificarsi nei pazienti che ricevono una terapia antiretrovirale di associazione. Si rivolga al medico qualora noti dei cambiamenti nel grasso corporeo.
- In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza chiari sintomi. Se lei nota qualsiasi sintomo di infezione, informi il medico immediatamente.
- Se ha una qualsiasi altra preoccupazione per la salute, ne discuta con il medico.

#### Problemi dell'osso

Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di associazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di associazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

Il trattamento con Agenerase non ha mostrato ridurre il rischio di trasferire l'infezione da HIV agli altri sia attraverso i contatti sessuali sia con trasferimento di sangue.  
Deve continuamente usare le adeguate precauzioni per prevenire questo.

#### **Assunzione di Agenerase con altri medicinali**

Prima di iniziare il trattamento con Agenerase, informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica. Questo è **molto importante** poichè alcuni tipi di farmaci, se presi allo stesso tempo di Agenerase, possono diminuire o aumentare l'effetto dei medicinali stessi, causando in alcuni casi serie condizioni patologiche.

Ci sono alcuni medicinali che **non deve assumere** con Agenerase (vedere ‘Non prenda Agenerase’ per ulteriori informazioni).

Agenerase può interagire con alcuni altri medicinali. L'uso dei seguenti medicinali insieme con Agenerase deve essere considerato solo su consiglio del medico: anestetici (ad esempio lidocaina), antibiotici (ad esempio rifabutina, claritromicina, dapsone ed eritromicina), antifungini (ad esempio ketoconazolo, itraconazolo), antimalarici (ad esempio alofantrina), farmaci antiepilettici (carbamazepina, fenitoina, e fenobarbital), calcio antagonisti (ad esempio amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina e nimodipina, nisoldipina e verapamil), sostanze che abbassano il colesterolo (ad esempio atorvastatina, lovastatina e simvastatina), sostanze usate nelle disfunzioni dell'erezione (ad esempio sildenafil e vardenafil), inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (ad esempio delavirdina, efavirenz e nevirapina), oppioidi (ad esempio metadone), ormoni come estrogeni e progestinici (ad esempio contraccettivi ormonali come la “pillola”), alcuni glucocorticoidi (ad esempio fluticasone propinato e budesonide), antidepressivi triciclici (ad esempio desipramina e nortriptilina), agenti sedativi (ad esempio midazolam somministrato per via iniettiva), paroxetina ed altri (ad esempio clozapina e loratadina).

Se sta prendendo alcune sostanze che possono causare gravi effetti indesiderati come carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, lidocaina, ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, antidepressivi triciclici e warfarin mentre sta assumendo Agenerase, il medico può richiedere ulteriori esami del sangue per minimizzare ogni potenziale problema di sicurezza.

A causa del contenuto di glicole propilenico della soluzione orale non deve assumere disulfiram o altri medicinali che riducono il metabolismo dell'alcool (ad esempio metronidazolo) o preparazioni che

contengono alcool (ad esempio ritonavir soluzione orale) o glicole propilenico addizionale, mentre sta assumendo Agenerase soluzione orale (vedi Non prenda Agenerase).

Se sta prendendo la pillola contraccettiva, si raccomanda di usare un metodo alternativo (ad esempio il profilattico) per prevenire la gravidanza mentre sta usando Agenerase. L'uso concomitante di Agenerase e della pillola contraccettiva può provocare una diminuzione dell'effetto terapeutico di Agenerase.

#### **Assunzione di Agenerase con cibi e bevande**

Agenerase soluzione orale può essere assunto con o senza cibo.

#### **Gravidanza e allattamento**

Chieda consiglio al medico in caso di gravidanza accertata o pianificata. Non è stata stabilita la sicurezza di Agenerase nell'uso in gravidanza. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Non è raccomandato l'allattamento mentre sta prendendo Agenerase. Si raccomanda che le donne HIV positive non allattino i loro bambini in modo da evitare la trasmissione dell'HIV.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non sono stati fatti studi che dimostrino gli effetti di Agenerase sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Se Agenerase le provoca vertigini, non usi strumenti o macchinari.

#### **Informazioni importanti su alcuni recipienti di Agenerase soluzione orale**

La soluzione orale contiene glicole propilenico che può causare effetti avversi ad alti dosaggi. Il glicole propilenico può causare un insieme di effetti avversi che includono convulsioni, stato stuporoso, battito del cuore accelerato e diminuzione dei globuli rossi (vedi anche Non prenda Agenerase e Faccia attenzione con Agenerase soprattutto).

Questo medicinale contiene 4 mg di sodio ogni ml. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando viene prescritto a pazienti con dieta in cui il sodio è controllato.

Questo medicinale contiene anche 1 mg di potassio ogni ml. Ciò deve essere considerato quando viene prescritto a pazienti con ridotta funzionalità renale o a pazienti con dieta in cui il potassio è controllato.

Poichè Agenerase soluzione orale contiene vitamina E non è raccomandata un'integrazione addizionale di vitamina E.

### **3. COME PRENDERE AGENERASE**

Prenda sempre Agenerase seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista. Agenerase può essere assunto con o senza cibo.

Se deve prendere un antiacido per una indigestione, o sta prendendo un farmaco che contiene un antiacido (ad esempio didanosina), deve prenderlo più di un'ora prima o di un'ora dopo Agenerase, altrimenti gli effetti di Agenerase possono essere ridotti.

- *Pazienti di 4 anni d'età ed oltre incapaci di deglutire le capsule:* il vostro medico calcolerà la dose secondo il suo peso corporeo. La dose raccomandata di Agenerase soluzione orale è 17 mg (1,1 ml) per ciascun kg di peso corporeo tre volte al giorno. Non assumere più di 2800 mg al giorno.

In alcuni casi il medico può adattare la dose di Agenerase qualora altri farmaci vengano somministrati insieme ad Agenerase.

Per ottenere un beneficio completo di Agenerase, è molto importante assumere la dose giornaliera **completa** prescritta dal medico.

È a disposizione bicchiere dosatore da 20 ml per aiutarla a misurare la corretta quantità di soluzione orale per ogni dose.

#### **Se prende più Agenerase di quanto deve**

Se ha preso una dose di Agenerase maggiore di quella prescritta, deve contattare immediatamente il medico o il farmacista per un consiglio.

#### **Se dimentica di prendere Agenerase**

Se dimentica di prendere una dose di Agenerase, la prenda il più presto possibile quando si ricorda e poi continui come prima. Non prenda una dose doppia per rimediare alla dose singola dimenticata.

#### **Se interrompe il trattamento con Agenerase**

Non deve interrompere l'assunzione di Agenerase senza consultare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

### **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Agenerase può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Durante il trattamento dell'infezione da HIV, non è sempre possibile dire se alcuni degli effetti indesiderati che si verificano sono causati da Agenerase, o da altri farmaci che vengono presi nello stesso tempo o dalla malattia dell'HIV. Per questo motivo è importante informare il proprio medico su eventuali cambiamenti del suo stato di salute.

**Effetti indesiderati molto comuni** (questi possono riguardare più di 10 pazienti su 100 pazienti trattati)

- mal di testa, sensazione di stanchezza
- diarrea, malessere, vomito, flatulenza
- eruzioni cutanee (rosse, rilevate o pruriginose). Talvolta queste eruzioni cutanee possono essere gravi e Lei deve interrompere l'assunzione del medicinale.
- aumento del colesterolo del sangue (un tipo di grasso del sangue). Il medico controllerà i livelli di questo grasso nel sangue prima e durante il trattamento con Agenerase

**Effetti indesiderati comuni** (questi possono riguardare da 1 a 10 pazienti su 100 pazienti trattati)

- aumento dei trigliceridi (un tipo di grasso presente nel sangue), cambiamenti della forma del corpo a causa della ridistribuzione del grasso.
- disturbi dell'umore, depressione, disturbi del sonno, perdita di appetito
- formicolio o intorpidimento delle labbra e della bocca, movimenti incontrollati
- dolore, malessere o acidità gastrica, fuci di diminuita consistenza
- aumenti degli enzimi prodotti dal fegato chiamati transaminasi, aumento di un enzima prodotto dal pancreas chiamato amilasi

**Effetti indesiderati non comuni** (questi possono riguardare meno di 1 paziente su 100 pazienti trattati)

- aumento dello zucchero nel sangue. Il medico controllerà i livelli di glucosio nel sangue prima e durante il trattamento con Agenerase.
- aumento nel sangue di una sostanza chiamata bilirubina
- gonfiore del volto, delle labbra e della lingua (angioedema)

**Effetti indesiderati rari** (questi possono riguardare 1 paziente su 1000 pazienti trattati )

- una reazione cutanea grave o pericolosa per la vita (sindrome di Stevens Johnson)

#### **Altri possibili effetti**

In pazienti con emofilia di tipo A e B sono stati riportati casi di incremento delle emorragie mentre assumevano inibitori della proteasi. Qualora questo si verifichi richieda immediatamente il consiglio del medico.

Sono stati riportati dolorabilità muscolare, dolorabilità al tatto o debolezza in particolare con terapie che includono inibitori della proteasi e analoghi nucleosidici. Solo in rare occasioni questi disturbi muscolari sono stati gravi (rabortomiolisi).

La terapia antiretrovirale di associazione può causare cambiamenti della forma del corpo a causa di modifiche nella distribuzione del grasso. Queste possono includere perdita del grasso dalle gambe, dalle braccia e dalla faccia, aumento del grasso addominale (pancia) e di altri organi interni, ingrossamento delle ghiandole mammarie e masse di grasso sul collo e sulla schiena (gobba di bufalo). Al momento non sono noti la causa e gli effetti sulla salute a lungo termine di queste condizioni.

La terapia antiretrovirale di associazione può anche causare aumenti dell'acido lattico e dello zucchero nel sangue, iperlipidemia (aumento dei grassi nel sangue) e resistenza all'insulina.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **5. COME CONSERVARE AGENERASE**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.

Non utilizzare Agenerase dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sul cartone . Scartare la soluzione orale 15 giorni dopo la prima apertura del flacone.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### **6. ALTRE INFORMAZIONI**

##### **Cosa contiene Agenerase**

Il principio attivo è amprenavir

La soluzione orale di Agenerase contiene 15 mg/ml di amprenavir.

Gli altri eccipienti sono glicole propilenico, macrogol 400 (polietilenglicole 400), d-alfa tocoferil polietilenglicole 1000 succinato(TPGS), potassio acesulfame, saccarina sodica, sodio cloruro, aroma artificiale d'uva, aroma naturale di menta, mentolo, acido citrico anidro, sodio citrato biidrato, acqua depurata.

##### **Descrizione dell'aspetto di Agenerase e contenuto della confezione**

Agenerase soluzione orale è fornito in flaconi di plastica contenenti 240 ml di soluzione orale. E' una soluzione chiara di colore da giallino a giallo, al sapore di uva e menta.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

**Produttore**

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

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione  
in commercio**

Glaxo Group Ltd  
Glaxo Wellcome House  
Berkeley Avenue  
Greenford  
Middlesex UB6 ONN  
Regno Unito

Medicinale non più autorizzato

Per ulteriori informazioni su Agenerase contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

**България**  
ГлаксоСмитКлейн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**  
GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

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

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

**Malta**  
GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

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

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

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

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

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

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

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

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

**Italia**

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

**Kóπρος**

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

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il:**