

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Agenerase 50 mg minkštos kapsulės.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 50 mg amprenaviro.

Pagalbinės medžiagos:
d-sorbitolis (E420)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Minkšta kapsulė.

Pailga, nepermatoma, balkšvos arba kreminės spalvos. Ant jos įspaustas užrašas "GX CC1".

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Agenerase vartojama kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) užkrėstiems suaugusiems pacientams ir vyresniems nei 4 metų amžiaus vaikams, jau gydytiems proteazių inhibitoriais (PI), gydyti. Agenerase kapsules paprastai reikia skirti kartu su mažomis ritonaviro, kuris sustiprina amprenaviro farmakokinetiką, dozėmis (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius). Pasirenkant amprenavirą, reikia remtis individualaus virusų rezistentiškumo tyrimu ir pacientų gydymo istorija (žr. 5.1 skyrių).

Agenerase su ritonaviru skyrimas PI negydytiems pacientams naudos nedavė (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis pacientų, infekuotų ŽIV, gydymo patirties.

Visiems pacientams reikia išaiškinti, kad labai svarbu laikytis rekomenduojamo dozavimo režimo.

Agenerase yra geriama ir gali būti vartojama valgant ar nevalgius.

Vaikams ir suaugusiems žmonėms, negalintiems nuryti kapsulių, tiekiamas geriamasis Agenerase tirpalas.

Vartojant geriamojo tirpalo, amprenaviro biologinis prieinamumas 14 % mažesnis negu jo vartojant kapsulėmis, todėl vieną vaisto formą keičiant kita nepakanka atsižvelgti tik į amprenaviro kiekį miligramais (žr. 5.2 skyrių).

Suaugusiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams (kai kūno svoris didesnis nei 50 kg): Agenerase rekomenduojama gerti po 600 mg du kartus per parą su 100 mg ritonaviro du kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais.

Jei Agenerase kapsulės vartojamos be ritonaviro, reikia vartoti didesnes Agenerase dozes (1200 mg du kartus per parą).

Vaikams nuo 4 iki 12 metų ir pacientams, sveriantiems mažiau kaip 50 kg: Agenerase rekomenduojama gerti po 20 mg/kg kūno svorio du kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, neviršijant 2400 mg paros dozės (žr. 5.1 skyrių).

Agenerase derinio su mažomis ritonaviro ar kitų proteazės inhibitorių dozėmis farmakokinetika, efektyvumas ir saugumas vaikams dar nebuvo tirtas. Todėl tokiu vaistų deriniu vaikai neturi būti gydomi.

Jaunesniems kaip 4 metų vaikams: Agenerase nerekomenduojama skirti jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams, nes nepakanka duomenų apie saugumą ir efektyvumą (žr. 5.2 skyrių).

Vyresnio amžiaus žmonėms: amprenaviro farmakokinetika, efektyvumas ir vartojimo saugumas vyresniems kaip 65 metų amžiaus pacientams neištirtas (žr. 5.2 skyrių).

Esant inkstų funkcijos sutrikimui: dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Esant kepenų funkcijos sutrikimui: daugiausia amprenaviro metabolizuojama kepenyse. Ligoniams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Agenerase kapsules reikia skirti atsargiai. Šioje pacientų grupėje klinikinis efektyvumas ir vartojimo saugumas nebuvo nustatytas. Asmenims, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra farmakokinetinių duomenų apie Agenerase kapsulių vartojimą be ritonaviro. Remiantis farmakokinetiniais duomenimis, Agenerase dozė turi būti sumažinta iki 450 mg du kartus per parą gydant suaugusius pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi vidutiniškai, o žmonėms, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, - iki 300 mg Agenerase du kartus per parą. Dozavimas vaikams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nežinomas (žr. 5.2 skyrių).

Amprenaviro derinio su ritonaviru poveikis ligoniams, sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, netirtas. Negalima rekomenduoti jokių šio derinio dozių. Reikia atsargiai skirti jį pacientams, sergantiems lengvo ar vidutinio laipsnio kepenų funkcijos nepakankamumu; sergantiejiems sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu amprenaviro derinys su ritonaviru kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Agenerase neturi būti skiriamas kartu su vaistinėmis preparatais, pasižyminčiais siauru terapiniu intervalu, kurie yra citochromo P450 3A4 (CYP3A4) substratai. Skiriant kartu su šiais preparatais, gali būti konkurenciškai slopinamas šių vaistinių preparatų metabolizmas ir susidaryti sąlygos atsirasti sunkiems ir (arba) gyvybei grėsmingiems nepageidaujamiems reiškiniams, tokiems kaip širdies ritmo sutrikimai (pvz., amiodaronas, bepridilis, kvinidinas, terfenadinas, astemizolis, cisapridas, pimoizidas), kvėpavimo slopinimas ir (arba) užsitęsusi sedacija (pvz., vartojant kartu su geriamuoju triazolamu ar midazolamu (įspėjimą dėl parenteriniu būdu skiriamo midazolamo žr. 4.5 skyriuje)) bei periferinis vazospazmas arba kitų audinių išemija, taip pat smegenų ir miokardo išemija (pvz., skalsių dariniai).

Agenerase kartu su ritonaviru negalima skirti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu.

Negalima vartoti Agenerase ir rifampicino derinio kartu su mažos dozės ritonaviru (žr. 4.5 skyrių).

Agenerase ir ritonaviro negalima skirti kartu su tais vaistais, kurių terapinis langas yra siauras ir kurie labai priklauso nuo CYP2D6 metabolizmo, pvz., su flekainidu ir propafenonu (žr. 4.5 skyrių).

Žoliniai preparatai, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*), neturi būti vartojami kartu su amprenaviru, nes gali sumažėti jo koncentracija plazmoje ir klinikinis amprenaviro poveikis (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai turi būti informuoti, kad Agenerase ar bet kuri kita dabartinė antiretrovirusinio gydymo priemonė neišgydo nuo ŽIV ir kad jie vis vien gali susirgti sąlyginai patogeninių mikrobu sukelta infekcija arba patirti kitų ŽIV infekcijos komplikacijų.

Neįrodyta, kad dabartinės antiretrovirusinio gydymo priemonės, tarp jų Agenerase, apsaugo nuo pavojaus ŽIV perduoti kitiems per lytinius santykius ar per kraują. Todėl reikia ir toliau laikytis atitinkamų atsargumo priemonių.

Remiantis dabartiniais farmakodinamikos duomenimis, amprenaviras turi būti vartojamas kartu su mažiausiai dviem kitais antiretrovirusiniais vaistais. Skiriant amprenavirą kaip monoterapijos priemonę, greitai atsiranda atsparių virusų (žr. 5.1 skyrių). Paprastai Agenerase kapsules reikia skirti kartu su mažomis ritonaviro dozėmis ir kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų liga: amprenaviro saugumas ir efektyvumas nenustatytas pacientams, turintiems žymių kepenų funkcijos sutrikimų. Agenerase kartu su ritonaviru kontraindikuotina pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, sergantiems lėtiniu B ar C hepatitu ir gaunantiems sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, yra padidėjusi sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų reiškinių rizika. Jei kartu skiriamas antivirusinis gydymas sergantiesiems hepatitu B ar C, prašome remtis atitinkama informacija apie šiuos vaistus.

Sudėtinio antiretrovirusinio gydymo metu pacientams, sergantiems kepenų ligomis, taip pat lėtiniu aktyviu hepatitu, padažnėja kepenų funkcijos sutrikimų, todėl juos reikia atitinkamai stebėti. Jei atsiranda požymių, rodančių kepenų ligos blogėjimą, reikia spresti, ar sustabdyti, ar nutraukti gydymą.

Vaistiniai preparatai – tarpusavio sąveika

Rekomenduojama Agenerase su ritonaviru nevartoti kartu su flutikazonu ar kitais gliukokortikoidais, kurie metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4, nebent galima gydymo nauda yra didesnė nei sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo (Cushing) sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą, rizika (žr. 4.5 skyrių).

HMG-CoA reduktazės inhibitorių lovastatino ir simvastatino metabolizmas labai priklausomas nuo CYP3A4, todėl nerekomenduojama vartoti Agenerase kartu su simvastatinu arba lovastatinu dėl padidėjusios miopatijos rizikos, taip pat rabdomiolizės. Be to, reikia laikytis atsargumo priemonių, jei Agenerase vartojama kartu su atorvastatinu, kuris mažesniu mastu metabolizuojamas CYP3A4. Šiuo atveju reikia skirti mažesnę atorvastatino dozę. Jei yra indikuotinas gydymas HMG-CoA reduktazės inhibitoriumi, rekomenduojama skirti pravastatiną arba fluvastatiną (žr. 4.5 skyrių).

Vartojant kai kuriuos vaistinius preparatus, tokius kaip karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, tricikliai antidepresantai ir varfarinas (stebint TNS – tarptautinį normalizuotą santykį), kurie gali sukelti sunkių ar gyvybei grėsmingų nepageidaujamų reiškinių, galima stebėti jų koncentraciją kraujyje; tai turėtų iki minimumo sumažinti galimų vartojimo saugumo problemų riziką, vartojant juos kartu su Agenerase.

Nerekomenduojama Agenerase vartoti kartu su halofantrinu ar lidokainu (sistemiškai vartojamu) (žr. 4.5 skyrių).

Atsargiai vartoti prieštraukulinių vaistų (karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino). Šių vaistų vartojant kartu su Agenerase, plazmoje sumažėja amprenaviro koncentracija ir gali sumažėti Agenerase efektyvumas (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su Agenerase skiriant imunosupresantų (ciklosporino, takrolimo, rapamicino), rekomenduojama sekti jų terapinę koncentraciją (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su Agenerase reikia atsargiai skirti PDE5 inhibitorių (pvz., sildenafilio ir vardenafilio) (žr. 4.5 skyrių).

Taip pat kartu su Agenerase atsargiai skirti delavirdino (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su Agenerase skiriant rifabutino, jo dozę rekomenduojama sumažinti mažiausiai 50 %. Kai kartu dar skiriama ir ritonaviro, gali prireikti mažinti dozę (žr. 4.5 skyrių).

Dėl metabolinių sąveikų su amprenaviru galimybės gali pakisti hormoninių kontraceptikų efektyvumas, tačiau nėra pakankamai informacijos, kad būtų galima prognozuoti sąveikų pobūdį. Todėl reprodukcinio amžiaus moterims rekomenduotini alternatyvūs patikimi kontracepcijos metodai (žr. 4.5 skyrių).

Skiriant amprenavirą kartu su metadonu, mažėja metadono koncentracija. Todėl tais atvejais, kai metadonas skiriamas kartu su amprenaviru, pacientus reikia stebėti dėl opiatų abstinencijos sindromo, ypač jei kartu skiriamos mažos ritonaviro dozės. Jokių amprenaviro, kai jis skiriamas kartu su metadonu, dozės koregavimo rekomendacijų šiuo metu negalima pateikti.

Agenerase kapsulėse yra vitamino E (36 TV/50 mg kapsulėje), todėl nerekomenduojama papildomai skirti vitamino E.

Agenerase kapsulėse taip pat yra sorbitolio (E420). Pacientams, sergantiems reta įgimta liga – fruktozės netoleravimu, šio vaisto vartoti negalima.

Dėl galimo pavojaus apsinuodyti propilenglikoliu, esančiu geriamajame Agenerase tirpale, ši vaisto forma kontraindikuotina jaunesniems nei 4 metų amžiaus vaikams ir turi būti atsargiai vartojama gydant tam tikrų kitų populiacijų pacientus. Išsami informacija apie šios vaisto formos skyrimą pateikta Agenerase geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santraukoje.

Bėrimai ir odos reakcijos

Dauguma pacientų, kuriems pasireiškė nedidelis ar vidutinio laipsnio bėrimas, gali tęsti Agenerase vartojimą. Atitinkami antihistamininiai preparatai (pvz., cetirizino dihidrochloridas) gali sumažinti niežulį ir pagreitinti bėrimo išnykimą. Agenerase vartojimą reikia visam laikui nutraukti, kai bėrimą lydi bendri, alerginiai ar gleivinių pažeidimų simptomai (žr. 4.8 skyrių).

Hiperglikemija

Kai kuriems pacientams, gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, tarp jų proteazių inhibitoriais, stebėtas naujai atsiradęs cukrinis diabetas, hiperglikemijos ar esamo cukrinio diabeto paūmėjimo atvejai. Kai kuriems iš jų hiperglikemija buvo sunki ir kai kuriais atvejais susijusi su ketoacidoze. Daugeliui pacientų buvo komplikuočių medicininių būklių, kai kurias iš jų reikėjo gydyti vaistais, kurie galėjo sukelti cukrinį diabetą arba hiperglikemiją. Prieš pradėdant gydymą Agenerase reikia ištirti gliukozės koncentraciją kraujyje ir reguliariai ją tirti gydymo metu.

Lipodistrofija

Su sudėtinu antiretrovirusiniu gydymu siejamas ŽIV užsikrėtusių pacientų kūno riebalų persiskirstymas (lipodistrofija). Šio reiškinio ilgalaikės pasekmės šiuo metu nežinomos. Žinios apie jo išsivystymo mechanizmą nepakankamos. Buvo iškelta hipotezė, kad yra ryšys tarp visceralinės lipomatozės ir proteazių inhibitorių, lipodistrofijos ir nukleotidų reversinės transkriptazės inhibitorių. Didesnė lipodistrofijos rizika susijusi su tokiais individualiais faktoriais kaip vyresnis amžius ir su vaistais susijusiais faktoriais, tokiais kaip ilgesnė antiretrovirusinio gydymo trukmė ir su tuo susiję metaboliniai sutrikimai. Atliekant klinikinį ištyrimą, reikia įvertinti riebalų persiskirstymo požymius.

Lipidų padaugėjimas

Gydant amprenaviru padidėjo trigliceridų ir cholesterolio koncentracijos. Prieš pradėdant gydymą Telzir, reikia ištirti trigliceridų ir cholesterolio koncentracijas kraujyje ir reguliariai jas tirti gydymo metu (žr. 4.8 skyrių).

Lipidų apykaitos sutrikimai turi būti gydomi priklausomai nuo klinikinės situacijos.

Hemofilija sergantys pacientai

Buvo aprašyti padidėjusio kraujavimo, taip pat spontaninių odos hematomų ir hemartrozių atvejai pacientams, sergantiems A ir B tipų hemofilija ir gydytiems proteazių inhibitoriais. Kai kuriems pacientams papildomai buvo skirtas VIII faktorius. Daugiau kaip pusė aprašytų atvejų gydymas proteazių inhibitoriais buvo tęsiamas arba vėl pradėtas tuo atveju, jei gydymas prieš tai buvo nutrauktas. Priežastinis ryšys buvo nustatytas, tačiau veikimo mechanizmas nebuvo išaiškintas. Todėl hemofilija sergančius pacientus reikia informuoti apie tai, kad gali padidėti kraujavimas.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis carinii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

4.5 Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais ir kitokia sąveika

Buvo atlikti sąveikos tyrimai su amprenaviru, skiriant jį vieną kaip proteazių inhibitorių. Kai amprenaviras skiriamas kartu su ritonaviru, pastarojo metabolinė sąveika su vaistais gali dominuoti, nes ritonaviras yra galingesnis CYP3A4 inhibitorius. Ritonaviras taip pat slopina CYP2D6 bei sužadina CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 ir gliukuronoziltransferazę. Todėl prieš skiriant Agenerase su ritonaviru, reikia susipažinti su visa informacija apie ritonavirą. Amprenaviras ir ritonaviras pirmiausia metabolizuojami kepenyse citochromo CYP3A4 fermento. Todėl vaistiniai preparatai, kurie metabolizuojami tuo pačiu būdu arba kurie keičia CYP3A4 aktyvumą, gali keisti amprenaviro farmakokinetiką. Amprenaviras ir ritonaviras taip pat gali keisti kitų vaistinių preparatų, kurie metabolizuojami tuo pačiu būdu, farmakokinetiką.

Kontraindikuotini deriniai (žr. 4.3 skyrių)

CYP3A4 substratai, turintys siaurą terapinį indeksą

Agenerase negalima skirti kartu su vaistais, kurių siauras terapinis langas ir kurių veikliosios medžiagos yra citochromo P450 3A4 (CYP3A4) substratai. Jų skiriant kartu, gali būti slopinamas šių veikliųjų medžiagų metabolizmas ir padidėti jų koncentracija kraujyje. Tai gali sukelti sunkų ir (arba) gyvybei pavojingą nepageidaujamą poveikį, pvz., širdies aritmiją (pvz., amiodaronas, astemizolis, bepridilis, cisapridas, pimoizidas, kvinidinas, terfenadinas), periferinių kraujagyslių spazmą ar išemiją (pvz., ergataminas, dihidroergotaminas).

CYP2D6 substratai, turintys siaurą terapinį indeksą

Agenerase ir ritonaviro negalima skirti kartu su vaistais, kurių veikliosios medžiagos priklauso nuo CYP2D6 metabolizmo ir kurių koncentracijos plazmoje padidėjimas gali sukelti sunkų ir (arba) gyvybei pavojingą nepageidaujamą poveikį (pvz., flekainidas ir propafenonas).

Rifampicinas

Rifampicinas stipriai indukuoja CYP3A4 citochromą ir 82 % sumažina amprenaviro AUC, kas gali sukelti virusologinio atsako susilpnėjimą ir atsparumo išsivystymą. Bandant įveikti poveikio susilpnėjimą, didinant ritonaviro ir kitų proteazių inhibitorių dozę, labai dažnai pasireiškė kepenų reakcijos. Negalima Agenerase ir rifampicino derinio vartoti kartu su mažos dozės ritonaviru (žr. 4.3 skyrių).

Jonažolė (*Hypericum perforatum*)

Kartu su amprenaviru skiriant jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatų, sumažėja amprenaviro koncentracija serume. Tai atsitinka todėl, kad jonažolė sužadina vaistus metabolizuojančius fermentus. Todėl žolinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės, kartu su Agenerase vartoti nereikėtų. Jei pacientas jau vartoja jonažolės preparatų, reikia stebėti amprenaviro koncentraciją ir, jei galima, virusų kiekį, bei nutraukti jonažolės vartojimą. Nutraukus jonažolės vartojimą gali padidėti amprenaviro koncentracija, todėl gali prireikti koreguoti amprenaviro dozę. Nutraukus gydymą jonažole, fermentus sužadinantis poveikis išlieka dar mažiausiai 2 savaites.

• Kiti deriniai

Toliau pateikti kiti duomenys apie vaistų sąveiką buvo gauti atlikus tyrimus su suaugusiais pacientais.

Antiretrovirusiniai vaistai

• **Proteazių inhibitoriai (PI):**

Indinaviras: indinaviro AUC (plotas po koncentracijos-laiko kreive), C_{min} ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 38 %, 27 % ir 22 %, kai jis buvo skiriamas su amprenaviru. Klinikinė šių pokyčių svarba nežinoma. Amprenaviro AUC, C_{min} ir C_{max} padidėjo atitinkamai 33 %, 25 % ir 18 %. Skiriant indinavirą kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia.

Sakvinaviras: sakvinaviro AUC, C_{min} atitinkamai sumažėjo 19 % ir 48 %, C_{max} padidėjo 21 %, kai jis buvo skiriamas su amprenaviru. Klinikinė šių pokyčių svarba nežinoma. Amprenaviro AUC, C_{min} ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 32 %, 14 % ir 37 %. Skiriant sakvinavirą kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia.

Nelfinaviras: nelfinaviro AUC, C_{min} ir C_{max} padidėjo atitinkamai 15 %, 14 % ir 12 %, kai jis buvo skiriamas su amprenaviru. Amprenaviro C_{max} sumažėjo 14 %, tuo tarpu AUC ir C_{min} padidėjo atitinkamai 9 % ir 189 %. Skiriant nelfinavirą kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia (žr. taip pat apie efavirenzą žemiau).

Ritonaviras: amprenaviro AUC ir C_{min} padidėjo atitinkamai 64 % ir 508 %, o C_{max} sumažėjo 30 %, kai ritonaviras (po 100 mg du kartus per parą) buvo skiriamas kartu su amprenaviro kapsulėmis (600 mg du kartus per parą), lyginant su reikšmėmis, gautomis skiriant amprenaviro kapsules po 1200 mg du kartus per parą. Klinikiniai tyrimai, kuriuose buvo vartotos 600 mg du kartus per parą amprenaviro ir 100 mg du kartus per parą ritonaviro dozės, patvirtino šių režimų saugumą ir efektyvumą.

Lopinaviras/ritonaviras (Kaletra): atviro farmakokinetinio tyrimo, vartojant vaisto su maistu, metu lopinaviro AUC, C_{max} ir C_{min} sumažėjo atitinkamai 38 %, 28 % ir 52 %, kai amprenaviro (750 mg du kartus per parą) buvo skiriama kartu su Kaletra (400 mg lopinaviro + 100 mg ritonaviro du kartus per parą). To paties tyrimo metu amprenaviro AUC, C_{max} ir C_{min} padidėjo atitinkamai 72 %, 12 % ir 483 %, lyginant su reikšmėmis, gautomis skiriant standartinės amprenaviro dozes (1200 mg du kartus per parą).

Amprenaviro C_{min} , skiriant amprenaviro (600 mg du kartus per parą) ir Kaletra (400 mg lopinaviro + 100 mg ritonaviro) derinį, buvo apytiksiai 40 – 50 % mažesnė nei skiriant amprenavirą (600 mg du kartus per parą) kartu su ritonaviro 100 mg du kartus per parą. Papildomai paskyrus ritonavirą kartu su amprenaviro ir Kaletra deriniu, lopinaviro C_{min} padidėja, bet amprenaviro C_{min} nekinta. Negalima rekomenduoti dozių, skiriant amprenavirą kartu su Kaletra, bet reikia atidžiai stebėti ligonius, nes šio derinio saugumas ir efektyvumas nežinomas.

- **Nukleozidiniai reversinės transkriptazės inhibitoriai (NRTI):**

Zidovudinas: zidovudino AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 31 % ir 40 %, kai buvo skiriamas kartu su amprenaviru. Amprenaviro AUC ir C_{max} nepakito. Skiriant zidovudiną kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia.

Lamivudinas: lamivudino ir amprenaviro AUC ir C_{max} nepakito, kai šie vaistiniai preparatai buvo skiriami kartu. Skiriant lamivudiną kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia.

Abakaviras: abakaviro AUC, C_{min} , ir C_{max} nepakito, skiriant jį kartu su amprenaviru. Amprenaviro AUC, C_{min} , ir C_{max} padidėjo atitinkamai 29 %, 27 % ir 47 %. Skiriant abakavirą kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia.

Didanozinas: nebuvo atlikta jokių farmakokinetinių tyrimų. Agenerase skiriant kartu su didanozinu, tačiau dėl didanozino antacidinio komponento rekomenduojama, kad didanozinas ir Agenerase būtų skiriami mažiausiai vienos valandos intervalu (žr. toliau apie skrandžio rūgštingumą mažinančius vaistus).

- **Nenukleozidiniai reversinės transkriptazės inhibitoriai (NNRTI):**

Efavirenas: efavirenas mažina amprenaviro C_{max} , AUC ir $C_{min,ss}$ maždaug 40 % suaugusiųjų organizmuose. Kai amprenaviras derinamas su ritonaviru, efavireno poveikis kompensuojamas farmakokinetiką stimuliuojančiu ritonaviro poveikiu. Todėl, jei efavirenas yra skiriamas derinyje su amprenaviru (600 mg du kartus per parą) ir ritonaviru (100 mg du kartus per parą), dozės koreguoti nereikia.

Jei efavirenas yra skiriamas derinyje su amprenaviru ir nelfinaviru, nė vieno vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia.

Nerekomenduojama gydyti efavirenu kartu su amprenaviru ir sakvinaviru, nes abiejų proteazių inhibitorių ekspozicija sumažėtų.

Jokių dozavimo rekomendacijų negalima pateikti apie amprenaviro skyrimą kartu su kitais proteazių inhibitoriais ir efavirenu vaikams. Tokio derinio reikia vengti ir gydant pacientus su kepenų funkcijos sutrikimu.

Nevirapinas: nevirapino poveikis kitiems proteazių inhibitoriams ir ribotas duomenų kiekis leidžia manyti, kad nevirapinas gali sumažinti amprenaviro koncentraciją serume.

Delavirdinas: delavirdino AUC, C_{max} ir C_{min} sumažėjo atitinkamai 61 %, 47 % ir 88 %, kai jis buvo skiriamas su amprenaviru. Amprenaviro AUC, C_{max} ir C_{min} padidėjo atitinkamai 130 %, 40 % ir 125 %.

Jokių dozavimo rekomendacijų negalima pateikti apie amprenaviro skyrimą kartu su delavirdinu. Jei šie vaistiniai preparatai vartojami kartu, ligonius reikia atidžiai stebėti, nes delavirdinas gali būti mažiau efektyvus dėl sumažėjusios ir galimai subterapinės koncentracijos plazmoje.

Negalima rekomenduoti jokių dozių, skiriant amprenaviro ir mažas dozes ritonaviro kartu su delavirdinu. Skiriant šiuos vaistus kartu, ligonius reikia atidžiai stebėti bei sekti kliniškai ir atliekant virusologinius tyrimus, nes sunku numatyti amprenaviro ir ritonaviro derinio poveikį delavirdinui.

Antibiotikai/priešgrybeliniai vaistai

Rifabutinas: skiriant amprenavirą su rifabutinu, rifabutino AUC padidėjo 193 % ir padaugėjo su rifabutino vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Rifabutino koncentracija plazmoje padidėja dėl to, kad amprenaviras slopina rifabutino metabolizmą, kuriame dalyvauja CYP3A4. Kai kliniškai būtina kartu skirti rifabutiną su Agenerase, patartina rifabutino dozę mažinti mažiausiai iki pusės rekomenduojamos dozės, nors apie tai klinikinių duomenų nėra. Skiriant su ritonaviru, rifabutino koncentracija gali labai padidėti.

Klaritromicinas: klaritromicino AUC ir C_{min} nepakito, o C_{max} sumažėjo 10 %, skiriant jį kartu su amprenaviru. Amprenaviro AUC, C_{min} ir C_{max} atitinkamai padidėjo 18 %, 39 % ir 15 %. Skiriant klaritromiciną kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia. Skiriant su ritonaviru, klaritromicino koncentracija gali padidėti.

Eritromicinas: nebuvo atlikta jokių farmakokinetinių tyrimų apie Agenerase skyrimą kartu su eritromicinu, tačiau abiejų vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje gali padidėti, juos skiriant kartu.

Ketokonazolis / Itrakonazolis: ketokonazolio AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 44 % ir 19 %, jį skiriant kartu su amprenaviru. Amprenaviro AUC rodmuo ir C_{max} atitinkamai padidėjo 31 % ir sumažėjo 16 %. Manoma, kad itrakonazolio koncentracijos turėtų didėti taip pat kaip ketokonazolio. Skiriant ketokonazolį arba itrakonazolį kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia. Kartu skiriant 700 mg fosamprenavirą su 100 mg ritonaviru du kartus per parą ir 200 mg ketokonazolio vieną kartą per parą, ketokonazolio plazmos C_{max} padidėja 25%, o AUC (0- τ) padidėja 2,69 karto lyginant su duomenimis, gautais skiriant 200 mg ketokonazolio vieną kartą per parą be fosamprenavirą su ritonaviru. Amprenaviro C_{max} , AUC ir C_{min} nekito. Nerekomenduojama vartoti didelių ketokonazolio ar itrakonazolio dozių (>200 mg per parą), kai kartu skiriama Agenerase su ritonaviru.

Kita galima sąveika

Kiti vaistiniai preparatai, išvardyti toliau, tarp jų CYP3A4 substratai, inhibitoriai ar induktoriai, gali sąveikauti su Agenerase, juos skiriant kartu. Klinikinė šių galimų sąveikų reikšmė nežinoma ir nebuvo tiriama. Todėl pacientai turi būti stebimi dėl toksinių reakcijų, susijusių su šiais vaistiniais preparatais, kai jie skiriami kartu su Agenerase.

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai: remiantis duomenimis, gautais tiriant kitus proteazių inhibitorius, patartina nevartoti šių preparatų tuo pačiu metu kaip ir Agenerase, nes gali pablogėti pastarojo absorbcija. Rekomenduojama, kad skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai ir Agenerase būtų vartojami mažiausiai vienos valandos intervalu.

Prieštraukulinių vaistai: kartu su amprenaviru skiriant vaistų nuo traukulių, kurie sužadina fermentus (fenitoino, fenobarbitalio, karbamazepino), gali sumažėti amprenaviro koncentracija plazmoje. Todėl reikia atsargiai skirti tokius vaistų derinius bei sekti terapines koncentracijas (žr. 4.4 skyrių).

Kalcio kanalų blokatoriai: amprenaviras gali padidinti tokių kalcio kanalų blokatorių, kaip amlodipino, diltiazemo, felodipino, izradipino, nikardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino ir verapamilo koncentracijas serume, galimai padidindamas šių vaistinių preparatų aktyvumą ir toksiškumą.

Vaistai erekcijos sutrikimams gydyti: remiantis duomenimis, gautais kitų proteazių inhibitorių tyrimų metu, reikia laikytis atsargumo priemonių, skiriant PDE5 inhibitorių (pvz., sildenafilį ir vardenafilį) pacientams, gydomiems Agenerase. Kartu skiriant Agenerase, gali stipriai padidėti PDE5 inhibitoriaus koncentracija plazmoje, dėl ko gali atsirasti su juo susijusių nepageidaujamų reiškinių, įskaitant hipotenziją, regėjimo sutrikimus ir priapizmą (žr. 4.4 skyrių)

Flutikazono propionatas (sąveika su ritonaviru): Klinikinio tyrimo metu, kai sveiki žmonės 7 dienas vartojo ritonaviro 100 mg kapsulių du kartus per parą kartu su 50 µg flutikazono propionato į nosį (4 kartus per parą), flutikazono propionato koncentracija plazmoje ryškiai padidėjo, o endogeninio kortizolio koncentracija sumažėjo maždaug 86 % (90 % patikimumo intervalas 82-89 %). Kai flutikazono propionato inhaliuojama, gali būti didesnis poveikis. Yra pranešimų, kad pacientams, kurie vartojo ritonaviro ir inhaliavo ar vartojo į nosį flutikazono propionato, išryškėjo sisteminis kortikosteroidų poveikis, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą; šių reiškinių taip pat gali atsirasti vartojant kitų kortikosteroidų, kuriuos metabolizuojant dalyvauja P450 3A, pvz., budesonido. Todėl rekomenduojama Agenerase su ritonaviru kartu su šiais gliukokortikoidais nevartoti, nebent galima gydymo nauda yra didesnė nei sisteminio gliukokortikoidų poveikio rizika (žr. 4.4 skyrių). Turėtų būti svarstoma - mažinti tokio gliukokortikoido dozę, atidžiai kontroliuojant jo vietinį ir sisteminį poveikį, ar skirti gliukokortikoido, kuris nėra CYP3A4 substratas (pvz., beklometazono). Be to, jei gydymas gliukokortikoidais nutraukiamas, dozė gali būti laipsniškai mažinama per ilgesnį laikotarpį. Didelės flutikazono koncentracijos sisteminės ekspozicijos poveikis ritonaviro koncentracijai plazmoje dar nežinomas.

HMG-CoA reduktazės inhibitoriai: tikėtina, kad tokių HMG-CoA reduktazės inhibitorių kaip lovastatinas ir simvastatinas, kurių metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A4, koncentracijos plazmoje labai padidės, vartojant juos kartu su Agenerase. Kadangi padidėjusios HMG-CoA reduktazės inhibitorių koncentracijos gali sukelti miopatiją, taip pat rabdomiolizę, šių vaistinių preparatų skirti kartu su Agenerase nerekomenduotina. Atorvastatino metabolizmas mažiau priklauso nuo CYP3A4. Jo vartojant su Agenerase, reikia skirti mažiausią įmanomą atorvastatino dozę. Pravastatino ir fluvastatino metabolizmas nepriklauso nuo CYP3A4, todėl nėra tikėtinos jų tarpusavio sąveikos su proteazių inhibitoriais. Jei indikuotinas gydymas HMG-CoA reduktazės inhibitoriais, patariama skirti pravastatiną arba fluvastatiną.

Imunosupresantai: rekomenduojama dažnai tikrinti imunosupresantų koncentracijas plazmoje, kol jos nenusistovės. Kartu skiriant amprenaviro ir ciklosporino, rapamicino ir takrolimo, koncentracijos gali padidėti (žr. 4.4 skyrių).

Midazolamas: didžiąją dalį midazolamo metabolizuoja CYP3A4. Vartojimas kartu su Agenerase bei kartu su arba be ritonaviro gali lemti žymų šio benzodiazepino koncentracijos padidėjimą. Vaistų sąveikos tyrimų, vartojant Agenerase kartu su benzodiazepiniais, neatlikta. Remiantis duomenimis apie kitus CYP3A4 inhibitorius manoma, kad midazolamo koncentracija plazmoje bus reikšmingai didesnė, jei jis bus vartojamas per burną. Dėl to skirti Agenerase kartu su geriamuoju midazolamu negalima (žr. 4.3 skyrių), o midazolamą parenteraliai kartu su Agenerase reikia skirti atsargiai. Duomenys apie midazolamo vartojimą kartu su kitais proteazių inhibitoriais rodo, kad midazolamo kiekis plazmoje galimai padidėja 3-4 kartus. Jei Agenerase kartu su arba be ritonaviro skiriamas kartu su parenteraliniu midazolamu, tai būtina daryti intensyvios terapijos skyriuje ar panašiomis sąlygomis, kuriomis užtikrinama kruopšti klinikinė stebėseną ir atitinkamas gydymas kvėpavimo slopinimo ir (arba) pailgėjusios sedacijos atveju. Būtina apsvarstyti, ar nevertėtų keisti midazolamo dozės, ypač jei skiriama daugiau kaip viena jo dozė.

Metadonas ir opiatų dariniai: kartu skiriant metadoną ir amprenavirą, sumažėjo aktyvaus metadono enantiomero (R-enantiomero) C_{max} ir AUC atitinkamai 25 % ir 13 %, tuo tarpu neaktyvaus metadono enantiomero (S-enantiomero) C_{max} , AUC ir C_{min} sumažėjo atitinkamai 48 %, 40 % ir 23 %. Kai metadonas skiriamas su amprenaviru, pacientai turi būti stebimi dėl opiatų abstinencijos sindromo, ypač jei kartu skiriamos mažos ritonaviro dozės.

Lyginant su nelygiaverte dokumentuota kontroline grupe, kartu skiriant metadoną ir amprenavirą, serumo amprenaviro AUC, C_{max} ir C_{min} sumažėjo atitinkamai 30 %, 27 % ir 25 %. Amprenavirą skiriant kartu su metadonu, šiuo metu kokių nors nurodymų apie amprenaviro dozės koregavimą pateikti negalima dėl mažo nelygiaverčių dokumentuotų kontrolinių grupių patikimumo.

Geriamieji antikoagulantai: skiriant Agenerase kartu su varfarinu ar kitais geriamaisiais antikoaguliantais, reikia dažnai tikrinti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS), nes gali sumažėti ar padidėti antikoagulantų poveikis (žr. 4.4 skyrių).

Steroidai: estrogenai ir progestogenai gali sąveikauti su amprenaviru. Tačiau šiuo metu turima informacija nėra pakankama nustatyti sąveikos pobūdžiui. Skiriant kartu su 0,035 mg etinilestradiolio ir 1,0 mg noretindrono, sumažėjo amprenaviro AUC ir C_{min} atitinkamai 22 % ir 20 %, C_{max} nepakito. Etinilestradiolio C_{min} padidėjo 32 %, tuo tarpu noretindrono AUC ir C_{min} padidėjo atitinkamai 18 % ir 45 %. Rekomenduojami alternatyvūs kontracepcijos metodai reprodukcinio amžiaus moterims. Skiriant ritonavirą kartu, negalima numatyti jo poveikio hormoninių kontraceptinių priemonių koncentracijai, todėl rekomenduojami alternatyvūs kontracepcijos būdai.

Tricikliai antidepresantai: rekomenduojama rūpestingai stebėti triciklių antidepresantų terapinį poveikį ir nepageidaujamą poveikį, jei jų (pvz., dezipramino ir nortriptilino) skiriama kartu su Agenerase (žr. 4.4 skyrių).

Paroksetinas: gali reikšmingai sumažėti kartu su amprenaviru ir ritonaviru vartojamo paroksetino koncentracijos plazmoje. Tokios sąveikos mechanizmas išlieka neaiškus. Remiantis statistinių duomenų palyginimu, paroksetinas nekeitė amprenaviro farmakokinetikos rodmenų. Dėl to jeigu paroksetino skiriama vartoti kartu su Agenerase ir ritonaviru, rekomenduojama paroksetino dozę nustatyti palaipsniui, atsižvelgiant į klinikinį atsaką į gydymą antidepresantais įvertinimą. Be to, reikia stebėti klinikinį atsaką į gydymą antidepresantais pastovią paroksetino dozę vartojantiems pacientams, kuriems pradedamas gydymas Agenerase ir ritonaviru.

Kiti vaistai: amprenaviras gali padidinti kitų vaistų koncentracijas plazmoje. Tai klozapinas, cimetidinas, dapsonas ir loratadinas. Kai kurios vaistinės medžiagos (pvz., lidokainas, vartotas sistemiskai ir halofantrinas) vartojamos kartu su Agenerase, gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį, todėl jų kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas: nėra pakankami duomenų apie amprenaviro vartojimą nėščioms moterims. Tyrimai su gyvūnais neparodė toksinio poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmonėms nežinomas.

Šio vaistinio preparato turi būti vartojama nėštumo metu, tik kruopščiai pasvėrus galimos naudos ir rizikos vaisiui santykį.

Žindymas: su amprenaviru susijusios medžiagos buvo aptikta žiurkių piene, tačiau nėra žinoma, ar amprenaviras išskiriamas į moters pieną. Nėščių žiurkių reprodukcijos tyrimas, skiriant vaistą nuo nėštumo pradžios ir žindymo laikotarpiu, parodė, kad žindymo laikotarpiu sumažėja jauniklių kūno masės prieaugis. Sisteminė vaisto veikimo trukmė žiurkių patelėms buvo panaši į vaisto poveikio trukmę žmonėms, kurie vartojo rekomenduojamą dozę. Vėlesnė šių palikuonių raida, jų vaisingumas ir dauginimosi savybės dėl to, kad jų motinoms buvo skiriamas amprenaviras, nepablogėjo.

Motinoms, gydomoms Agenerase, nerekomenduojama žindyti savo kūdikių. Be to, ŽIV infekuotoms moterims nerekomenduojama žindyti savo kūdikių, siekiant išvengti ŽIV perdavimo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Agenerase vartojimo saugumas buvo tirtas suaugusiesiems ir vaikams nuo 4 metų amžiaus kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose deriniuose su įvairiais kitais antiretrovirusiniais vaistais. Nepageidaujami reiškiniai, kaip manoma, susiję su Agenerase vartojimu, buvo virškinimo trakto simptomai, bėrimas bei burnos ir srities apie burną parestezija. Dauguma nepageidaujamų reiškinių, susijusių su gydymu Agenerase, buvo lengvi ar vidutinio sunkumo, prasidėdavo anksti, ir dėl jų retai

tekdamo riboti gydymą. Dėl daugelio šių nepageidaujamų reiškinių nėra aišku, ar jie susiję su Agenerase, ar su kartu skiriamais kitais vaistais ŽIV ligai gydyti, ar su pačia liga.

Vaikams saugumo profilio pobūdis yra panašus į suaugusiųjų.

Nepageidaujami reiškiniai išvardyti pagal MedDRA kūno organų sistemų klases ir dažnį. Dažnio kategorijos:

Labai dažni	≥ 1 iš 10
Dažni	≥ 1 iš 100 ir < 1 iš 10
Nedažni	≥ 1 iš 1000 ir < 1 iš 100
Reti	≥ 1 iš 10000 ir < 1 iš 1000

Įvykių dažnio kategorijos paremtos klinikiniais tyrimais ir duomenimis, gautais vartojant vaistą, esantį rinkoje.

Dauguma nepageidaujamų reiškinių, išvardytų toliau, aprašyti dviejuose klinikiniuose tyrimuose (PROAB3001, PROAB3006), kuriuose tirti PI negydyti pacientai, gydyti Agenerase po 1200 mg du kartus per parą. Įtraukti nepageidaujami reiškiniai (2 - 4 laipsnio), kuriuos tyrimo tyrėjai aprašė bei priskyrė tiriamam vaistui ir kurie atsirado > 1 % pacientų, taip pat 3 - 4 laipsnio gydymo metu atsiradę laboratorinių tyrimų pokyčiai. Pastaba: į palyginamųjų grupių pradinis duomenis neatsižvelgta.

Metaboliniai ir mitybos sutrikimai

Labai dažni:	Hipercholesterolemija
Dažni:	Padidėjusi trigliceridų koncentracija, padidėjęs amilazės aktyvumas, nenormalus riebalų pasiskirstymas, anoreksija
Nedažni:	Hiperglikemija

Pranešta apie padidėjusią trigliceridų koncentraciją, padidėjusį amilazės aktyvumą ir hiperglikemiją (3 - 4 laipsnio) pirmiausia tiems pacientams, kuriems prieš tyrimą šie rodikliai buvo pakitę.

Cholesterolio kiekio padidėjimas buvo 3 - 4 laipsnio.

Su sudėtinu antiretrovirusiniu gydymu buvo siejamas ŽIV užsikrėtusių pacientų kūno riebalų persiskirstymas (lipodistrofija), periferinių ir veido poodinių riebalų išnykimas, intraabdominalinių ir visceralinių riebalų kiekio padidėjimas, krūtų hipertrofija ir sprando srityje susikaupę riebalai (buivolo kupra).

PROAB3001 tyrime nenormalus riebalų persiskirstymas retai pasitaikė vartojantiems amprenavirą. Buvo aprašytas tik vienas atvejis (buivolo kupra) iš 113 (< 1 %) anksčiau negydytų antiretrovirusiniais vaistais ligonių, kurie buvo gydomi amprenaviru kartu su lamivudinu/zidovudinu vidutiniškai 36 savaites. PROAB3006 tyrime aprašyti septyni atvejai (3 %) iš 245 NRTI anksčiau gydytų ligonių, kurie buvo gydomi amprenaviru, ir 27 (11 %) iš 241 ligonio, gydyto indinaviru kartu su įvairiais NRTI vidutiniškai 56 savaites ($p < 0,001$).

Su sudėtinu antiretrovirusiniu gydymu buvo siejami tokie metabolizmo sutrikimai kaip hipertrigliceridemija, hipercholesterolemija, rezistentiškumas insulinui, hiperglikemija ir hiperlaktatemija (žr. 4.4 skyrių).

Psichikos sutrikimai

Dažni:	Nuotaikos sutrikimai, depresiniai sutrikimai
--------	--

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni:	Galvos skausmas
--------------	-----------------

Dažni: Burnos ir aplinkinės srities parestezija, tremoras, miego sutrikimai

Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažni: Viduriavimas, pykinimas, meteorizmas, vėmimas

Dažni: Pilvo skausmas, diskomfortas pilve, dispepsiniai simptomai, laisvi viduriai

Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai

Dažni: Padidėjęs transaminazių aktyvumas

Nedažni: Hiperbilirubinemija

Padidėjęs transaminazių aktyvumas ir hiperbilirubinemija (3 - 4 laipsnio) pirmiausia buvo stebima pacientams, kurių pradinių tyrimų rezultatai buvo nenormalūs. Beveik visi ligoniniai, kurių kepenų funkcijos tyrimų rezultatai buvo nenormalūs, buvo infekuoti ir hepatito B arba C virusais.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažni: Bėrimas

Nedažni: Angioedema

Reti: Stevens-Johnson sindromas

Bėrimai paprastai buvo nedidelio ir vidutinio laipsnio eriteminiai arba makulopapuliniai odos bėrimai su niežuliu arba be jo, atsirandantys antrą gydymo savaitę ir savaime praeinantys per dvi savaites, nenutraukiant gydymo amprenaviru. Aprašyti dažnesni bėrimai ligoniams, gydytiems amprenaviru kartu su efavirenzu. Sunkių ar gyvybei grėsmingų odos reakcijų, tarp jų Stevens-Johnson sindromas, pacientams, gydytiems amprenaviru, pasitaikė retai (< 1 %) (žr. 4.4 skyrių).

Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Padidėjusi KFK koncentracija, mialgija, miozitas ir retais atvejais rabdomiolizė buvo aprašyta proteazių inhibitorių grupėje, ypač juos derinant su nukleozidų analogais.

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažni: Nuovargis

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias oportunistines infekcijas (žr. skyrių 4.4).

Anksčiau gydytiems PI pacientams, gaunantiems Agenerase kapsules 600 mg du kartus per parą ir mažas ritonaviro dozes 100 mg du kartus per parą, atsiradusių nepageidaujamų reiškinių (2 - 4 laipsnio) bei 3/4 laipsnio laboratorinių pokyčių pobūdis ir dažnis buvo panašus į stebėtus, gydant tik Agenerase, išskyrus padidėjusią trigliceridų koncentraciją ir padidėjusią KFK koncentraciją, kurių padidėjimas labai dažnas pacientams, gaunantiems Agenerase ir mažas ritonaviro dozes.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie Agenerase perdozavimą yra nedaug. Perdozavus reikia stebėti, ar nepasireiškia toksinis poveikis (žr. 4.8 skyrių), jei reikia – taikyti įprastinį palaikomąjį gydymą. Kadangi daug amprenaviro jungiasi su baltymais, mažai tikėtina, kad dializė sumažintų jo koncentraciją kraujyje.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: proteazės inhibitorius. ATC kodas: J05A E05.

Veikimo mechanizmas

Amprenaviras yra konkuruojantis ŽIV-1 proteazės inhibitorius. Amprenaviras prisijungia prie ŽIV-1 proteazės aktyvios vietos, sutrikdo viruso gago ir gago polo poliproteinų prekursorių susidarymą, ir tokiu būdu susiformuoja nesubrendusios neužkrečiamos viruso dalelės. *In vitro* pastebimas fosamprenaviro antivirusinis poveikis priklauso nuo amprenaviro pėdsakų.

Antivirusinis poveikis *in vitro*

Amprenaviro antivirusinis poveikis *in vitro* buvo tirtas su ŽIV-1 IIIB ūmiai ir chroniškai infekuotose limfoblastinių ląstelių linijose (MT-4, CEM-CCRF, H9) ir periferinio kraujo limfocituose.

Amprenaviro 50 % sulaikomoji koncentracija (IC50) ūmiai užkrėstoms ląstelėms buvo nuo 0,012 iki 0,08 µM ir 0,41 µM chroniškai infekuotoms ląstelėms (1 µM = 0,50 µg/ml). Nebuvo nustatytas koks nors ryšys tarp amprenaviro poveikio ŽIV-1 *in vitro* ir jo ŽIV-1 replikacijos slopinimo žmonėms.

Atsparumas

In vitro

Serijinių *in vitro* pasąžo eksperimentų metu buvo parinkti ŽIV-1 izoliatai, mažiau jautrūs amprenavirui. Sumažėjęs jautrumas amprenavirui siejamas su virusų I50V, I84V, V32I+I47V ar I54M mutacijomis.

In vivo

a) Pacientai, kuriems netaikytas ARG ar gydymas PI

(Pastaba. Pacientų, kuriems netaikytas ARG ar gydymas PI, gydymas Agenerase nepatvirtintas).

Amprenaviro/fosamprenaviro vystymo programos metu buvo tiriamos įvairios gydymo schemos, pagal kurias buvo skiriama vartoti kartu ritonaviro arba neskiriama. Analizuojant pacientų, kurių virusologinis gydymas pagal schemas buvo nesėkmingas, mėginius, nustatyti keturi pagrindiniai atsparumo atsiradimo būdai: V32I+I47V, I50V, I54L/M ir I84V. Stebėta papildomų mutacijų, galinčių prisidėti prie atsparumo: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V ir I93L.

Pacientams, kuriems nebuvo taikytas ARG, vartojant šiuo metu patvirtintas fosamprenaviro/ritonaviro dozes, kaip ir vartojant ritonavirą pagal kitas rekomenduojamas gydymo PI schemas, aprašytų mutacijų nustatyta nedažnai. Šešiolikai iš 434 pacientų, kuriems nebuvo taikytas ARG, kurie ESS100732 tyrimo metu vartojo 700 mg fosamprenaviro/100 mg ritonaviro du kartus per parą, 48-tą gydymo savaitę nustatytas virusologinio gydymo nepakankamumas pagal 14 genotipuotų izoliatų. Trijuose iš 14 izoliatų nustatyta proteazių atsparumo mutacijų. Kiekviename iš 3 izoliatų nustatyta po vieną atsparumo mutaciją (atitinkamai K20K/R, I54I/L ir I93I/L).

13 iš 14 vaikų ir paauglių (iš 59 pacientų, kurie nebuvo gydyti PI) genotipinė izoliatų analizė parodė virusologinio gydymo nepakankamumą, atsparumo savybės buvo panašios į suaugusiųjų.

b) PI gydyti pacientai

Amprenaviras

Atliekant tyrimus su PI gydytais pacientais PRO30017 (600 mg amprenaviro/100 mg ritonaviro du kartus per parą tyrimo padaliniuose A ir B su atitinkamai 80 ir 37 pacientais), pacientams, kuriems antivirusinis gydymas buvo nesėkmingas, atsirado tokių viruso mutacijų: 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 ir I93L/M.

Fosamprenaviras

Atliekant tyrimus su PI gydytais pacientais APV30003 ir jo tęsinyje APV30005 (700 mg fosamprenaviro/100 mg ritonaviro du kartus per parą: n = 107), pacientams, per 96 gydymo savaites patyrusiems virusologinę nesėkmę, atsirado šių mutacijų: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V ir L90M.

Vaikų ir paauglių APV20003 ir APV29005 tyrimų metu 67 PI gydyti ligoniai buvo gydomi fosamprenaviru/ritonaviru ir genotipuoti 22 virusologinio gydymo nepakankamumo izoliatai, devyniems pacientams buvo nustatytos dėl gydymo atsiradusios proteazių mutacijos. Mutacijos buvo panašaus pobūdžio kaip jau aprašytų PI gydytų suaugusiųjų, gydytų fosamprenaviru/ritonaviru.

Analizės, paremtos genotipinio atsparumo tyrimu

Genotipinės interpretacijos sistemos gali būti pritaikytos norint įvertinti amprenaviro / ritonaviro ar fosamprenaviro / ritonaviro poveikį pacientams, kurių yra PI atsparūs izoliatai. Dabartinis (2006 m. liepos mėn.) ANRS AC-11 algoritmas fosamprenavirui / ritonavirui apibrėžia atsparumą, kai yra V32I+I47A/V arba I50V mutacijos, ar bent keturios mutacijos iš L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V ir L90M, ir tai susiję su padidėjusiu fenotipiniu atsparumu fosamprenavirui su ritonaviru ir taip pat su tikėtinu sumažėjusiu virusologiniu atsaku (padidėjusiu atsparumu). Išvados apie atskirų mutacijų ar mutacijų struktūrų svarbą gali keistis gavus papildomų duomenų, todėl rekomenduojama visada atsižvelgti į dabartinės interpretacijos sistemas analizuojant atsparumo tyrimo rezultatus.

Analizė, kuri remiasi fenotipinio atsparumo testavimu

Kliniškai patvirtintos fenotipinio interpretavimo sistemos gali būti naudojamos kartu su genotipiniais duomenimis amprenaviro / ritonaviro ar fosamprenaviro / ritonaviro aktyvumui įvertinti PI rezistentiškumą turintiems pacientams. Rezistentiškumą tiriančios diagnostinės kompanijos sukūrė klinikinio fenotipavimo ribas FPV/RTV, kurios gali būti naudojamos interpretuojant atsparumo tyrimų rezultatus.

Kryžminis atsparumas

ŽIV-1 izoliatai, mažiau jautrūs amprenavirui, buvo atrinkti atliekant *in vitro* serijinius (pasažo) bandymus. Nustatyta, kad imlumas amprenavirui sumažėjo virusams, kuriems atsirado I50V ar I84V, ar V32I+I47V, ar I54M mutacijos. Kiekviena iš šių keturių genetinių struktūrų, kurių sumažėjęs imlumas amprenavirui, taip pat yra šiek tiek kryžmiškai atspari ritonavirui, bet paprastai išlieka jautri indinavirui, nelfinavirui ir sakvinavirui. Šiuo metu yra duomenų apie kryžminį atsparumą tarp amprenaviro ir kitų proteazės inhibitorių visuose 4 fosamprenaviro atsparumo keliuose, arba vienam arba kombinacijoje kartu su kitomis mutacijomis. Remiantis duomenimis apie dvidešimt penkis pacientus, negavusius antiretrovirusinio gydymo ir neatsakiusius į gydymo schemas su fosamprenaviru (iš kurių vienam pradžioje buvo atsparumas lopinavirui ir sakvinavirui, o kitas buvo atsparus tipranavirui) amprenaviro atsparumo mechanizmai taip pat dalyvauja, kai susidaro ribotas kryžminis atsparumas atazanavirui / ritonavirui (3 iš 25 izoliatų), darunavirui / ritonavirui (4 iš 25 izoliatų), indinavirui / ritonavirui (vienas iš 25 izoliatų), lopinavirui / ritonavirui (3 iš 24 izoliatų), sakvinavirui (3 iš 24 izoliatų) ir tipranavirui / ritonavirui (4 iš 24 izoliatų). Priešingai, amprenaviras išlieka aktyvus, veikdamas kai kuriuos izoliatus, kurie yra atsparūs kitiems PI, ir šis aktyvumas priklauso nuo tuose izoliatuose esančių proteazei atsparių mutacijų skaičiaus ir tipo.

Kuo ilgiau tęsiamas nesėkmingas gydymas PI, tuo labiau didėja pagrindinių PI rezistentiškų mutacijų skaičius. Nesėkmingą gydymo schemą reikia nutraukti kuo anksčiau, kad būtų apribotas daugybinių mutacijų kaupimasis, kuris gali būti žalingas, taikant tolesnes gydymo schemas.

Kryžminis atsparumas tarp amprenaviro ir atvirkštinės transkriptazės inhibitorių mažai tikėtinas, nes fermentų poveikio sritys yra skirtingos.

Agenerase nerekomenduojamas monoterapijai dėl greito rezistentiškų virusų atsiradimo.

Kryžminio rezistentiškumo tarp amprenaviro ir reversinės transkriptazės inhibitorių atsiradimas yra mažai tikėtinas, nes fermentų taikiniai yra skirtingi.

Klinikinė patirtis:

PI gydyti suaugusieji. Sustiprintos Agenerase kapsulės

100 mg du kartus per parą Agenerase su ritonaviru veiksmingumas yra pagrįstas PRO30017 tyrimu. Tai atsitiktinių imčių atviras tyrimas, kuriame dalyvavo PI vartoję suaugusieji, kurių gydymas buvo virusologiškai nesėkmingas (virusų kiekis ≥ 1000 kopijų / ml). Jie buvo gydomi arba Agenerase (600 mg du kartus per parą) derinant su ritonaviru (100 mg du kartus per parą) ir nukleozido analogu (NRTI), arba taikant standartinį gydymą PI, daugiausia sustiprinant maža RTV doze.

PRO30017 tyrimo A pogrupyje dalyvavo šimtas šešiasdešimt trys (163) pacientai, kurių virusai buvo jautrūs Agenerase, mažiausiai vienam PI ir vienam NRTI. Atliekant pirminę analizę nustatyta, kad atsižvelgiant į vidutinio svertinio dydžio pokytį nuo pradinio (AAUCMB) plazmos virusų kiekio (ŽIV-1 RNR) 16 savaitę, skaičiuojant ne mažesnio poveikio ribą nei 0,4 log₁₀ kopijų / ml, APV/r poveikis buvo ne mažesnis kaip SOC PI grupėje.

Rezultatai 16 savaitę

	Amprenaviras / ritonaviras (n = 80)	SOC PI (n = 83): indinaviras / RTV (29 %) lopinaviras / RTV (36 %) sakvinaviras / RTV (20 %)	Gydymo skirtumas
<i>Pradinės charakteristikos</i>			
Mediana ŽIV-1 RNR (log ₁₀ kopijos / ml) (diapazonas)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Mediana CD4 (ląstelės / ml) (diapazonas)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Anksčiau vartotų PI skaičius (n (%))			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
pirminių mutacijų ¹ skaičiaus mediana	1,0 (diapazonas 0–2)	1,0 (diapazonas 0–2)	
Anksčiau vartotų NRTI skaičius (n (%))			
≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Rezultatai^a</i>			

Vidutinis plazmos ŽIV-1 RNR AAUCMB (log ₁₀ kopijos / ml)	-1,315	-1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c
Plazmos ŽIV-1 RNR mažiau nei 400 kopijų / ml (%)	66	70	6 (-21,9) ^c

^a numatytųjų gydyti (paveiktųjų) populiacija: nustatyta analizė.

^b vidutinis stratifikacinis skirtumas.

^c 95 % pasikliaujamasis intervalas.

¹ Pirminės mutacijos, apibūdintos IAS USA, pradinės analizės metu buvo 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Agenerase anksčiau intensyviai gydyti vaikai. Nesustiprintas Agenerase

Nesustiprinto Agenerase veiksmingumas įrodytas atliekant du nekontroliuotus klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 288 2–18 metų ŽIV infekuoti vaikai, iš kurių 152 buvo gydyti PI. Tyrimų metu buvo skiriamas Agenerase geriamasis tirpalas ir kapsulės tokiomis dozėmis: 15 mg/kg tris kartus per parą, 20 mg/kg tris kartus per parą, 20 mg/kg du kartus per parą ir 22,5 mg/kg du kartus per parą, nors daugumai tiriamųjų buvo skiriama 20 mg/kg du kartus per parą. Jie buvo mažiausiai 13 metų amžiaus, svėrė mažiausiai 50 kg ir gaudavo 1200 mg Agenerase du kartus per parą. Mažos ritonaviro dozės nebuvo skiriamos kartu, ir dauguma PI gydytų ligonių anksčiau buvo gavę mažiausiai vieną (78 %) ar du NRTI kartu su Agenerase. 48 savaitę maždaug 25 % tiriamųjų plazmos ŽIV-1 RNR buvo <10 000 kopijų / ml, o 9 % – <400 kopijų / ml; vidutinis CD4+ ląstelių pokytis nuo pradinių duomenų buvo 26 ląstelės / mm³ (n = 74).

Remiantis šiais duomenimis, reikia gerai apsvarstyti, ar parenkant geriausią gydymą vaikams, anksčiau jau vartojusiems PI, bus pasiekta laukiama nauda skiriant nesustiprintą Agenerase.

Nėra duomenų apie sustiprinto Agenerase veiksmingumą vaikams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Rezorbcija: išgertas amprenaviras greitai ir gerai rezorbuojamas. Absoliutus biologinis prieinamumas nėra žinomas, nes nėra tinkamo intraveninio preparato, kurį galima būtų vartoti žmonėms. Maždaug 90 % išgerto radioaktyviai pažymėto amprenaviro dozės buvo rasta šlapime ir išmatose, pirmiausia kaip amprenaviro metabolitai. Laikas, per kurį amprenaviro koncentracija serume tampa maksimali (t_{max}), yra 1 - 2 valandos (išgėrus kapsulę) ir maždaug 45 min. (išgėrus tirpalo). Antras koncentracijos padidėjimas stebimas po 10 - 12 valandų ir tai gali būti arba dėl uždelstos rezorbcijos, arba dėl enterohepatinės recirkuliacijos.

Vartojant gydomasias amprenaviro dozes kapsulėmis (1200 mg du kartus per parą), nusistovėjus koncentracijai, C_{max} yra 5,36 µg/ml (0,92 - 9,81), o C_{min} – 0,28 µg/ml (0,12 - 0,51). Vidutinis AUC (plotas po koncentracijos kreive), skiriant vaistą kas 12 val., yra 18,46 µg/h/ml (3,02 - 32,95). 50 mg ir 150 mg kapsulės yra bioekvivalentiškos. Geriamojo tirpalo, vartojamo ekvivalentinėmis dozėmis, biologinis prieinamumas mažesnis negu kapsulių, AUC maždaug 14 %, o C_{max} 19 % mažesnis (žr. 4.2 skyrių).

Amprenaviro AUC ir C_{min} padidėjo atitinkamai 64 % ir 508 %, o C_{max} sumažėjo 30 %, kai ritonaviras (100 mg du kartus per parą) buvo skiriamas kartu su amprenaviro kapsulėmis (600 mg du kartus per parą), lyginant su reikšmėmis, gautomis skiriant amprenaviro kapsules po 1200 mg du kartus per parą.

Nors, amprenaviro vartojant valgant, jo AUC sumažėjo 25 %, tai neturėjo poveikio amprenaviro koncentracijai, praėjus 12 val. po dozės suvartojimo (C₁₂). Todėl, nors maistas veikia rezorbcijos apimtį ir greitį, nusistovėjusios minimalios koncentracijos (C_{min,ss}) valgymas nepaveikė.

Pasiskirstymas: tariamas pasiskirstymo tūris yra maždaug 430 litrų (6 l/kg, skaičiuojant 70 kg kūno svorio). Tai rodo, kad pasiskirstymo tūris didelis ir kad iš sisteminės kraujotakos amprenaviras lengvai

prasiskverbia į audinius. Amprenaviro koncentracija smegenų skystyje sudaro mažiau kaip 1 % jo koncentracijos plazmoje.

In vitro tyrimuose apie 90 % amprenaviro jungiasi su baltymais. Daugiausia jis jungiasi su α_1 rūgščiuoju glikoproteinu (AAG), taip pat su albuminu. Nustatyta, kad AAG koncentracija, gydant antiretrovirusiniais vaistais, mažėja. Dėl to sumažėja bendra aktyvios medžiagos koncentracija plazmoje, bet laisvo amprenaviro kiekis, kuris ir yra aktyvus, atrodo, nesikeičia. Tuo tarpu, kai absoliučios laisvos aktyvios medžiagos koncentracijos lieka pastovios, laisvos aktyvios medžiagos procentas svyruos, visos aktyvios medžiagos nusistovėjusi koncentracija bus nuo $C_{\max,ss}$ iki $C_{\min,ss}$ per dozavimo intervalą. Tai sukels visos aktyvios medžiagos tariamo pasiskirstymo tūrio svyravimą, tačiau laisvos aktyvios medžiagos pasiskirstymo tūris nesikeis.

Kliniškai reikšmingos išstūmimo iš prisijungimo su baltymais sąveikos su vaistais, kurie daugiausia jungiasi su AAG, paprastai nestebina. Kad amprenaviras ir šie medikamentai vienas kitą išstumtų iš junginio su baltymais, visiškai neįtikėtina.

Metabolizmas: amprenaviras pirmiausia metabolizuojamas kepenyse, ir tik 3 % jo nepakitusio išsiskiria su šlapimu. Pirminis jo metabolizmas vyksta dalyvaujant citochromo P450 CYP3A4 fermentui. Amprenaviras yra CYP3A4 substratas ir jo inhibitorius, todėl vaistus, kurie yra CYP3A4 induktoriai, inhibitoriai ar substratai, kartu su Agenerase reikia vartoti atsargiai (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Eliminacija: amprenaviro pusinės eliminacijos iš plazmos laikas yra 7,1 - 10,6 valandos. Amprenaviro pusinės eliminacijos laikas iš plazmos pailgėja, kai Agenerase kapsulės skiriamos kartu su ritonaviru. Pakartotinai išgeriant amprenaviro dozes (po 1200 mg du kartus per parą), reikšmingos aktyvios medžiagos kumuliacijos nebūna. Amprenaviras daugiausia suardomas kepenyse, ir tik 3 % jo nepakitusio išsiskiria su šlapimu. Maždaug 14 % suvartotos amprenaviro dozės pašalinama su šlapimu nepakitusio vaisto ir metabolitų pavidalu ir maždaug 75 % pašalinama su išmatomis.

Ypatingos ligonių grupės:

Vaikai. Vaikų (ketverių metų ir vyresnių) organizme amprenaviro farmakokinetika panaši į suaugusių žmonių. Vaikams, vartojantiems 20 mg/kg kūno svorio Agenerase dozes du kartus per parą arba 15 mg/kg kūno svorio tris kartus per parą kapsulių pavidalu, vaisto koncentracija plazmoje yra beveik tokia pati kaip ir suaugusiems žmonėms, vartojantiems 1200 mg dozes du kartus per parą. Amprenaviro biologinis prieinamumas 14 % mažesnis, vartojant geriamąjį tirpalą negu kapsules, todėl Agenerase kapsulių ir Agenerase geriamojo tirpalo dozės neatitinka viena kitos miligramas į miligramą.

Vyresnio amžiaus žmonės. Vyresnių kaip 65 metų žmonių organizme amprenaviro farmakokinetika netirta.

Inkstų funkcijos sutrikimas. Ligoniai, kurių inkstų funkcija sutrikusi, specialiai netirti. Mažiau kaip 3 % gydamosios dozės išsiskiria su šlapimu nepakitusio amprenaviro pavidalu, todėl inkstų funkcijos sutrikimas amprenaviro eliminacijai didelės įtakos neturėtų daryti ir manoma, kad pradžioje dozės koreguoti nereikėtų. Ritonaviro inkstų klirensas taip pat yra nereikšmingas, todėl inkstų funkcijos sutrikimo poveikis amprenaviro ir ritonaviro išsiskyrimui turėtų būti minimalus.

Kepenų funkcijos sutrikimai. Amprenaviro farmakokinetika labai keičiasi pacientų, kurių kepenų funkcija vidutiniškai ar smarkiai pablogėjusi, organizmuose. Pacientams su vidutinio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimu amprenaviro AUC padidėja beveik tris kartus, didelio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimo atvejais - 4 kartus. Klirensas sumažėja taip, kaip didėja AUC. Todėl tokiems pacientams vaisto dozę reikia mažinti (žr. 4.2 skyrių). Sumažinus dozes, amprenaviro koncentracija plazmoje susidarys panaši kaip ir sveikų asmenų, gaunančių 1200 mg du kartus per parą be ritonaviro.

5.3 Ikiklinikiniai saugumo tyrimų duomenys

Ilgalaikiuose amprenaviro karcinogeniškumo tyrimuose su pelėmis ir žiurkėmis stebėtos patinėlių nepiktybinės hepatoceliulinės adenomos, skiriant vaistą dozėmis, kurios 2 kartus (pelėms) arba 3,8 karto (žiurkėms) viršija žmonių dozes – 1200 mg amprenaviro du kartus per parą. Pelių patinėlių organizmuose buvo stebėti kepenų ląstelių pažeidimo židiniai, skiriant dozes, ne mažiau kaip 2 kartus didesnes už žmonių terapines dozes.

Didesnis hepatoceliulinės karcinomos dažnis stebėtas visose amprenaviru gydytų pelių patinėlių grupėse. Tačiau šis dažnis statistškai reikšmingai nesiskyrė nuo kontrolinės pelių grupės patinėlių. Hepatoceliulinės adenomos ir karcinomos mechanizmas šiuose tyrimuose nebuvo išaiškintas, ir stebėto poveikio reikšmė žmonėms nežinoma. Tačiau nėra daug duomenų apie panašų poveikį žmonėms tiek klinikiniuose tyrimuose, tiek vaistui atsiradus rinkoje. Todėl neaišku, ar šie duomenys yra kliniškai reikšmingi.

Amprenaviras nebuvo mutageniškas ar genotoksiškas *in vivo* ir *in vitro* genetinio toksiškumo tyrimuose, tarp jų tiriant bakterijų reversines mutacijas (Ames testas), pelių limfomas, žiurkių mikrobranduolius ir žmogaus periferinių limfocitų chromosomų aberacijas.

Toksiškumo tyrimuose su subrendusiais gyvūnais kliniškai reikšmingi duomenys daugiausiai buvo susiję su kepenų ir virškinimo trakto sutrikimais. Kepenų toksiškumas pasireiškė kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu, padidėjusia kepenų mase ir mikroskopiniais pakitimais, tarp jų hepatocitų nekroze. Šis toksinis poveikis kepenims gali būti stebimas ir sekamas klinikinėje praktikoje, tiriant AST, ALT ir šarminės fosfatazės aktyvumą. Tačiau reikšmingas toksinis poveikis kepenims nebuvo stebėtas pacientams klinikinių tyrimų metu, tiek vartojant Agenerase, tiek ir nutraukus jo vartojimą.

Amprenaviras neveikia vaisingumo.

Vietinis toksinis ir įjautrinantis poveikis nestebėtas tyrimuose su gyvūnais, tačiau buvo nustatytas nestiprus dirginantis poveikis triušių akims.

Toksiškumo tyrimai su jaunais gyvūnais, gydytais nuo keturių dienų amžiaus, parodė didelį mirštamumą tiek kontrolinėje gyvūnų grupėje, tiek gaunančiųjų amprenavirą grupėje. Šie rezultatai rodo, kad jaunų gyvūnų metaboliniai mechanizmai nėra visiškai išsivystę, dėl ko negali išskirti amprenaviro arba kurio nors kritinio vaisto komponento (pvz., propilenglikolio, PEG 400). Negalima atmesti ir anafilaktinės reakcijos, susijusios su PEG 400, galimybės. Klinikiniuose tyrimuose amprenaviro vartojimo saugumas ir efektyvumas jaunesniems nei ketverių metų vaikams dar nebuvo nustatytas.

Nėščioms pelių, triušių bei žiurkių patelėms nebuvo ryškesnio poveikio vaisiaus raidai. Tačiau esant žymiai mažesnėms (triušiai) ar nežymiai didesnėms (žiurkės) plazmos koncentracijoms negu vartojant gydomasias dozes žmogaus organizme, buvo stebėti minimalūs pokyčiai, tarp jų čiobrialiaukės pailgėjimas ir minimalios skeleto variacijos, kas rodė raidos sulėtėjimą. Nuo dozės priklausomas placentos svorio padidėjimas buvo stebėtas tyrimuose su triušiais ir žiurkėmis, kas rodo poveikį placentos funkcijai. Todėl reprodukcinio amžiaus moterims, vartojančioms Agenerase, rekomenduojama naudoti efektyvius kontracepcijos metodus (pvz., barjerinius metodus).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės apvalkalas:

želatina,
glicerolis,
d-sorbitolis (E420) ir sorbitanų tirpalas,
titano dioksidas,

raudonas spaustuvinis rašalas.

Kapsulės vidus:

d-alfa tokoferilpolietilenglikolio 1000 sukcinatas (TPGS),
makrogolis 400 (PEG 400),
propilenglikolis.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Buteliuką reikia laikyti sandariai uždarytą.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Balti didelio tankio polietileno (HDPA) buteliukai. Kiekviename yra 480 kapsulių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/148/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2000 m. spalio 20 d.

Rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2005 m. lapkričio 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.emea.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Agenerase 150 mg minkštos kapsulės.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 150 mg amprenaviro.

Pagalbinės medžiagos:
sorbitolis (E420)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Minkšta kapsulė.

Pailga, nepermatoma, baltos arba kreminės spalvos. Ant jos įspaustas užrašas – GX CC1.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Agenerase vartojama kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) užkrėstiems suaugusiems pacientams ir vyresniems nei 4 metų amžiaus vaikams, jau gydytiems proteazių inhibitoriais (PI), gydyti. Agenerase kapsulės paprastai reikia skirti kartu su mažomis ritonaviro, kuris sustiprina amprenaviro farmakokinetiką, dozėmis (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius). Pasirenkant amprenavirą, reikia remtis individualaus virusų rezistentiškumo tyrimu ir pacientų gydymo istorija (žr. 5.1 skyrių).

Agenerase su ritonaviru skyrimas PI negydytiems pacientams naudos nedavė (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis pacientų, infekuotų ŽIV, gydymo patirties.

Visiems pacientams reikia išaiškinti, kad labai svarbu laikytis rekomenduojamo dozavimo režimo.

Agenerase yra geriama ir gali būti vartojama valgant ar nevalgus.

Vaikams ir suaugusiems žmonėms, negalintiems nuryti kapsulių, tiekiamas geriamasis Agenerase tirpalas.

Vartojant geriamojo tirpalo, amprenaviro biologinis prieinamumas 14 % mažesnis negu jo vartojant kapsulėmis, todėl vieną vaisto formą keičiant kita, nepakanka atsižvelgti tik į amprenaviro kiekį miligramais (žr. 5.2 skyrių).

Suaugusiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams (kai kūno svoris didesnis nei 50 kg): Agenerase rekomenduojama gerti po 600 mg du kartus per parą su 100 mg ritonaviro du kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais.

Jei Agenerase kapsulės vartojamos be ritonaviro, reikia vartoti didesnes Agenerase dozes (1200 mg du kartus per parą).

Vaikams nuo 4 iki 12 metų ir pacientams, sveriantiems mažiau kaip 50 kg: Agenerase rekomenduojama gerti po 20 mg/kg kūno svorio du kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, neviršijant 2400 mg paros dozės (žr. 5.1 skyrių).

Agenerase derinio su mažomis ritonaviro ar kitų proteazės inhibitorių dozėmis farmakokinetika, efektyvumas ir saugumas vaikams dar nebuvo tirtas. Todėl tokiu vaistų deriniu vaikai neturi būti gydomi.

Jaunesniems kaip 4 metų vaikams: Agenerase nerekomenduojama skirti jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams, nes nepakanka duomenų apie saugumą ir efektyvumą (žr. 5.2 skyrių).

Vyresnio amžiaus žmonėms: Amprenaviro farmakokinetika, efektyvumas ir vartojimo saugumas vyresniems kaip 65 metų amžiaus pacientams neištirtas (žr. 5.2 skyrių).

Esant inkstų funkcijos sutrikimui: dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Esant kepenų funkcijos sutrikimui: daugiausia amprenaviro metabolizuojama kepenyse. Ligoniams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Agenerase kapsules reikia skirti atsargiai. Šioje pacientų grupėje klinikinis efektyvumas ir vartojimo saugumas nebuvo nustatytas. Asmenims, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra farmakokinetinių duomenų apie Agenerase kapsulių vartojimą be ritonaviro. Remiantis farmakokinetiniais duomenimis, Agenerase dozė turi būti sumažinta iki 450 mg du kartus per parą gydant suaugusius pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi vidutiniškai, o žmonėms, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, - iki 300 mg Agenerase du kartus per parą. Dozavimas vaikams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nežinomas (žr. 5.2 skyrių).

Amprenaviro derinio su ritonaviru poveikis ligoniams, sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, netirtas. Negalima rekomenduoti jokių šio derinio dozių. Reikia atsargiai skirti jį pacientams, sergantiems lengvo ar vidutinio laipsnio kepenų funkcijos nepakankamumu; sergantiejiems sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu amprenaviro derinys su ritonaviru kotraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

Agenerase neturi būti skiriamas kartu su vaistinėmis preparatais, pasižyminčiais siauru terapiniu intervalu, kurie yra citochromo P450 3A4 (CYP3A4) substratai. Skiriant kartu su šiais preparatais, gali būti konkurenciškai slopinamas šių vaistinių preparatų metabolizmas ir susidaryti sąlygos atsirasti sunkiems ir (arba) gyvybei grėsmingiems nepageidaujamiems reiškiniams, tokiems kaip širdies ritmo sutrikimai (pvz., amiodaronas, bepridilis, kvinidinas, terfenadinas, astemizolis, cisapridas, pimoizidas), kvėpavimo slopinimas ir (arba) užsitęsusi sedacija (pvz., vartojant kartu su geriamuoju triazolamu ar midazolamu (įspėjimą dėl parenteriniu būdu skiriamo midazolamo žr. 4.5 skyriuje)) bei periferinis vazospazmas arba kitų audinių išemija, taip pat smegenų ir miokardo išemija (pvz., skalsių dariniai).

Agenerase kartu su ritonaviru negalima skirti pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu.

Negalima vartoti Agenerase ir rifampicino derinio kartu su mažos dozės ritonaviru (žr. 4.5 skyrių).

Agenerase ir ritonaviro negalima skirti kartu su tais vaistais, kurių terapinis langas yra siauras ir kurie labai priklauso nuo CYP2D6 metabolizmo, pvz., su flekainidu ir propafenonu (žr. 4.5 skyrių).

Žoliniai preparatai, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*), neturi būti vartojami kartu su amprenaviru, nes gali sumažėti jo koncentracija plazmoje ir klinikinis amprenaviro poveikis (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai turi būti informuoti, kad Agenerase ar bet kuri kita dabartinė antiretrovirusinio gydymo priemonė neišgydo nuo ŽIV ir kad jie vis vien gali susirgti sąlyginai patogeninių mikrobus sukelta infekcija arba patirti kitų ŽIV infekcijos komplikacijų.

Neįrodyta, kad dabartinės antiretrovirusinio gydymo priemonės, tarp jų Agenerase, apsaugo nuo pavojaus ŽIV perduoti kitiems per lytinius santykius ar per kraują. Todėl reikia ir toliau laikytis atitinkamų atsargumo priemonių.

Remiantis dabartiniais farmakodinamikos duomenimis, amprenaviras turi būti vartojamas kartu su mažiausiai dviem kitais antiretrovirusiniais vaistais. Skiriant amprenavirą kaip monoterapijos priemonę, greitai atsiranda atsparių virusų (žr. 5.1 skyrių). Paprastai Agenerase kapsules reikia skirti kartu su mažomis ritonaviro dozėmis ir kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų liga: amprenaviro saugumas ir efektyvumas nenustatytas pacientams, turintiems žymių kepenų funkcijos sutrikimų. Agenerase kartu su ritonaviru kontraindikuotinas pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, sergantiems lėtiniu B ar C hepatitu ir gaunantiems sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, yra padidėjusi sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų reiškinių rizika. Jei kartu skiriamas antivirusinis gydymas sergantiems hepatitu B ar C, prašome remtis atitinkama informacija apie šiuos vaistus.

Sudėtinio antiretrovirusinio gydymo metu pacientams, sergantiems kepenų ligomis, taip pat lėtiniu aktyviu hepatitu, padažnėja kepenų funkcijos sutrikimų, todėl juos reikia atitinkamai stebėti. Jei atsiranda požymių, rodančių kepenų ligos blogėjimą, reikia spręsti, ar sustabdyti, ar nutraukti gydymą.

Vaistiniai preparatai – tarpusavio sąveika

Rekomenduojama Agenerase su ritonaviru nevartoti kartu su flutikazonu ar kitais gliukokortikoidais, kurie metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4, nebent galima gydymo nauda yra didesnė nei sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo (Cushing) sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą, rizika (žr. 4.5 skyrių).

HMG-CoA reduktazės inhibitorių lovastatino ir simvastatino metabolizmas labai priklausomas nuo CYP3A4, todėl nerekomenduojama vartoti Agenerase kartu su simvastatinu arba lovastatinu dėl padidėjusios miopatijos rizikos, taip pat rabdomiolizės. Be to, reikia laikytis atsargumo priemonių, jei Agenerase vartojama kartu su atorvastatinu, kuris mažesniu mastu metabolizuojamas CYP3A4. Šiuo atveju reikia skirti mažesnę atorvastatino dozę. Jei yra indikuotinas gydymas HMG-CoA reduktazės inhibitoriumi, rekomenduojama skirti pravastatiną arba fluvastatiną (žr. 4.5 skyrių).

Vartojant kai kuriuos vaistinius preparatus, tokius kaip karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, tricikliai antidepresantai ir varfarinas (stebint TNS – tarptautinį normalizuotą santykį), kurie gali sukelti sunkių ar gyvybei grėsmingų nepageidaujamų reiškinių, galima stebėti jų koncentraciją kraujyje; tai turėtų iki minimumo sumažinti galimų vartojimo saugumo problemų riziką, vartojant juos kartu su Agenerase.

Nerekomenduojama Agenerase vartoti kartu su halofantrinu ar lidokainu (sistemiškai vartojamu) (žr. 4.5 skyrių).

Atsargiai vartoti prieštraukulinių vaistų (karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino). Šių vaistų vartojant kartu su Agenerase, plazmoje sumažėja amprenaviro koncentracija ir gali sumažėti Agenerase efektyvumas (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su Agenerase skiriant imunosupresantų (ciklosporino, takrolimo, rapamicino), rekomenduojama sekti jų terapinę koncentraciją (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su Agenerase reikia atsargiai skirti PDE5 inhibitorių (pvz., sildenafilio ir vardenafilio) (žr. 4.5 skyrių).

Taip pat kartu su Agenerase atsargiai skirti delavirdino (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su Agenerase skiriant rifabutino, jo dozę rekomenduojama sumažinti mažiausiai 50 %. Kai kartu dar skiriama ir ritonaviro, gali prireikti mažinti dozę (žr. 4.5 skyrių).

Dėl metabolinių sąveikų su amprenaviru galimybės gali pasikeisti hormoninių kontraceptikų efektyvumas, tačiau nėra pakankamai informacijos, kad būtų galima prognozuoti sąveikų pobūdį. Todėl reprodukcinio amžiaus moterims rekomenduotini alternatyvūs patikimi kontracepcijos metodai (žr. 4.5 skyrių).

Skiriant amprenavirą kartu su metadonu, mažėja metadono koncentracija. Todėl tais atvejais, kai metadonas skiriamas kartu su amprenaviru, pacientus reikia stebėti dėl opiatų abstinencijos sindromo, ypač jei kartu skiriamos mažos ritonaviro dozės. Jokių amprenaviro, kai jis skiriamas kartu su metadonu, dozės koregavimo rekomendacijų šiuo metu negalima pateikti.

Agenerase kapsulėse yra vitamino E (36 TV/50 mg kapsulėje), todėl nerekomenduojama papildomai skirti vitamino E.

Agenerase kapsulėse taip pat yra sorbitolio (E420). Pacientams, sergantiems reta įgimta liga – fruktozės netoleravimu, šio vaisto vartoti negalima.

Dėl galimo pavojaus apsinuodyti propilenglikoliu, esančiu geriamajame Agenerase tirpale, ši vaisto forma kontraindikuotina jaunesniems nei 4 metų amžiaus vaikams ir turi būti atsargiai vartojama gydant tam tikrų kitų populiacijų pacientus. Išsami informacija apie šios vaisto formos skyrimą pateikta Agenerase geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santraukoje.

Bėrimai ir odos reakcijos

Dauguma pacientų, kuriems pasireiškė nedidelis ar vidutinio laipsnio bėrimas, gali tęsti Agenerase vartojimą. Atitinkami antihistamininiai preparatai (pvz., cetirizino dihidrochloridas) gali sumažinti niežulį ir pagreitinti bėrimo išnykimą. Agenerase vartojimą reikia visam laikui nutraukti, kai bėrimą lydi bendri, alerginiai ar gleivinių pažeidimų simptomai (žr. 4.8 skyrių).

Hiperglikemija

Kai kuriems pacientams, gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, tarp jų proteazių inhibitoriais, stebėtas naujai atsiradęs cukrinis diabetas, hiperglikemijos ar esamo cukrinio diabeto paūmėjimo atvejai. Kai kuriems iš jų hiperglikemija buvo sunki ir kai kuriais atvejais susijusi su ketoacidoze. Daugeliui pacientų buvo komplikuočių medicininių būklių, kai kurias iš jų reikėjo gydyti vaistais, kurie galėjo sukelti cukrinį diabetą arba hiperglikemiją. Prieš pradėdant gydymą Agenerase reikia ištirti gliukozės koncentraciją kraujyje ir reguliariai ją tirti gydymo metu.

Lipodistrofija

Su sudėtinu antiretrovirusiniu gydymu siejamas ŽIV užsikrėtusių pacientų kūno riebalų persiskirstymas (lipodistrofija). Šio reiškinio ilgalaikės pasekmės šiuo metu nežinomos. Žinios apie jo išsivystymo mechanizmą nepakankamos. Buvo iškelta hipotezė, kad yra ryšys tarp visceralinės lipomatozės ir proteazių inhibitorių, lipoatrofijos ir nukleotidų reversinės transkriptazės inhibitorių. Didesnė lipodistrofijos rizika susijusi su tokiais individualiais faktoriais kaip vyresnis amžius ir su vaistais susijusiais faktoriais, tokiais kaip ilgesnė antiretrovirusinio gydymo trukmė ir su tuo susiję metaboliniai sutrikimai. Atliekant klinikinį ištyrimą, reikia įvertinti riebalų persiskirstymo požymius.

Lipidų padaugėjimas

Gydant amprenaviru padidėjo trigliceridų ir cholesterolio koncentracijos. Prieš pradėdant gydymą Telzir, reikia ištirti trigliceridų ir cholesterolio koncentracijas kraujyje ir reguliariai jas tirti gydymo metu (žr. 4.8 skyrių).

Lipidų apykaitos sutrikimai turi būti gydomi priklausomai nuo klinikinės situacijos.

Hemofilija sergantys pacientai

Buvo aprašyti padidėjusio kraujavimo, taip pat spontaninių odos hematomų ir hemartrozių atvejai pacientams, sergantiems A ir B tipų hemofilija ir gydytiems proteazių inhibitoriais. Kai kuriems pacientams papildomai buvo skirtas VIII faktorius. Daugiau kaip pusė aprašytų atvejų gydymas proteazių inhibitoriais buvo tęsiamas arba vėl pradėtas tuo atveju, jei gydymas prieš tai buvo nutrauktas. Priežastinis ryšys buvo nustatytas, nors veikimo mechanizmas nebuvo išaiškintas. Todėl hemofilija sergančius pacientus reikia informuoti apie tai, kad gali padidėti kraujavimas.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis carinii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

4.5 Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais ir kitokia sąveika

Buvo atlikti sąveikos tyrimai su amprenaviru, skiriant jį vieną kaip proteazių inhibitorių. Kai amprenaviras skiriamas kartu su ritonaviru, pastarojo metabolinė sąveika su vaistais gali dominuoti, nes ritonaviras yra galtingesnis CYP3A4 inhibitorius. Ritonaviras taip pat slopina CYP2D6 bei sužadina CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 ir gliukuronoziltransferazę. Todėl prieš skiriant Agenerase su ritonaviru, reikia susipažinti su visa informacija apie ritonavirą.

Amprenaviras ir ritonaviras pirmiausia metabolizuojami kepenyse citochromo CYP3A4 fermento. Todėl vaistiniai preparatai, kurie metabolizuojami tuo pačiu būdu arba kurie keičia CYP3A4 aktyvumą, gali keisti amprenaviro farmakokinetiką. Amprenaviras ir ritonaviras taip pat gali keisti kitų vaistinių preparatų, kurie metabolizuojami tuo pačiu būdu, farmakokinetiką.

Kontraindikuotini deriniai (žr. 4.3 skyrių)

CYP3A4 substratai, turintys siaurą terapinį indeksą

Agenerase negalima skirti kartu su vaistais, kurių siauras terapinis langas ir kurių veikliosios medžiagos yra citochromo P450 3A4 (CYP3A4) substratai. Jų skiriant kartu, gali būti slopinamas šių veikliųjų medžiagų metabolizmas ir padidėti jų koncentracija kraujyje. Tai gali sukelti sunkų ir (arba) gyvybei pavojingą nepageidaujamą poveikį, pvz., širdies aritmiją (pvz., amiodaronas, astemizolis, bepridilis, cisapridas, pimoizidas, kvinidinas, terfenadinas), periferinių kraujagyslių spazmą ar išemiją (pvz., ergataminas, dihidroergotaminas).

CYP2D6 substratai, turintys siaurą terapinį indeksą

Agenerase ir ritonaviro negalima skirti kartu su vaistais, kurių veikliosios medžiagos priklauso nuo CYP2D6 metabolizmo ir kurių koncentracijos plazmoje padidėjimas gali sukelti sunkų ir (arba) gyvybei pavojingą nepageidaujamą poveikį (pvz., flekainidas ir propafenonas).

Rifampicinas

Rifampicinas stipriai indukuoja CYP3A4 citochromą ir 82 % sumažina amprenaviro AUC, kas gali sukelti virusologinio atsako susilpnėjimą ir atsparumo išsivystymą. Bandant įveikti poveikio susilpnėjimą, didinant ritonaviro ir kitų proteazių inhibitorių dozę, labai dažnai pasireiškė kepenų reakcijos. Negalima Agenerase ir rifampicino derinio vartoti kartu su mažos dozės ritonaviru (žr. 4.3 skyrių).

Jonažolė (*Hypericum perforatum*)

Kartu su amprenaviro skiriant jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatų, sumažėja amprenaviro koncentracija serume. Tai atsitinka todėl, kad jonažolė sužadina vaistus metabolizuojančius fermentus. Todėl žolinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės, kartu su Agenerase vartoti nereikėtų. Jei pacientas jau vartoja jonažolės preparatų, reikia stebėti amprenaviro koncentraciją ir, jei galima, virusų kiekį, bei nutraukti jonažolės vartojimą. Nutraukus jonažolės vartojimą gali padidėti amprenaviro koncentracija, todėl gali prireikti koreguoti amprenaviro dozę. Nutraukus gydymą jonažole, fermentus sužadinantis poveikis išlieka dar mažiausiai 2 savaites.

- Kiti deriniai

Toliau pateikti kiti duomenys apie vaistų sąveiką buvo gauti, atlikus tyrimus su suaugusiais pacientais.

Antiretrovirusiniai vaistai

- **Proteazių inhibitoriai (PI):**

Indinaviras: indinaviro AUC (plotas po koncentracijos-laiko kreive), C_{min} ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 38 %, 27 % ir 22 %, kai jis buvo skiriamas su amprenaviro. Klinikinė šių pokyčių svarba nežinoma. Amprenaviro AUC, C_{min} ir C_{max} padidėjo atitinkamai 33 %, 25 % ir 18 %. Skiriant indinavirą kartu su amprenaviro, jų dozių koreguoti nereikia.

Sakvinaviras: sakvinaviro AUC, C_{min} atitinkamai sumažėjo 19 % ir 48 % ir C_{max} padidėjo 21 %, kai jis buvo skiriamas su amprenaviro. Klinikinė šių pokyčių svarba nežinoma. Amprenaviro AUC rodmuo, C_{min} ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 32 %, 14 % ir 37 %. Skiriant sakvinavirą kartu su amprenaviro, jų dozių koreguoti nereikia.

Nelfinaviras: nelfinaviro AUC, C_{min} ir C_{max} padidėjo atitinkamai 15 %, 14 % ir 12 %, kai jis buvo skiriamas su amprenaviro. Amprenaviro C_{max} sumažėjo 14 %, tuo tarpu AUC ir C_{min} padidėjo atitinkamai 9 % ir 189 %. Skiriant nelfinavirą kartu su amprenaviro, jų dozių koreguoti nereikia (žr. taip pat apie efavirenzą žemiau).

Ritonaviras: amprenaviro AUC ir C_{min} padidėjo atitinkamai 64 % ir 508 %, o C_{max} sumažėjo 30 %, kai ritonaviras (po 100 mg du kartus per parą) buvo skiriamas kartu su amprenaviro kapsulėmis (600 mg du kartus per parą), lyginant su reikšmėmis, gautomis skiriant amprenaviro kapsules po 1200 mg du kartus per parą. Klinikiniai tyrimai, kuriuose buvo vartotos 600 mg du kartus per parą amprenaviro ir 100 mg du kartus per parą ritonaviro dozės, patvirtino šių režimų saugumą ir efektyvumą.

Lopinaviras/ritonaviras (Kaletra): atviro farmakokinetinio tyrimo, vartojant vaisto su maistu, metu lopinaviro AUC, C_{max} ir C_{min} sumažėjo atitinkamai 38 %, 28 % ir 52 %, kai amprenaviro (750 mg du kartus per parą) buvo skiriama kartu su Kaletra (400 mg lopinaviro + 100 mg ritonaviro du kartus per parą). To paties tyrimo metu amprenaviro AUC rodmuo, C_{max} ir C_{min} padidėjo atitinkamai 72 %, 12 % ir 483 %, lyginant su reikšmėmis, gautomis skiriant standartinės amprenaviro dozės (1200 mg du kartus per parą).

Amprenaviro C_{min} , skiriant amprenaviro (600 mg du kartus per parą) ir Kaletra (400 mg lopinaviro + 100 mg ritonaviro) derinį, buvo apytiksliai 40 – 50 % mažesnė nei skiriant amprenavirą (600 mg du kartus per parą) kartu su ritonaviro 100 mg du kartus per parą. Papildomai paskyrus ritonavirą kartu su amprenaviro ir Kaletra deriniu, lopinaviro C_{min} padidėja, bet amprenaviro C_{min} nekinta. Negalima rekomenduoti dozių, skiriant amprenavirą kartu su Kaletra, bet reikia atidžiai stebėti ligonius, nes šio derinio saugumas ir efektyvumas nežinomas.

- **Nukleozidiniai reversinės transkriptazės inhibitoriai (NRTI):**

Zidovudinas: zidovudino AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 31 % ir 40 %, kai buvo skiriamas su amprenaviru. Amprenaviro AUC ir C_{max} nepakito. Skiriant zidovudiną kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia.

Lamivudinas: lamivudino ir amprenaviro AUC ir C_{max} nepakito, kai šie vaistiniai preparatai buvo skiriami kartu. Skiriant lamivudiną kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia.

Abakaviras: abakaviro AUC, C_{min} , ir C_{max} nepakito, skiriant jį kartu su amprenaviru. Amprenaviro AUC rodmuo, C_{min} , ir C_{max} padidėjo atitinkamai 29 %, 27 % ir 47 %. Skiriant abakavirą kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia.

Didanozinas: nebuvo atlikta jokių farmakokinetinių tyrimų. Agenerase skiriant kartu su didanozinu, tačiau dėl didanozino antacidinio komponento rekomenduojama, kad didanozinas ir Agenerase būtų skiriami mažiausiai vienos valandos intervalu (žr. toliau apie skrandžio rūgštingumą mažinančius vaistus).

- **Nenukleozidiniai reversinės transkriptazės inhibitoriai (NNRTI):**

Efavirenas: efavirenas mažina amprenaviro C_{max} , AUC ir $C_{min,ss}$ maždaug 40 % suaugusiųjų organizmuose. Kai amprenaviras derinamas su ritonaviru, efavireno poveikis kompensuojamas farmakokinetiką stimuliuojančiu ritonaviro poveikiu. Todėl, jei efavirenas yra skiriamas derinyje su amprenaviru (600 mg du kartus per parą) ir ritonaviru (100 mg du kartus per parą), dozės koreguoti nereikia.

Jei efavirenas yra skiriamas derinyje su amprenaviru ir nelfinaviru, nė vieno vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia.

Nerekomenduojama gydyti efavirenu kartu su amprenaviru ir sakvinaviru, nes abiejų proteazių inhibitorių ekspozicija sumažėtų.

Jokių dozavimo rekomendacijų negalima pateikti apie amprenaviro skyrimą kartu su kitais proteazių inhibitoriais ir efavirenu vaikams. Tokio derinio reikia vengti ir gydant pacientus su kepenų funkcijos sutrikimu.

Nevirapinas: nevirapino poveikis kitiems proteazių inhibitoriams ir ribotas duomenų kiekis leidžia manyti, kad nevirapinas gali sumažinti amprenaviro koncentraciją serume.

Delavirdinas: delavirdino AUC, C_{max} ir C_{min} sumažėjo atitinkamai 61 %, 47 % ir 88 %, kai jis buvo skiriamas su amprenaviru. Amprenaviro AUC, C_{max} ir C_{min} padidėjo atitinkamai 130 %, 40 % ir 125 %.

Jokių dozavimo rekomendacijų negalima pateikti apie amprenaviro skyrimą kartu su delavirdinu. Jei šie vaistiniai preparatai vartojami kartu, ligonius reikia atidžiai stebėti, nes delavirdinas gali būti mažiau efektyvus dėl sumažėjusios ir galimai subterapinės koncentracijos plazmoje.

Negalima rekomenduoti jokių dozių, skiriant amprenaviro ir mažas dozes ritonaviro kartu su delavirdinu. Skiriant šiuos vaistus kartu, ligonius reikia atidžiai stebėti bei sekti kliniškai ir atliekant virusologinius tyrimus, nes sunku numatyti amprenaviro ir ritonaviro derinio poveikį delavirdinui.

Antibiotikai/priešgrybeliniai vaistai

Rifabutinas: skiriant amprenavirą su rifabutinu, rifabutino AUC padidėjo 193 % ir padaugėjo su rifabutino vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Rifabutino koncentracija plazmoje padidėja dėl to, kad amprenaviras slopina rifabutino metabolizmą, kuriame dalyvauja CYP3A4. Kai kliniškai būtina kartu skirti rifabutiną su Agenerase, patartina rifabutino dozę mažinti mažiausiai iki pusės rekomenduojamos dozės, nors apie tai klinikinių duomenų nėra. Skiriant su ritonaviru, rifabutino koncentracija gali labai padidėti.

Klaritromicinas: klaritromicino AUC ir C_{min} nepakito, o C_{max} sumažėjo 10 %, skiriant jį kartu su amprenaviru. Amprenaviro AUC, C_{min} ir C_{max} atitinkamai padidėjo 18 %, 39 % ir 15 %. Skiriant klaritromiciną kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia. Skiriant su ritonaviru, klaritromicino koncentracija gali padidėti.

Eritromicinas: nebuvo atlikta jokių farmakokinetinių tyrimų apie Agenerase skyrimą kartu su eritromicinu, tačiau abiejų vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje gali padidėti, juos skiriant kartu.

Ketokonazolis / Itrakonazolis: ketokonazolio AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 44 % ir 19 %, jį skiriant kartu su amprenaviru. Amprenaviro AUC rodmuo ir C_{max} atitinkamai padidėjo 31 % ir sumažėjo 16 %. Manoma, kad itrakonazolio koncentracijos turėtų didėti taip pat kaip ketokonazolio. Skiriant ketokonazolį arba itrakonazolį kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia. Kartu skiriant 700 mg fosamprenaviro su 100 mg ritonaviru du kartus per parą ir 200 mg ketokonazolio vieną kartą per parą, ketokonazolio plazmos C_{max} padidėja 25%, o AUC (0- τ) padidėja 2,69 karto lyginant su duomenimis, gautais skiriant 200 mg ketokonazolio vieną kartą per parą be fosamprenaviro su ritonaviru. Amprenaviro C_{max} , AUC ir C_{min} nekito. Nerekomenduojama vartoti didelių ketokonazolio ar itrakonazolio dozių (>200 mg per parą), kai kartu skiriama Agenerase su ritonaviru.

Kita galima sąveika

Kiti vaistiniai preparatai, išvardyti toliau, tarp jų CYP3A4 substratai, inhibitoriai ar induktoriai, gali sąveikauti su Agenerase, juos skiriant kartu. Klinikinė šių galimų sąveikų reikšmė nežinoma ir nebuvo tiriama. Todėl pacientai turi būti stebimi dėl toksinių reakcijų, susijusių su šiais vaistiniais preparatais, kai jie skiriami kartu su Agenerase.

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai: remiantis duomenimis, gautais tiriant kitus proteazių inhibitorius, patartina nevartoti šių preparatų tuo pačiu metu kaip ir Agenerase, nes gali pablogėti pastarojo absorbcija. Rekomenduojama, kad skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai ir Agenerase būtų vartojami mažiausiai vienos valandos intervalu.

Prieštraukulinių vaistai: kartu su amprenaviru skiriant vaistų nuo traukulių, kurie sužadina fermentus (fenitoino, fenobarbitalio, karbamazepinos), gali sumažėti amprenaviro koncentracija plazmoje. Todėl reikia atsargiai skirti tokius vaistų derinius bei sekti terapines koncentracijas (žr. 4.4 skyrių).

Kalcio kanalų blokatoriai: amprenaviras gali padidinti amlodipino, tokių kalcio kanalų blokatorių, kaip amlodipino diltiazemo, felodipino, izradipino, nikardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino ir verapamilo, koncentracijas serume, galimai padidindamas šių vaistinių preparatų aktyvumą ir toksiškumą.

Vaistai erekcijos sutrikimams gydyti: remiantis duomenimis, gautais kitų proteazių inhibitorių tyrimų metu, reikia laikytis atsargumo priemonių, skiriant PDE5 inhibitorius (pvz., sildenafilį ir vardenafilį pacientams, gydomiems Agenerase. Kartu skiriant Agenerase gali stipriai padidėti PDE5 inhibitoriaus koncentracija plazmoje, dėl ko gali atsirasti su juo susijusių nepageidaujamų reiškinių, įskaitant hipotenziją, matymo sutrikimus ir priapizmą (žr. 4.4 skyrių)

Flutikazono propionatas (sąveika su ritonaviru): Klinikinio tyrimo metu, kai sveiki žmonės 7 dienas vartojo ritonaviro 100 mg kapsulių du kartus per parą kartu su 50 µg flutikazono propionato į nosį (4 kartus per parą), flutikazono propionato koncentracija plazmoje ryškiai padidėjo, o endogeninio kortizolio koncentracija sumažėjo maždaug 86% (90% patikimumo intervalas 82-89%). Kai flutikazono propionato inhaliuojama, gali būti didesnis poveikis. Yra pranešimų, kad pacientams, kurie vartojo ritonaviro ir inhaliavo ar vartojo į nosį flutikazono propionato, išryškėjo sisteminis kortikosteroidų poveikis, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą; šių reiškinių taip pat gali atsirasti vartojant kitų kortikosteroidų, kuriuos metabolizuoja P450 3A, pvz., budesonido. Todėl rekomenduojama Agenerase su ritonaviru kartu su šiais gliukokortikoidais nevartoti, nebent galima gydymo nauda yra didesnė nei sisteminio gliukokortikoidų poveikio rizika (žr. 4.4 skyrių). Turėtų būti svarstoma - mažinti tokio gliukokortikoido dozę, atidžiai kontroliuojant jo vietinį ir sisteminį poveikį, ar skirti gliukokortikoido, kuris nėra CYP3A4 substratas (pvz., beklometazono). Be to, jei gydymas gliukokortikoidais nutraukiamas, dozė gali būti laipsniškai mažinama per ilgesnį laikotarpį. Didelės flutikazono koncentracijos sisteminės ekspozicijos poveikis ritonaviro koncentracijai plazmoje dar nežinomas.

HMG-CoA reduktazės inhibitoriai: tikėtina, kad tokių HMG-CoA reduktazės inhibitorių kaip lovastatinas ir simvastatinas, kurių metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A4, koncentracijos plazmoje labai padidės, vartojant juos kartu su Agenerase. Kadangi padidėjusios HMG-CoA reduktazės inhibitorių koncentracijos gali sukelti miopatiją, taip pat rabdomiolizę šių vaistinių preparatų skirti kartu su Agenerase nerekomenduotina. Atorvastatino metabolizmas mažiau priklauso nuo CYP3A4. Jo vartojant su Agenerase, reikia skirti mažiausią įmanomą atorvastatino dozę. Pravastatino ir fluvastatino metabolizmas nepriklauso nuo CYP3A4, todėl nėra tikėtinos jų tarpusavio sąveikos su proteazių inhibitoriais. Jei indikuotinas gydymas HMG-CoA reduktazės inhibitoriais, patariama skirti pravastatiną arba fluvastatiną.

Imunosupresantai: rekomenduojama dažnai tikrinti imunosupresantų koncentracijas plazmoje, kol jos nenusistovės. Kartu skiriant amprenaviro ir ciklosporino, rapamicino ir takrolimo, koncentracijos gali padidėti (žr. 4.4 skyrių).

Midazolamas: didžiąją dalį midazolamo metabolizuoja CYP3A4. Vartojimas kartu su Agenerase bei kartu su arba be ritonaviro gali lemti žymų šio benzodiazepino koncentracijos padidėjimą. Vaistų sąveikos tyrimų, vartojant Agenerase kartu su benzodiazepiniais, neatlikta. Remiantis duomenimis apie kitus CYP3A4 inhibitorius manoma, kad midazolamo koncentracija plazmoje bus reikšmingai didesnė, jei jis bus vartojamas per burną. Dėl to skirti Agenerase kartu su geriamuoju midazolamu negalima (žr. 4.3 skyrių), o midazolamą parenteraliai kartu su Agenerase reikia skirti atsargiai. Duomenys apie midazolamo vartojimą kartu su kitais proteazių inhibitoriais rodo, kad midazolamo kiekis plazmoje galimai padidėja 3-4 kartus. Jei Agenerase kartu su arba be ritonaviro skiriamas kartu su parenteraliniu midazolamu, tai būtina daryti intensyvios terapijos skyriuje ar panašiomis sąlygomis, kuriomis užtikrinama kruopšti klinikinė stebėseną ir atitinkamas gydymas kvėpavimo slopinimo ir (arba) pailgėjusios sedacijos atveju. Būtina apsvaistinti, ar nevertėtų keisti midazolamo dozės, ypač jei skiriama daugiau kaip viena jo dozė.

Metadonas ir opiatų dariniai: kartu skiriant metadoną ir amprenavirą, sumažėjo aktyvaus metadono enantiomero (R-enantiomero) C_{max} ir AUC rodmeniu atitinkamai 25 % ir 13 %, tuo tarpu neaktyvaus metadono enantiomero (S-enantiomero) C_{max} , AUC ir C_{min} sumažėjo atitinkamai 48 %, 40 % ir 23 %. Kai metadonas skiriamas su amprenaviru, pacientai turi būti stebimi dėl opiatų abstinencijos sindromo, ypač jei kartu skiriamos mažos ritonaviro dozės.

Lyginant su nelygiaverte dokumentuota kontroline grupe, kartu skiriant metadoną ir amprenavirą, serumo amprenaviro AUC, C_{max} ir C_{min} sumažėjo atitinkamai 30 %, 27 % ir 25 %. Amprenavirą skiriant kartu su metadonu, šiuo metu kokių nors nurodymų apie amprenaviro dozės koregavimą pateikti negalima dėl mažo nelygiaverčių dokumentuotų kontrolinių grupių patikimumo.

Geriamieji antikoagulantai: skiriant Agenerase kartu su varfarinu ar kitais geriamaisiais antikoaguliantais, reikia dažnai tikrinti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS), nes gali sumažėti ar padidėti antikoagulantų poveikis (žr. 4.4 skyrių).

Steroidai: estrogenai ir progestogenai gali sąveikauti su amprenaviru. Tačiau šiuo metu turima informacija nėra pakankama nustatyti sąveikos pobūdžiui. Skiriant kartu su 0,035 mg etinilestradiolio ir 1,0 mg noretindrono, sumažėjo amprenaviro AUC ir C_{min} atitinkamai 22 % ir 20 %, C_{max} nepakito. Etinilestradiolio C_{min} padidėjo 32 %, tuo tarpu noretindrono AUC ir C_{min} padidėjo atitinkamai 18 % ir 45 %. Rekomenduojami alternatyvūs kontracepcijos metodai reprodukcinio amžiaus moterims. Skiriant ritonavirą kartu, hormoninių kontraceptinių priemonių koncentracijų poveikio negalima numatyti, todėl rekomenduojami alternatyvūs kontracepcijos būdai.

Tricikliai antidepresantai: rekomenduojama rūpestingai stebėti triciklių antidepresantų terapinį poveikį ir nepageidaujamą poveikį, jei jų (pvz., dezipramino ir nortriptilino) skiriama kartu su Agenerase (žr. 4.4 skyrių).

Paroksetinas: gali reikšmingai sumažėti kartu su amprenaviru ir ritonaviru vartojamo paroksetino koncentracijos plazmoje. Tokios sąveikos mechanizmas išlieka neaiškus. Remiantis statistinių duomenų palyginimu, paroksetinas nekeitė amprenaviro farmakokinetikos rodmenų. Dėl to jeigu paroksetino skiriama vartoti kartu su Agenerase ir ritonaviru, rekomenduojama paroksetino dozę nustatyti palaipsniui, atsižvelgiant į klinikinį atsaką į gydymą antidepresantais įvertinimą. Be to, reikia stebėti klinikinį atsaką į gydymą antidepresantais pastovią paroksetino dozę vartojantiems pacientams, kuriems pradedamas gydymas Agenerase ir ritonaviru.

Kiti vaistai: amprenaviras gali padidinti kitų vaistų koncentracijas plazmoje. Tai klozapinas, cimetidinas, dapsonas ir loratadinas. Kai kurios vaistinės medžiagos (pvz., lidokainas, vartotas sistemiskai ir halofantrinas) vartojamos kartu su Agenerase, gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį, todėl jų kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas: nėra pakankami duomenų apie amprenaviro vartojimą nėščioms moterims. Tyrimai su gyvūnais neparodė toksinio poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmonėms nežinomas.

Šis vaistinis preparatas turi būti vartojamas nėštumo metu, tik kruopščiai pasvėrus galimos naudos ir rizikos vaisiui santykį.

Žindymas: su amprenaviru susijusios medžiagos buvo aptikta žiurkių piene, tačiau nėra žinoma, ar amprenaviras išskiriamas į moters pieną. Nėščių žiurkių reprodukcijos tyrimas, skiriant vaistą nuo nėštumo pradžios ir žindymo laikotarpiu, parodė, kad žindymo laikotarpiu sumažėja jauniklių kūno masės prieaugis. Sisteminė vaisto veikimo trukmė žiurkių patelėms buvo panaši į vaisto poveikio trukmę žmonėms, kurie vartojo rekomenduojamą dozę. Vėlesnė šių palikuonių raida, jų vaisingumas ir dauginimosi savybės dėl to, kad jų motinoms buvo skiriamas amprenaviras, nepablogėjo.

Motinoms, gydomoms Agenerase, nerekomenduojama žindyti savo kūdikių. Be to, ŽIV infekuotoms moterims nerekomenduojama žindyti savo kūdikių, siekiant išvengti ŽIV perdavimo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Agenerase vartojimo saugumas buvo tirtas suaugusiesiems ir vaikams nuo 4 metų amžiaus kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose deriniuose su įvairiais kitais antiretrovirusiniais vaistais. Nepageidaujami reiškiniai, kaip manoma, susiję su Agenerase vartojimu, buvo virškinimo trakto simptomai, bėrimas bei burnos ir srities apie burną parestezija. Dauguma nepageidaujamų reiškinių, susijusių su gydymu Agenerase, buvo lengvi ar vidutinio sunkumo, prasidėdavo anksti ir dėl jų retai

tekdamo riboti gydymą. Dėl daugelio šių nepageidaujamų reiškinių nėra aišku, ar jie susiję su Agenerase, ar su kartu skiriamais kitais vaistais ŽIV ligai gydyti, ar su pačia liga.

Vaikams saugumo profilio pobūdis yra panašus į suaugusiųjų.

Nepageidaujami reiškiniai išvardyti pagal MedDRA kūno organų sistemų klases ir dažnį. Dažnio kategorijos:

Labai dažni	≥ 1 iš 10
Dažni	≥ 1 iš 100 ir < 1 iš 10
Nedažni	≥ 1 iš 1000 ir < 1 iš 100
Reti	≥ 1 iš 10000 ir < 1 iš 1000

Įvykių dažnio kategorijos paremtos klinikiniais tyrimais ir duomenimis, gautais vartojant vaistą, esantį rinkoje.

Dauguma nepageidaujamų reiškinių, išvardytų toliau, aprašyti dviejuose klinikiniuose tyrimuose (PROAB3001, PROAB3006), kuriuose tirti PI negydyti pacientai, gydyti Agenerase po 1200 mg du kartus per parą. Įtraukti nepageidaujami reiškiniai (2 - 4 laipsnio), kuriuos tyrimo tyrėjai aprašė bei priskyrė tiriamam vaistui, atsiradę > 1 % pacientų, taip pat 3 - 4 laipsnio gydymo metu atsiradę laboratorinių tyrimų pokyčiai. Pastaba: į palyginamųjų grupių pradinis duomenis neatsižvelgta.

Metaboliniai ir mitybos sutrikimai

Labai dažni:	Hipercholesterolemija
Dažni:	Padidėjusi trigliceridų koncentracija, padidėjęs amilazės aktyvumas, nenormalus riebalų pasiskirstymas, anoreksija
Nedažni:	Hiperglikemija

Pranešta apie padidėjusią trigliceridų koncentraciją, padidėjusį amilazės aktyvumą ir hiperglikemiją (3 - 4 laipsnio) pirmiausia tiems pacientams, kuriems prieš tyrimą šie rodikliai buvo pakitę.

Cholesterolio kiekio padidėjimas buvo 3 - 4 laipsnio.

Su sudėtinio antiretrovirusiniu gydymu buvo siejamas ŽIV užsikrėtusių pacientų kūno riebalų persiskirstymas (lipodistrofija), periferinių ir veido poodinių riebalų išnykimas, intraabdominalinių ir visceralinių riebalų kiekio padidėjimas, krūtų hipertrofija ir sprando srityje susikaupę riebalai (buivolo kupra).

PROAB3001 tyrime nenormalus riebalų persiskirstymas retai pasitaikė vartojantiems amprenavirą. Buvo aprašytas tik vienas atvejis (buivolo kupra) iš 113 (< 1 %) anksčiau negydytų antiretrovirusiniais vaistais ligonių, kurie buvo gydomi amprenaviru kartu su lamivudinu/zidovudinu vidutiniškai 36 savaites. PROAB3006 tyrime aprašyti septyni atvejai (3 %) iš 245 NRTI anksčiau gydytų ligonių, kurie buvo gydomi amprenaviru, ir 27 (11 %) iš 241 ligonio, gydyto indinaviru kartu su įvairiais NRTI vidutiniškai 56 savaites (p < 0,001).

Su sudėtinio antiretrovirusiniu gydymu buvo siejami tokie metabolizmo sutrikimai kaip hipertrigliceridemija, hipercholesterolemija, rezistentiškumas insulinui, hiperglikemija ir hiperlaktatemija (žr. 4.4 skyrių).

Psichikos sutrikimai

Dažni:	Nuotaikos sutrikimai, depresiniai sutrikimai
--------	--

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni:	Galvos skausmas
Dažni:	Burnos ir aplinkinės srities parestzija, tremoras, miego sutrikimai

Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažni: Viduriavimas, pykinimas, meteorizmas, vėmimas
Dažni: Pilvo skausmas, diskomfortas pilve, dispepsiniai simptomai, laisvi viduriai

Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai

Dažni: Padidėjęs transaminazių aktyvumas
Nedažni: Hiperbilirubinemija

Padidėjęs transaminazių aktyvumas ir hiperbilirubinemija (3 - 4 laipsnio) pirmiausia buvo stebima pacientams, kurių pradinių tyrimų rezultatai buvo nenormalūs. Beveik visi ligoniai, kurių kepenų funkcijos tyrimų rezultatai buvo nenormalūs, buvo infekuoti ir hepatito B arba C virusais.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažni: Bėrimas
Nedažni: Angioedema
Reti: Stevens-Johnson sindromas

Bėrimai paprastai buvo nedidelio ir vidutinio laipsnio eriteminiai arba makulopapuliniai odos bėrimai su niežuliu arba be jo, atsirandantys antrą gydymo savaitę ir savaime praeinantys per dvi savaites, nenutraukiant gydymo amprenaviru. Aprašyti dažnesni bėrimai ligoniams, gydytiems amprenaviru kartu su efavirenzu. Sunkios ar gyvybei grėsmingos odos reakcijos, tarp jų Stevens-Johnson sindromas pacientams, gydytiems amprenaviru, pasitaikė retai (< 1 %) (žr. 4.4 skyrių).

Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Padidėjusi KFK koncentracija, mialgija, miozitas ir retais atvejais rabdomiolizė buvo aprašyti proteazių inhibitorių grupėje, ypač kombinacijoje su nukleozidų analogais.

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas (žr. skyrių 4.4).

Labai dažni: Nuovargis

Anksčiau gydytiems PI pacientams, gaunantiems Agenerase kapsules 600 mg du kartus per parą ir mažas ritonaviro dozes, 100 mg du kartus per parą, atsiradusių nepageidaujamų reiškinių (2 - 4 laipsnio) bei 3/4 laipsnio laboratorinių pokyčių pobūdis ir dažnis buvo panašus į stebėtus, gydant tik Agenerase, išskyrus padidėjusią trigliceridų koncentraciją ir padidėjusią KFK koncentraciją, kurių padidėjimas labai dažnas pacientams, gaunantiems Agenerase ir mažas ritonaviro dozes.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie Agenerase perdozavimą yra nedaug. Perdozavus reikia stebėti, ar nepasireiškia toksinis poveikis (žr. 4.8 skyrių), jei reikia – taikyti įprastinį palaikomąjį gydymą. Kadangi daug amprenaviro jungiasi su baltymais, mažai tikėtina, kad dializė sumažintų jo koncentraciją kraujyje.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: proteazės inhibitorius. ATC kodas: J05A E05.

Veikimo mechanizmas

Amprenaviras yra konkuruojantis ŽIV-1 proteazės inhibitorius. Amprenaviras prisijungia prie ŽIV-1 proteazės aktyvios vietos, sutrikdo viruso gago ir gago polo poliproteinų prekursorių susidarymą, ir tokiu būdu susiformuoja nesubrendusios neužkrečiamos viruso dalelės. *In vitro* pastebimas fosamprenaviro antivirusinis poveikis priklauso nuo amprenaviro pėdsakų.

Antivirusinis poveikis

Amprenaviro antivirusinis poveikis *in vitro* buvo tirtas su ŽIV-1 IIIB ūmiai ir chroniškai infekuotose limfoblastinių ląstelių linijose (MT-4, CEM-CCRF, H9) ir periferinio kraujo limfocituose. Amprenaviro 50 % sulaikomoji koncentracija (IC50) ūmiai užkrėstoms ląstelėms buvo nuo 0,012 iki 0,08 µM ir 0,41 µM chroniškai infekuotoms ląstelėms (1 µM = 0,50 µg/ml). Nebuvo nustatytas koks nors ryšys tarp amprenaviro poveikio ŽIV-1 *in vitro* ir jo ŽIV-1 replikacijos slopinimo žmonėms.

Atsparumas

In vitro

Serijinių *in vitro* pasąžo eksperimentų metu buvo parinkti ŽIV-1 izoliatai, mažiau jautrūs amprenavirui. Sumažėjęs jautrumas amprenavirui siejamas su virusų I50V, I84V, V32I+I47V ar I54M mutacijomis.

In vivo

a) Pacientai, kuriems netaikytas ARG ar gydymas PI

(Pastaba. Pacientų, kuriems netaikytas ARG ar gydymas PI, gydymas Agenerase nepatvirtintas).

Amprenaviro/fosamprenaviro vystymo programos metu buvo tiriamos įvairios gydymo schemos, pagal kurias buvo skiriama vartoti kartu ritonaviro arba neskiriama. Analizuojant pacientų, kurių virusologinis gydymas pagal schemas buvo nesėkmingas, mėginius, nustatyti keturi pagrindiniai atsparumo atsiradimo būdai: V32I+I47V, I50V, I54L/M ir I84V. Stebėta papildomų mutacijų, galinčių prisidėti prie atsparumo: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V ir I93L.

Pacientams, kuriems nebuvo taikytas ARG, vartojant šiuo metu patvirtintas fosamprenaviro/ritonaviro dozes, kaip ir vartojant ritonavirą pagal kitas rekomenduojamas gydymo PI schemas, aprašytų mutacijų nustatyta nedažnai. Šešiolikai iš 434 pacientų, kuriems nebuvo taikytas ARG, kurie ESS100732 tyrimo metu vartojo 700 mg fosamprenaviro/100 mg ritonaviro du kartus per parą, 48-tą gydymo savaitę nustatytas virusologinio gydymo nepakankamumas pagal 14 genotipuotų izoliatų. Trijuose iš 14 izoliatų nustatyta proteazių atsparumo mutacijų. Kiekviename iš 3 izoliatų nustatyta po vieną atsparumo mutaciją (atitinkamai K20K/R, I54I/L ir I93I/L).

13 iš 14 vaikų ir paauglių (iš 59 pacientų, kurie nebuvo gydyti PI) genotipinė izoliatų analizė parodė virusologinio gydymo nepakankamumą, atsparumo savybės buvo panašios į suaugusiųjų.

b) PI gydyti pacientai

Amprenaviras

Atliekant tyrimus su PI gydytais pacientais PRO30017 (600 mg amprenaviro/100 mg ritonaviro du kartus per parą tyrimo padaliniuose A ir B su atitinkamai 80 ir 37 pacientais), pacientams, kuriems antivirusinis gydymas buvo nesėkmingas, atsirado tokių viruso mutacijų: 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 ir I93L/M.

Fosamprenaviras

Atliekant tyrimus su PI gydytais pacientais APV30003 ir jo tęsinyje APV30005 (700 mg fosamprenaviro/100 mg ritonaviro du kartus per parą: n = 107), pacientams, per 96 gydymo savaites patyrusiems virusologinę nesėkmę, atsirado šių mutacijų: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V ir L90M.

Vaikų ir paauglių APV20003 ir APV29005 tyrimų metu 67 PI gydyti ligoniai buvo gydomi fosamprenaviru/ritonaviru ir genotipuoti 22 virusologinio gydymo nepakankamumo izoliatai, devyniems pacientams buvo nustatytos dėl gydymo atsiradusios proteazių mutacijos. Mutacijos buvo panašaus pobūdžio kaip jau aprašytų PI gydytų suaugusiųjų, gydytų fosamprenaviru/ritonaviru.

Analizės, paremtos genotipinio atsparumo tyrimu

Genotipinės interpretacijos sistemos gali būti pritaikytos norint įvertinti amprenaviro / ritonaviro ar fosamprenaviro / ritonaviro poveikį pacientams, kurių yra PI atsparūs izoliatai. Dabartinis (2006 m. liepos mėn.) ANRS AC-11 algoritmas fosamprenavirui / ritonavirui apibrėžia atsparumą, kai yra V32I+I47A/V arba I50V mutacijos, ar bent keturios mutacijos iš L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V ir L90M, ir tai susiję su padidėjusiu fenotipiniu atsparumu fosamprenavirui su ritonaviru ir taip pat su tikėtinu sumažėjusiu virusologiniu atsaku (padidėjusiu atsparumu). Išvados apie atskirų mutacijų ar mutacijų struktūrų svarbą gali keistis gavus papildomų duomenų, todėl rekomenduojama visada atsižvelgti į dabartinės interpretacijos sistemas analizuojant atsparumo tyrimo rezultatus.

Analizė, kuri remiasi fenotipinio atsparumo testavimu

Kliniškai patvirtintos fenotipinio interpretavimo sistemos gali būti naudojamos kartu su genotipiniais duomenimis amprenaviro / ritonaviro ar fosamprenaviro / ritonaviro aktyvumui įvertinti PI rezistentiškumą turintiems pacientams. Rezistentiškumą tiriančios diagnostinės kompanijos sukūrė klinikinio fenotipavimo ribas FPV/RTV, kurios gali būti naudojamos interpretuojant atsparumo tyrimų rezultatus.

Kryžminis atsparumas

ŽIV-1 izoliatai, mažiau jautrūs amprenavirui, buvo atrinkti atliekant *in vitro* serijinius (pasažo) bandymus. Nustatyta, kad imlumas amprenavirui sumažėjo virusams, kuriems atsirado I50V ar I84V, ar V32I+I47V, ar I54M mutacijos. Kiekviena iš šių keturių genetinių struktūrų, kurių sumažėjęs imlumas amprenavirui, taip pat yra šiek tiek kryžmiškai atspari ritonavirui, bet paprastai išlieka jautri indinavirui, nelfinavirui ir sakvinavirui. Šiuo metu yra duomenų apie kryžminį atsparumą tarp amprenaviro ir kitų proteazės inhibitorių visuose 4 fosamprenaviro atsparumo keliuose, arba vienam arba kombinacijoje kartu su kitomis mutacijomis. Remiantis duomenimis apie dvidešimt penkis pacientus, negavusius antiretrovirusinio gydymo ir neatsakiusius į gydymo schemas su fosamprenaviru (iš kurių vienam pradžioje buvo atsparumas lopinavirui ir sakvinavirui, o kitas buvo atsparus tipranavirui) amprenaviro atsparumo mechanizmai taip pat dalyvauja, kai susidaro ribotas kryžminis atsparumas atazanavirui / ritonavirui (3 iš 25 izoliatų), darunavirui / ritonavirui (4 iš 25 izoliatų), indinavirui / ritonavirui (vienas iš 25 izoliatų), lopinavirui / ritonavirui (3 iš 24 izoliatų), sakvinavirui (3 iš 24 izoliatų) ir tipranavirui / ritonavirui (4 iš 24 izoliatų). Priešingai, amprenaviras išlieka aktyvus, veikdamas kai kuriuos izoliatus, kurie yra atsparūs kitiems PI, ir šis aktyvumas priklauso nuo tuose izoliatuose esančių proteazei atsparių mutacijų skaičiaus ir tipo.

Kuo ilgiau tęsiamas nesėkmingas gydymas PI, tuo labiau didėja pagrindinių PI rezistentiškų mutacijų skaičius. Nesėkmingą gydymo schemą reikia nutraukti kuo anksčiau, kad būtų apribotas daugybinių mutacijų kaupimasis, kuris gali būti žalingas taikant tolesnes gydymo schemas.

Kryžminis atsparumas tarp amprenaviro ir atvirkštinės transkriptazės inhibitorių mažai tikėtinas, nes fermentų poveikio sritys yra skirtingos.

Agenerase nerekomenduojamas monoterapijai dėl greito rezistentiškų virusų atsiradimo.

Klinikinė patirtis:

PI gydyti suaugusieji. Sustiprintos Agenerase kapsulės

100 mg du kartus per parą Agenerase su ritonaviru veiksmingumas yra pagrįstas PRO30017 tyrimu. Tai atsitiktinių imčių atviras tyrimas, kuriame dalyvavo PI vartoję suaugusieji, kurių gydymas buvo virusologiškai nesėkmingas (virusų kiekis ≥ 1000 kopijų / ml). Jie buvo gydomi arba Agenerase (600 mg du kartus per parą) derinant su ritonaviru (100 mg du kartus per parą) ir nukleozido analogu (NRTI), arba taikant standartinį gydymą PI, daugiausia sustiprinant maža RTV doze.

PRO30017 tyrimo A pogrupyje dalyvavo šimtas šešiasdešimt trys (163) pacientai, kurių virusai buvo jautrūs Agenerase, mažiausiai vienam PI ir vienam NRTI. Atliekant pirminę analizę nustatyta, kad atsižvelgiant į vidutinio svertinio dydžio pokytį nuo pradinio (AAUCMB) plazmos virusų kiekio (ŽIV-1 RNR) 16 savaitę, skaičiuojant ne mažesnio poveikio ribą nei 0,4 log₁₀ kopijų / ml, APV/r poveikis buvo ne mažesnis kaip SOC PI grupėje.

Rezultatai 16 savaitę

	Amprenaviras / ritonaviras (n = 80)	SOC PI (n = 83): indinaviras / RTV (29 %) lopinaviras / RTV (36 %) sakvinaviras / RTV (20 %)	Gydymo skirtumas
<i>Pradinės charakteristikos</i>			
Mediana ŽIV-1 RNR (log ₁₀ kopijos / ml) (diapazonas)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Mediana CD4 (ląstelės / ml) (diapazonas)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Anksčiau vartotų PI skaičius (n (%))			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
PI pirminių mutacijų ¹ skaičiaus mediana	1,0 (diapazonas 0–2)	1,0 (diapazonas 0–2)	
Anksčiau vartotų NRTI skaičius (n (%))	49 (61)	40 (48)	
≥ 4			
Rezultatai^a			
Vidutinis plazmos ŽIV-1 RNR AAUCMB (log ₁₀ kopijos / ml)	–1,315	–1,343	0,043 ^b (–0,250, 0,335) ^c

Plazmos ŽIV-1 RNR mažiau nei 400 kopijų / ml (%)	66	70	6 (-21,9) ^c
--	----	----	---------------------------

^a numatytųjų gydyti (paveiktųjų) populiacija: nustatyta analizė.

^b vidutinis stratifikacinis skirtumas.

^c 95 % pasikliaujamasis intervalas.

¹ Pirminės mutacijos, apibūdintos IAS USA, pradinės analizės metu buvo 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Agenerase anksčiau intensyviai gydyti vaikai. Nesustiprintas Agenerase

Nesustiprinto Agenerase veiksmingumas įrodytas atliekant du nekontroliuotus klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 288 2–18 metų ŽIV infekuoti vaikai, iš kurių 152 buvo gydyti PI. Tyrimų metu buvo skiriamas Agenerase geriamasis tirpalas ir kapsulės tokiomis dozėmis: 15 mg/kg tris kartus per parą, 20 mg/kg tris kartus per parą, 20 mg/kg du kartus per parą ir 22,5 mg/kg du kartus per parą, nors daugumai tiriamųjų buvo skiriama 20 mg/kg du kartus per parą. Jie buvo mažiausiai 13 metų amžiaus, svėrė mažiausiai 50 kg ir gaudavo 1200 mg Agenerase du kartus per parą. Mažos ritonaviro dozės nebuvo skiriamos kartu, ir dauguma PI gydytų ligonių anksčiau buvo gavę mažiausiai vieną (78 %) ar du NRTI kartu su Agenerase. 48 savaitę maždaug 25 % tiriamųjų plazmos ŽIV-1 RNR buvo <10 000 kopijų / ml, o 9 % – <400 kopijų / ml; vidutinis CD4+ ląstelių pokytis nuo pradinių duomenų buvo 26 ląstelės / mm³ (n = 74).

Remiantis šiais duomenimis, reikia gerai apsvarstyti, ar parenkant geriausią gydymą vaikams, anksčiau jau vartojusiems PI, bus pasiekta laukiama nauda skiriant nesustiprintą Agenerase.

Nėra duomenų apie sustiprinto Agenerase veiksmingumą vaikams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Rezorbcija: išgertas amprenaviras greitai ir gerai rezorbuojamas. Absoliutus biologinis prieinamumas nėra žinomas, nes nėra tinkamo intraveninio preparato, kurį galima būtų vartoti žmonėms. Maždaug 90 % išgerto radioaktyviai pažymėto amprenaviro dozės buvo rasta šlapime ir išmatose, pirmiausia kaip amprenaviro metabolitai. Laikas, per kurį amprenaviro koncentracija serume tampa maksimali (t_{max}), yra 1 - 2 valandos (išgėrus kapsulę) ir maždaug 45 min. (išgėrus tirpalo). Antras koncentracijos padidėjimas stebimas po 10 - 12 valandų, ir tai gali būti arba dėl uždelstos rezorbcijos, arba dėl enterohepatinės recirkuliacijos.

Vartojant gydomasias amprenaviro dozes kapsulėmis (1200 mg du kartus per parą), nusistovėjus koncentracijai, C_{max} yra 5,36 µg/ml (0,92 - 9,81), o C_{min} yra 0,28 µg/ml (0,12 - 0,51). Vidutinis AUC (plotas po koncentracijos kreive), skiriant vaistą kas 12 val., yra 18,46 µg/h/ml (3,02 - 32,95). 50 mg ir 150 mg kapsulės yra bioekvivalentiškos. Geriamojo tirpalo, vartojamo ekvivalentinėmis dozėmis, biologinis prieinamumas mažesnis negu kapsulių, AUC maždaug 14 %, o C_{max} 19 % mažesnis (žr. 4.2 skyrių).

Amprenaviro AUC ir C_{min} padidėjo atitinkamai 64 % ir 508 %, o C_{max} sumažėjo 30 %, kai ritonaviras (100 mg du kartus per parą) buvo skiriamas kartu su amprenaviro kapsulėmis (600 mg du kartus per parą), lyginant su reikšmėmis, gautomis skiriant amprenaviro kapsules po 1200 mg du kartus per parą.

Nors amprenavirą vartojant valgant, jo AUC sumažėjo 25 %, tai neturėjo poveikio amprenaviro koncentracijai, praėjus 12 val. po dozės suvartojimo (C_{12}). Todėl, nors maistas veikia rezorbcijos apimtį ir greitį, nusistovėjusios minimalios koncentracijos ($C_{min,ss}$) valgymas nepaveikė.

Pasiskirstymas: tariamas pasiskirstymo tūris yra maždaug 430 litrų (6 l/kg, skaičiuojant 70 kg kūno svorio). Tai rodo, kad pasiskirstymo tūris didelis ir kad iš sisteminės kraujotakos amprenaviras lengvai prasiskverbia į audinius. Amprenaviro koncentracija smegenų skystyje sudaro mažiau kaip 1 % jo koncentracijos plazmoje.

In vitro tyrimuose apie 90 % amprenaviro jungiasi su baltymais. Daugiausia jis jungiasi su α_1 rūgščiuoju glikoproteinu (AAG), taip pat su albuminu. Nustatyta, kad AAG koncentracija, gydant antiretrovirusiniais vaistais, mažėja. Dėl to sumažėja bendra aktyvios medžiagos koncentracija plazmoje, bet laisvo amprenaviro kiekis, kuris ir yra aktyvus, atrodo, nesikeičia. Tuo tarpu, kai absoliučios laisvos aktyvios medžiagos koncentracijos lieka pastovios, laisvos aktyvios medžiagos procentas svyruos, visos aktyvios medžiagos nusistovėjusi koncentracija bus nuo $C_{\max,ss}$ iki $C_{\min,ss}$ per dozavimo intervalą. Tai sukels visos aktyvios medžiagos tariamo pasiskirstymo tūrio svyravimą, tačiau laisvos aktyvios medžiagos pasiskirstymo tūris nesikeis.

Kliniškai reikšmingos išstūmimo iš prisijungimo su baltymais sąveikos su vaistais, kurie daugiausia jungiasi su AAG, paprastai nestebima. Kad amprenaviras ir šie medikamentai vienas kitą išstumtų iš junginio su baltymais, visiškai neįtikėtina.

Metabolizmas: amprenaviras pirmiausia metabolizuojamas kepenyse, ir tik 3 % jo nepakitusio išsiskiria su šlapimu. Pirminis jo metabolizmas vyksta dalyvaujant citochromo P450 CYP3A4 fermentui. Amprenaviras yra CYP3A4 substratas ir jo inhibitorius, todėl vaistus, kurie yra CYP3A4 induktoriai, inhibitoriai ar substratai, kartu su Agenerase reikia vartoti atsargiai (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Eliminacija: amprenaviro pusinės eliminacijos iš plazmos laikas yra 7,1 - 10,6 valandos. Amprenaviro pusinės eliminacijos laikas iš plazmos pailgėja, kai Agenerase kapsulės skiriamos kartu su ritonaviru. Pakartotinai geriant amprenaviro dozes (po 1200 mg du kartus per parą), reikšmingos aktyvios medžiagos kumuliacijos nebūna. Amprenaviras daugiausia suardomas kepenyse, ir tik 3 % jo nepakitusio išsiskiria su šlapimu. Maždaug 14 % suvartotos amprenaviro dozės pašalinama su šlapimu nepakitusio vaisto ir metabolitų pavidalu ir maždaug 75 % pašalinama su išmatomis.

Ypatingos ligonių grupės:

Vaikai. Vaikų (ketverių metų ir vyresnių) organizme amprenaviro farmakokinetika panaši į suaugusių žmonių. Vaikams, vartojantiems 20 mg/kg kūno svorio Agenerase dozes du kartus per parą arba 15 mg/kg kūno svorio tris kartus per parą kapsulių pavidalu, vaisto koncentracija plazmoje yra beveik tokia pati kaip suaugusiems žmonėms, vartojantiems 1200 mg dozes du kartus per parą. Amprenaviro biologinis prieinamumas 14 % mažesnis vartojant geriamąjį tirpalą negu kapsules, todėl Agenerase kapsulių ir Agenerase geriamojo tirpalo dozės neatitinka viena kitos miligramas į miligramą.

Vyresnio amžiaus žmonės. Vyresnių kaip 65 metų žmonių organizme amprenaviro farmakokinetika netirta.

Inkstų funkcijos sutrikimas. Ligoniai, kurių inkstų funkcija sutrikusi, specialiai netirti. Mažiau kaip 3 % gydamosios dozės išsiskiria su šlapimu nepakitusio amprenaviro pavidalu, todėl inkstų funkcijos sutrikimas amprenaviro eliminacijai didelės įtakos neturėtų daryti, ir manoma, kad pradžioje dozės koreguoti nereikėtų. Ritonaviro inkstų klirensas taip pat yra nereikšmingas, todėl inkstų funkcijos sutrikimo poveikis amprenaviro ir ritonaviro išsiskyrimui turėtų būti minimalus.

Kepenų funkcijos sutrikimai. Amprenaviro farmakokinetika labai keičiasi pacientų, kurių kepenų funkcija vidutiniškai ar smarkiai pablogėjusi, organizmuose. Pacientams su vidutinio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimu amprenaviro AAUC padidėja beveik tris kartus, didelio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimo atvejais - 4 kartus. Klirensas sumažėja taip, kaip didėja AUC. Todėl tokiems pacientams vaisto dozę reikia mažinti (žr. 4.2 skyrių). Sumažinus dozes, amprenaviro koncentracija plazmoje susidarys panaši kaip ir sveikų asmenų, gaunančių 1200 mg du kartus per parą be ritonaviro.

5.3 Ikiklininiai saugumo tyrimų duomenys

Ilgalaikiuose amprenaviro karcinogeniškumo tyrimuose su pelėmis ir žiurkėmis stebėtos patinėlių nepiktybinės hepatoceliulinės adenomos, skiriant vaistą dozėmis, kurios 2 kartus (pelėms) arba 3,8 karto (žiurkėms) viršija žmonių dozes – 1200 mg amprenaviro du kartus per parą. Pelių patinėlių organizmuose buvo stebėti kepenų ląstelių pažeidimo židiniai, skiriant dozes, kurios mažiausiai 2 kartus didesnės už žmonių terapines dozes.

Didesnis hepatoceliulinės karcinomos dažnis stebėtas visose amprenaviru gydytų pelių patinėlių grupėse. Tačiau šis dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo kontrolinės pelių grupės patinėlių. Hepatoceliulinės adenomos ir karcinomos mechanizmas šiuose tyrimuose nebuvo išaiškintas, ir stebėto poveikio reikšmė žmonėms nežinoma. Tačiau nėra daug duomenų apie panašų poveikį žmonėms tiek klinikiniuose tyrimuose, tiek ir vaistui atsiradus rinkoje. Todėl neaišku, ar šie duomenys yra kliniškai reikšmingi.

Amprenaviras nebuvo mutageniškas ar genotoksiškas *in vivo* ir *in vitro* genetinio toksiškumo tyrimuose, tarp jų tiriant bakterijų reversines mutacijas (Ames testas), pelių limfomas, žiurkių mikrobranduolius ir žmogaus periferinių limfocitų chromosomų aberacijas.

Toksiškumo tyrimuose su subrendusiais gyvūnais kliniškai reikšmingi duomenys daugiausiai buvo susiję su kepenų ir virškinimo trakto sutrikimais. Kepenų toksiškumas pasireiškė kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu, padidėjusia kepenų mase ir mikroskopiniais pakitimais, tarp jų hepatocitų nekroze. Šis toksinis poveikis kepenims gali būti stebimas ir sekamas klinikinėje praktikoje, tiriant AST, ALT ir šarminės fosfatazės aktyvumą. Tačiau reikšmingas toksinis poveikis kepenims nebuvo stebėtas pacientams, klinikinių tyrimų metu tiek vartojant Agenerase, tiek ir nutraukus jo vartojimą.

Amprenaviras neveikia vaisingumo. Vietinis toksinis ir įjautrinantis poveikis nestebėtas tyrimuose su gyvūnais, tačiau buvo nustatytas nestiprus dirginantis poveikis triušių akims.

Toksiškumo tyrimai su jaunais gyvūnais, gydytais nuo keturių dienų amžiaus, parodė didelį mirštamumą tiek kontrolinėje gyvūnų grupėje, tiek gaunančių amprenavirą grupėje. Šie rezultatai rodo, kad jaunų gyvūnų metaboliniai mechanizmai nėra visiškai išsivystę, dėl ko negali išskirti amprenaviro arba kurio nors kritinio vaisto komponento (pvz., propilenglikolio, PEG400). Negalima atmesti ir anafilaktinės reakcijos, susijusios su PEG400, galimybės. Klinikiniuose tyrimuose amprenaviro vartojimo saugumas ir efektyvumas jaunesniems nei ketverių metų vaikams dar nebuvo nustatytas.

Nėščioms pelių, triušių bei žiurkių patelėms nebuvo ryškesnio poveikio vaisiaus raidai. Tačiau esant žymiai mažesnėms (triušiai) ar nežymiai didesnėms (žiurkės) plazmos koncentracijoms negu vartojant gydomasias dozes žmogaus organizme, buvo stebėti minimalūs pokyčiai, tarp jų čiobrialiukės pailgėjimas ir minimalios skeleto variacijos, kas rodė raidos sulėtėjimą. Nuo dozės priklausomas placentos svorio padidėjimas buvo stebėtas tyrimuose su triušiais ir žiurkėmis, kas gali rodyti poveikį placentos funkcijai. Todėl reprodukcinio amžiaus moterims, vartojančioms Agenerase, rekomenduojama naudoti efektyvius kontracepcijos metodus (pvz., barjerinius metodus).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės apvalkalas:

želatina,
glicerolis,
d-sorbitolis (E420) ir sorbitanų tirpalas,
titano dioksidas,
raudonas spaustuvinis rašalas.

Kapsulės vidus:

d-alfa tokoferilpolietilenglikolio 1000 sukcinatas (TPGS),
makrogolis 400 (PEG400),
propilenglikolis.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Buteliuką reikia laikyti sandariai uždarytą.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

1 arba 2 balti didelio tankio polietileno (HDP) balti buteliukai. Kiekviename yra 240 kapsulių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/148/002

EU/1/00/148/003

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2000 m. spalio 20 d.

Rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2005 m. lapkričio 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Agenerase 15 mg/ml geriamasis tirpalas.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Geriamajame Agenerase tirpale yra 15 mg/ml amprenaviro.

Pagalbinės medžiagos:

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.

Geriamasis tirpalas yra skaidrus, šviesiai geltonas arba geltonas vynuogių, kramtomosios gumos ir pipirmėčių kvapo.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Agenerase geriamasis tirpalas vartojamas kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV) užkrėstiems suaugusiems pacientams ir vyresniems nei 4 metų vaikams, jau gydytiems proteazių inhibitoriais (PI), gydyti. Pasirenkant amprenavirą, reikia remtis individualiu virusų rezistentiškumo tyrimu ir pacientų gydymo istorija (žr. 5.1 skyrių).

Agenerase geriamasis tirpalas, sustiprintas ritonaviru, nebuvo naudingas nei proteazės inhibitoriais (PI) gydytiems pacientams, nei jais negydytiems.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis pacientų, infekuotų ŽIV, gydymo patirties.

Visiems pacientams reikia išaiškinti, kad labai svarbu laikytis rekomenduojamo dozavimo režimo.

Agenerase tirpalas yra geriamas ir gali būti vartojamas kartu su maistu ar nevalgius.

Agenerase tiekiamas ir kapsulių pavidalu. Vartojant geriamąjį tirpalą, amprenaviro biologinis prieinamumas 14 % mažesnis negu jį vartojant kapsulėmis, todėl vieną vaisto formą keičiant kita, nepakanka atsižvelgti tik į amprenaviro kiekį miligramais (žr. 5.2 skyrių).

Pacientai turi nutraukti Agenerase geriamojo tirpalo vartojimą, kai tik gali nuryti kapsules (žr. 4.4 skyrių).

4 metų ir vyresniems pacientams, negalintiems praryti Agenerase kapsulių: rekomenduojama Agenerase geriamojo tirpalo dozė yra 17 mg (1,1 ml)/kg tris kartus per parą kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, neviršijant bendros 2800 mg paros dozės (žr. 5.1 skyrių).

Farmakokinetinės sąveikos tarp amprenaviro ir mažų ritonaviro ar kitų proteazės inhibitorių dozių, gydant vaikus, dar nėra nustatyta. Be to, kadangi negalima rekomenduoti dozių, vartojant Agenerase geriamąjį tirpalą ir mažas ritonaviro dozes, tokio derinio nereikia skirti šiems pacientams.

Jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams: Agenerase nerekomenduojama skirti jaunesniems kaip 4 metų amžiaus vaikams (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius).

Vyresnio amžiaus žmonėms: amprenaviro farmakokinetika, efektyvumas ir vartojimo saugumas vyresniems kaip 65 metų pacientams neištirtas (žr. 5.2 skyrių).

Esant inkstų funkcijos sutrikimui: nors manoma, kad amprenaviro dozės koreguoti nereikia, Agenerase geriamasis tirpalas kontraindikuotinas pacientams su inkstų funkcijos nepakankamumu (žr. 4.3 skyrių).

Esant kepenų funkcijos sutrikimui: Agenerase geriamasis tirpalas kontraindikuotinas pacientams su kepenų funkcijos sutrikimu ar nepakankamumu (žr. 4.3 skyrių) (žr. Agenerase kapsulių „Vaistinio preparato charakteristikų santrauka“).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas amprenavirui arba bet kuriai geriamojo Agenerase tirpalo pagalbinei medžiagai.

Dėl galimo pavojaus apsinuodyti didelėmis pagalbinės medžiagos propilenglikolio dozėmis rizikos Agenerase geriamasis tirpalas kontraindikuotinas kūdikiams ir jaunesniems nei 4 metų amžiaus vaikams, nėščioms moterims, pacientams su kepenų funkcijos sutrikimu ar nepakankamumu ir pacientams su inkstų funkcijos nepakankamumu. Agenerase geriamasis tirpalas taip pat kontraindikuotinas pacientams, gydomiems disulfiramu ar kitais vaistais, kurie mažina alkoholio metabolizmą (pvz., metronidazoliu), ir preparatais, kurių sudėtyje yra alkoholio (pvz., ritonaviro geriamuoju tirpalu) ar propilenglikolio (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Agenerase neturi būti skiriamas kartu su vaistiniais preparatais, pasižyminčiais siauru terapiniu intervalu, kurie yra citochromo P450 3A4 (CYP3A4) substratai. Skiriant kartu su šiais preparatais, gali būti konkurenciškai slopinamas šių vaistinių preparatų metabolizmas ir susidaryti sąlygos atsirasti sunkiems ir (arba) gyvybei grėsmingiems nepageidaujamiems reiškiniams, tokiems kaip širdies ritmo sutrikimai (pvz., amiodaronas, bepridilis, kvinidinas, terfenadinas, astemizolis, cisapridas, pimozidas), kvėpavimo slopinimas ir (arba) užsitęsusi sedacija (pvz., vartojant kartu su geriamuoju triazolamu ar midazolamu (įspėjimą dėl parenteriniu būdu skiriamo midazolamo žr. 4.5 skyriuje)) bei periferinis vazospazmas arba kitų audinių išemija, taip pat smegenų ir miokardo išemija (pvz., skalsių dariniai).

Negalima vartoti Agenerase ir rifampicino derinio kartu su mažos dozės ritonaviru (žr. 4.5 skyrių).

Žoliniai preparatai, kurių sudėtyje yra paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*), neturi būti vartojami kartu su amprenaviru, nes gali sumažėti jo koncentracija plazmoje ir klinikinis amprenaviro poveikis (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai turi būti informuoti, kad Agenerase ar bet kuri kita dabartinė antiretrovirusinio gydymo priemonė neišgydo nuo ŽIV ir kad jie vis vien gali susirgti sąlyginai patogeninių mikrobo sukelta infekcija arba patirti kitas ŽIV infekcijos komplikacijas.

Neįrodyta, kad dabartinės antiretrovirusinio gydymo priemonės, tarp jų Agenerase, apsaugo nuo pavojaus ŽIV perduoti kitiems per lytinius santykius ar per kraują. Todėl reikia ir toliau laikytis atitinkamų atsargumo priemonių.

Remiantis dabartiniais farmakodinamikos duomenimis, amprenaviras turi būti vartojamas kartu su mažiausiai dviem kitais antiretrovirusiniais vaistais. Skiriant amprenavirą kaip monoterapijos priemonę, greitai atsiranda atsparių virusų (žr. 5.1 skyrių).

Kepenų liga: daugiausia amprenaviro ir pagalbinės medžiagos propilenglikolio metabolizuojama kepenyse, todėl Agenerase geriamasis tirpalas kontraindikuotinas pacientams, kuriems yra kepenų sutrikimas arba nepakankamumas (žr. 4.3 skyrių).

Pacientai, vartojantys geriamąjį Agenerase tirpalą, ypač tie, kuriems yra inkstų pažeidimų ar kurių gebėjimas metabolizuoti propilenglikolį yra sumažėjęs (pvz., azijietiškos kilmės), turi būti stebimi dėl nepageidaujamų reakcijų, galimai susijusių su dideliu propilenglikolio kiekiu (550 mg/ml), tokių kaip traukuliai, stuporas, tachikardija, hiperosmoliariškumas, laktinė acidozė, inkstų toksinis pakenkimas, hemolizė. Apie pacientus, sergančius inkstų nepakankamumu, kepenų funkcijos sutrikimu ar nepakankamumu, vaikus ir nėščias moteris žr. 4.3 skyriuje. Kartu skirti Agenerase geriamąjį tirpalą su disulfiramu ar kitais vaistiniais preparatais, kurie mažina alkoholio metabolizmą (pvz., metronidazoliu), ar preparatais, kurių sudėtyje yra alkoholio (pvz., ritonaviro geriamuoju tirpalu) ar papildomai propilenglikolio, kontraindikuotina (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Vaistiniai preparatai – tarpusavio sąveika

Rekomenduojama Agenerase su ritonaviru nevartoti kartu su flutikazonu ar kitais gliukokortikoidais, kurie metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4, nebent galima gydymo nauda yra didesnė nei sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo (Cushing) sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą, rizika (žr. 4.5 skyrių).

HMG-CoA reduktazės inhibitorių lovastatino ir simvastatino metabolizmas labai priklausomas nuo CYP3A4, todėl nerekomenduojama vartoti Agenerase kartu su simvastatinu arba lovastatinu dėl padidėjusios miopatijos rizikos, taip pat rabdomiolizės. Be to, reikia laikytis atsargumo priemonių, jei Agenerase vartojama kartu su atorvastatinu, kuris mažesniu mastu metabolizuojamas CYP3A4. Šiuo atveju reikia skirti mažesnes atorvastatino dozes. Jei yra indikuotinas gydymas HMG-CoA reduktazės inhibitoriumi, rekomenduojama skirti pravastatiną arba fluvastatiną (žr. 4.5 skyrių).

Vartojant kai kuriuos vaistinius preparatus, tokius kaip karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, tricikliai antidepresantai ir varfarinas (stebint TNS – tarptautinį normalizuotą santykį), kurie gali sukelti sunkius ar gyvybei grėsmingus nepageidaujamus reiškinius, galima stebėti jų koncentraciją kraujyje; tai turėtų iki minimumo sumažinti galimų vartojimo saugumo problemų riziką, vartojant juos kartu su Agenerase.

Nerekomenduojama Agenerase vartoti kartu su halofantrinu ar lidokainu (sistemiškai vartojamu) (žr. 4.5 skyrių).

Atsargiai vartoti prieštraukulinių vaistų (karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino). Šių vaistų vartojant kartu su Agenerase, plazmoje sumažėja amprenaviro koncentracija ir gali sumažėti Agenerase efektyvumas (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su Agenerase skiriant imunosupresantų (ciklosporino, takrolimo, rapamicino), rekomenduojama sekti jų terapinę koncentraciją (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su Agenerase reikia atsargiai skirti PDE5 inhibitorių (pvz., sildenafilio ir vardenafilio) (žr. 4.5 skyrių).

Taip pat kartu su Agenerase atsargiai skirti delavirdino (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su Agenerase skiriant rifabutino, jo dozę rekomenduojama sumažinti mažiausiai 50 %. Kai kartu dar skiriama ir ritonaviro, gali prireikti mažinti dozę (žr. 4.5 skyrių).

Dėl metabolinių sąveikų su amprenaviru galimybės gali pasikeisti hormoninių kontraceptikų efektyvumas, tačiau nėra pakankamai informacijos, kad būtų galima prognozuoti sąveikų pobūdį. Todėl reprodukcinio amžiaus moterims rekomenduotini alternatyvūs patikimi kontracepcijos metodai (žr. 4.5 skyrių).

Skiriant amprenavirą kartu su metadonu, mažėja metadono koncentracija. Todėl tais atvejais, kai metadonas skiriamas kartu su amprenaviru, pacientus reikia stebėti dėl opiatų abstinencijos sindromo, ypač jei kartu skiriamos mažos ritonaviro dozės. Jokių amprenaviro, kai jis skiriamas kartu su metadonu, dozės koregavimo rekomendacijų šiuo metu negalima pateikti.

Agenerase geriamajame tirpale yra vitamino E (46 TV/ml), todėl nerekomenduojama papildomai skirti vitamino E.

Agenerase geriamajame tirpale taip pat yra sorbitolio (E420). Pacientams, sergantiems reta įgimta liga – fruktozės netoleravimu, šio vaisto vartoti negalima.

Agenerase geriamojo tirpalo 1 ml taip pat yra 4 mg natrio. Tai reikia atsargiai skirti vaistą pacientams, kuriems reikia riboti natrio kiekį.

Bėrimai ir odos reakcijos

Dauguma pacientų, kuriems pasireiškė nedidelis ar vidutinio laipsnio bėrimas, gali tęsti Agenerase vartojimą. Atitinkami antihistamininiai preparatai (pvz., cetirizino dihidrochloridas) gali sumažinti niežulį ir pagreitinti bėrimo išnykimą. Agenerase vartojimą reikia visam laikui nutraukti, kai bėrimą lydi bendri, alerginiai ar gleivinių pažeidimų simptomai (žr. 4.8 skyrių).

Hiperglikemija

Kai kuriems pacientams, gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, tarp jų proteazių inhibitoriais, stebėtas naujai atsiradęs cukrinis diabetas, hiperglikemijos ar esamo cukrinio diabeto paūmėjimo atvejai. Kai kuriems iš jų hiperglikemija buvo sunki ir kai kuriais atvejais susijusi su ketoacidoze. Daugeliui pacientų buvo komplikuočių medicininių būklių, kai kurias iš jų reikėjo gydyti vaistais, kurie galėjo sukelti cukrinį diabetą arba hiperglikemiją. Prieš pradedant gydymą Agenerase reikia ištirti gliukozės koncentraciją kraujyje ir reguliariai ją tirti gydymo metu.

Lipodistrofija

Su sudėtinio antiretrovirusiniu gydymu siejamas ŽIV užsikrėtusių pacientų kūno riebalų persiskirstymas (lipodistrofija). Šio reiškinio ilgalaikės pasekmės šiuo metu nežinomos. Žinios apie jo išsivystymo mechanizmą nepakankamos. Buvo iškelta hipotezė, kad yra ryšys tarp visceralinės lipomatozės ir proteazių inhibitorių, lipoatrofijos ir nukleotidų reversinės transkriptazės inhibitorių. Didesnė lipodistrofijos rizika susijusi su tokiais individualiais faktoriais kaip vyresnis amžius ir su vaistais susijusiais faktoriais, tokiais kaip ilgesnė antiretrovirusinio gydymo trukmė ir su tuo susiję metaboliniai sutrikimai. Atliekant klinikinį tyrimą, reikia įvertinti riebalų persiskirstymo požymius.

Lipidų padaugėjimas

Gydant amprenaviru padidėjo trigliceridų ir cholesterolio koncentracijos. Prieš pradedant gydymą Telzir, reikia ištirti trigliceridų ir cholesterolio koncentracijas kraujyje ir reguliariai jas tirti gydymo metu (žr. 4.8 skyrių).

Lipidų apykaitos sutrikimai turi būti gydomi priklausomai nuo klinikinės situacijos.

Hemofilija sergantys pacientai

Buvo aprašyti padidėjusio kraujavimo, taip pat spontaninių odos hematomų ir hemartrozių atvejai pacientams, sergantiems A ir B tipų hemofilija ir gydytiems proteazių inhibitoriais. Kai kuriems pacientams papildomai buvo skirtas VIII faktorius. Daugiau kaip pusė aprašytų atvejų gydymas proteazių inhibitoriais buvo tęsiamas arba vėl pradėtas tuo atveju, jei gydymas prieš tai buvo nutrauktas. Priežastinis ryšys buvo nustatytas, tačiau veikimo mechanizmas nebuvo išaiškintas. Todėl hemofilija sergančius pacientus reikia informuoti apie tai, kad gali padidėti kraujavimas.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis carinii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reiktų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Amprenaviras pirmiausia metabolizuojamas kepenyse citochromo CYP3A4 fermento. Todėl vaistiniai preparatai, kurie metabolizuojami tuo pačiu būdu arba kurie keičia CYP3A4 aktyvumą, gali keisti amprenaviro farmakokinetiką. Amprenaviras taip pat gali keisti kitų vaistinių preparatų, kurie metabolizuojami tuo pačiu būdu, farmakokinetiką.

Kontraindikuotini deriniai (žr. 4.3 skyrių)

CYP3A4 substratai, turintys siaurą terapinį indeksą

Agenerase negalima skirti kartu su vaistais, kurių siauras terapinis langas ir kurių veikliosios medžiagos yra citochromo P450 3A4 (CYP3A4) substratai. Jų skiriant kartu, gali būti slopinamas šių veikliųjų medžiagų metabolizmas ir padidėti jų koncentracija kraujyje. Tai gali sukelti sunkų ir (arba) gyvybei pavojingą nepageidaujamą poveikį, pvz., širdies aritmiją (pvz., amiodaronas, astemizolis, bepridilis, cisapridas, pimoizdas, kvinidinas, terfenadinas), periferinių kraujagyslių spazmą ar išemiją (pvz., ergataminas, dihidroergotaminas).

Rifampicinas

Rifampicinas stipriai indukuoja CYP3A4 citochromą ir 82 % sumažina amprenaviro AUC, kas gali sukelti virusologinio atsako susilpnėjimą ir atsparumo išsivystymą. Bandant įveikti poveikio susilpnėjimą, didinant ritonaviro ir kitų proteazių inhibitorių dozę, labai dažnai pasireikšdavo kepenų reakcijos. Negalima Agenerase ir rifampicino derinio vartoti kartu su mažos dozės ritonaviru (žr. 4.3 skyrių).

Jonažolė (*Hypericum perforatum*)

Kartu su amprenaviru skiriant jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatų, sumažėja amprenaviro koncentracija serume. Tai atsitinka todėl, kad jonažolė sužadina vaistus metabolizuojančius fermentus. Todėl žolinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės, kartu su Agenerase vartoti nereikėtų. Jei pacientas jau vartoja jonažolės preparatų, reikia stebėti amprenaviro koncentraciją ir, jei galima, virusų kiekį, bei nutraukti jonažolės vartojimą. Nutraukus jonažolės vartojimą gali padidėti amprenaviro koncentracija, todėl gali prireikti koreguoti amprenaviro dozę. Nutraukus gydymą jonažole, fermentus sužadinantis poveikis išlieka dar mažiausiai 2 savaites. (žr. 4.3 skyrių).

• Kiti deriniai

Toliau pateikti kiti duomenys apie vaistų sąveiką buvo gauti, atlikus tyrimus su suaugusiais pacientais.

Antiretrovirusiniai vaistai

- **Proteazių inhibitoriai (PI):**

Indinaviras: indinaviro AUC, C_{min} ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 38 %, 27 % ir 22 %, kai jis buvo skiriamas su amprenaviru. Klinikinė šių pokyčių svarba nežinoma. Amprenaviro AUC, C_{min} ir C_{max} padidėjo atitinkamai 33 %, 25 % ir 18 %. Skiriant indinavirą kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia.

Sakvinaviras: sakvinaviro AUC, C_{min} atitinkamai sumažėjo 19 % ir 48 % ir C_{max} padidėjo 21 %, kai jis buvo skiriamas su amprenaviru. Klinikinė šių pokyčių svarba nežinoma. Amprenaviro AUC, C_{min} ir C_{max} sumažėjo atitinkamai 32 %, 14 % ir 37 %. Skiriant sakvinavirą kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia.

Nelfinaviras: nelfinaviro AUC, C_{min} ir C_{max} padidėjo atitinkamai 15 %, 14 % ir 12 %, kai jis buvo skiriamas su amprenaviru. Amprenaviro C_{max} sumažėjo 14 %, tuo tarpu AUC ir C_{min} padidėjo atitinkamai 9 % ir 189 %. Skiriant nelfinavirą kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia (žr. taip pat toliau apie efavirenzą).

Ritonaviras: amprenaviro AUC ir C_{min} padidėjo atitinkamai 64 % ir 508 %, o C_{max} sumažėjo 30 %, kai ritonaviras (po 100 mg du kartus per parą) buvo skiriamas kartu su amprenaviro kapsulėmis (600 mg du kartus per parą), lyginant su reikšmėmis, gautomis, skiriant amprenaviro kapsules po 1200 mg du kartus per parą. Klinikiniai tyrimai, kuriuose buvo vartotos 600 mg du kartus per parą amprenaviro ir 100 mg du kartus per parą ritonaviro dozės, patvirtino šių režimų saugumą ir efektyvumą. Negalima skirti Agenerase geriamojo tirpalo ir ritonaviro geriamojo tirpalo kartu (žr. 4.4 skyrių).

Lopinaviras/ritonaviras (Kaletra): atviro farmakokinetinio tyrimo, vartojant vaisto su maistu, metu lopinaviro AUC, C_{max} ir C_{min} sumažėjo atitinkamai 38 %, 28 % ir 52 %, kai amprenaviro (750 mg du kartus per parą) buvo skiriama kartu su Kaletra (400 mg lopinaviro + 100 mg ritonaviro du kartus per parą). To paties tyrimo metu amprenaviro AUC, C_{max} ir C_{min} padidėjo atitinkamai 72 %, 12 % ir 483 %, lyginant su reikšmėmis, gautomis skiriant standartinės amprenaviro dozes (1200 mg du kartus per parą).

Amprenaviro C_{min} , skiriant amprenavirą (600 mg du kartus per parą) ir Kaletra (400 mg lopinaviro + 100 mg ritonaviro) derinį, buvo apytiksliai 40 – 50 % mažesnė nei skiriant amprenavirą (600 mg du kartus per parą) kartu su ritonaviro 100 mg du kartus per parą. Papildomai paskyrus ritonavirą kartu su amprenaviru ir Kaletra deriniu, lopinaviro C_{min} padidėja, bet amprenaviro C_{min} nekinta. Negalima rekomenduoti dozių, skiriant amprenavirą kartu su Kaletra, bet reikia atidžiai stebėti ligonius, nes šio derinio saugumas ir efektyvumas nežinomas.

- **Nukleozidiniai reversinės transkriptazės inhibitoriai (NRTI):**

Zidovudinas: zidovudino AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai 31 % ir 40 %, kai buvo skiriamas su amprenaviru. Amprenaviro AUC ir C_{max} nepakito. Skiriant zidovudiną kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia.

Lamivudinas: lamivudino ir amprenaviro AUC rodmuo ir C_{max} nepakito, kai šie vaistiniai preparatai buvo skiriami kartu. Skiriant lamivudiną kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia.

Abakaviras: abakaviro AUC, C_{min} ir C_{max} nepakito, skiriant jį kartu su amprenaviru. Amprenaviro AUC, C_{min} ir C_{max} padidėjo atitinkamai 29 %, 27 % ir 47 %. Skiriant abakavirą kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia.

Didanozinas: nebuvo atlikta jokių farmakokinetinių tyrimų. Agenerase skiriant kartu su didanozinu, tačiau dėl didanozino antacidinio komponento rekomenduojama, kad didanozinas ir Agenerase būtų skiriami mažiausiai vienos valandos intervalu (žr. toliau apie skrandžio rūgštingumą mažinančius vaistus).

- **Nenukleozidiniai reversinės transkriptazės inhibitoriai (NNRTI):**

Efavirenas: efavirenas mažina amprenaviro $C_{\max}$, AUC ir $C_{\min,ss}$ maždaug 40 % suaugusiųjų organizmuose. Kai amprenaviras derinamas su ritonaviru, efavireno poveikis kompensuojamas farmakokinetiką stimuliuojančiu ritonaviro poveikiu. Todėl, jei efavirenas yra skiriamas derinyje su amprenaviru (600 mg du kartus per parą) ir ritonaviru (100 mg du kartus per parą), dozės koreguoti nereikia.

Jei efavirenas yra skiriamas derinyje su amprenaviru ir nelfinaviru, nė vieno vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia.

Nerekomenduojama gydyti efavirenu kartu su amprenaviru ir sakvinaviru, nes abiejų proteazių inhibitorių ekspozicija sumažėtų.

Jokių dozavimo rekomendacijų negalima pateikti apie amprenaviro skyrimą kartu su kitais proteazių inhibitoriais ir efavirenu vaikams.

Nevirapinas: nevirapino poveikis kitiems proteazių inhibitoriams ir ribotas duomenų kiekis leidžia manyti, kad nevirapinas gali sumažinti amprenaviro koncentraciją serume.

Delavirdinas: delavirdino AUC, $C_{\max}$ ir $C_{\min}$ sumažėjo atitinkamai 61 %, 47 % ir 88 %, kai jis buvo skiriamas su amprenaviru. Amprenaviro AUC, $C_{\max}$ ir $C_{\min}$ padidėjo atitinkamai 130 %, 40 % ir 125 %.

Jokių dozavimo rekomendacijų negalima pateikti apie amprenaviro skyrimą kartu su delavirdinu. Jei šie vaistiniai preparatai vartojami kartu, ligonius reikia atidžiai stebėti, nes delavirdinas gali būti mažiau efektyvus dėl sumažėjusios ir galimai subterapinės koncentracijos plazmoje.

Antibiotikai/priešgrybeliniai vaistai

Rifabutinas: skiriant amprenavirą su rifabutinu, rifabutino AUC padidėjo 193 % ir padaugėjo su rifabutino vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Rifabutino koncentracija plazmoje padidėja dėl to, kad amprenaviras slopina rifabutino metabolizmą, kuriame dalyvauja CYP3A4. Kai kliniškai būtina kartu skirti rifabutiną su Agenerase, patartina rifabutino dozę mažinti mažiausiai iki pusės rekomenduojamos dozės, nors apie tai klinikinių duomenų nėra.

Klaritromicinas: klaritromicino AUC ir $C_{\min}$ nepakito, o $C_{\max}$ sumažėjo 10 %, skiriant jį kartu su amprenaviru. Amprenaviro AUC rodmuo, $C_{\min}$ ir $C_{\max}$ atitinkamai padidėjo 18 %, 39 % ir 15 %. Skiriant klaritromiciną kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia.

Eritromicinas: nebuvo atlikta jokių farmakokinetinių tyrimų apie Agenerase skyrimą kartu su eritromicinu, tačiau abiejų vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje gali padidėti, juos skiriant kartu.

Ketokonazolis / Itrakonazolis: ketokonazolio AUC rodmuo ir $C_{\max}$ padidėjo atitinkamai 44 % ir 19 %, skiriant kartu su amprenaviru. Amprenaviro AUC rodmuo ir $C_{\max}$ atitinkamai padidėjo 31 % ir sumažėjo 16 %. Manoma, kad itrakonazolio koncentracijos turėtų didėti taip pat kaip ketokonazolio. Skiriant ketokonazolį arba itrakonazolį kartu su amprenaviru, jų dozių koreguoti nereikia.

Metronidazolis: Agenerase geriamasis tirpalas kontraindikuotinas pacientams, gydomiems metronidazoliu (žr. 4.3 skyrių).

Kita galima sąveika

Kiti vaistiniai preparatai, išvardyti toliau, tarp jų CYP3A4 substratai, inhibitoriai ar induktoriai, gali sąveikauti su Agenerase, juos skiriant kartu. Klinikinė šių galimų sąveikų reikšmė nežinoma ir nebuvo

tiriama. Todėl pacientai turi būti stebimi dėl toksinių reakcijų, susijusių su šiais vaistiniais preparatais, kai jie skiriami kartu su Agenerase.

Alkoholis ir alkoholio metabolizmo inhibitoriai: Agenerase geriamajame tirpale yra propilenglikolio (550 mg/ml), kuris pirmiausia metabolizuojamas alkoholdehidrogenazės. Todėl jį kontraindikuotina skirti kartu su disulfiramu ar kitais vaistiniais preparatais, kurie mažina alkoholio metabolizmą (pvz., metronidazoliu), ar preparatais, kurių sudėtyje yra alkoholio (pvz., ritonaviro geriamuoju tirpalu) ar propilenglikolio (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai: remiantis duomenimis, gautais tiriant kitus proteazių inhibitorius, patartina nevartoti šių preparatų tuo pačiu metu kaip ir Agenerase, nes gali pablogėti pastarojo absorbcija. Rekomenduojama, kad skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistai ir Agenerase būtų vartojami mažiausiai vienos valandos intervalu.

Prieštraukuliniai vaistai: kartu su amprenaviru skiriant vaistų nuo traukulių, kurie sužadina fermentus (fenitoino, fenobarbitalio, karbamazepinos), gali sumažėti amprenaviro koncentracija plazmoje. Todėl reikia atsargiai skirti tokius vaistų derinius bei sekti terapines koncentracijas (žr. 4.4 skyrių).

Kalcio kanalų blokatoriai: amprenaviras gali padidinti tokių kalcio kanalų blokatorių, kaip amlodipino, diltiazemo, felodipino, izradipino, nikardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino ir verapamilio koncentracijas serume, galimai padidindamas šių vaistinių preparatų aktyvumą ir toksiškumą.

Vaistai erekcijos sutrikimams gydyti: remiantis duomenimis, gautais kitų proteazių inhibitorių tyrimų metu, reikia laikytis atsargumo priemonių, skiriant PDE5 inhibitorių (pvz., sildenafilį ir vardenafilį) pacientams, gydomiems Agenerase. Kartu skiriant Agenerase, gali stipriai padidėti PDE5 inhibitoriaus koncentracija plazmoje, dėl ko gali atsirasti su juo susijusių nepageidaujamų reiškinių, įskaitant hipotenziją, regėjimo sutrikimus ir priapizmą (žr. 4.4 skyrių).

Flutikazono propionatas (sąveika su ritonaviru): Klinikinio tyrimo metu, kai sveiki žmonės 7 dienas vartojo ritonaviro 100 mg kapsulių du kartus per parą kartu su 50 µg flutikazono propionato į nosį (4 kartus per parą), flutikazono propionato koncentracija plazmoje ryškiai padidėjo, o endogeninio kortizolio koncentracija sumažėjo maždaug 86% (90% patikimumo intervalas 82-89%). Kai flutikazono propionato inhaliuojama, gali būti didesnis poveikis. Yra pranešimų, kad pacientams, kurie vartojo ritonaviro ir inhaliavo ar vartojo į nosį flutikazono propionato, išryškėjo sisteminis kortikosteroidų poveikis, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą; šių reiškinių taip pat gali atsirasti vartojant kitų kortikosteroidų, kuriuos metabolizuojant dalyvauja P450 3A, pvz., budezonido. Todėl rekomenduojama Agenerase su ritonaviru kartu su šiais gliukokortikoidais nevartoti, nebent galima gydymo nauda yra didesnė nei sisteminio gliukokortikoidų poveikio rizika (žr. 4.4 skyrių). Turėtų būti svarstoma - mažinti tokio gliukokortikoido dozę, atidžiai kontroliuojant jo vietinį ir sisteminį poveikį, ar skirti gliukokortikoido, kuris nėra CYP3A4 substratas (pvz., beklometazono). Be to, jei gydymas gliukokortikoidais nutraukiamas, dozė gali būti laipsniškai mažinama per ilgesnį laikotarpį. Didelės flutikazono koncentracijos sisteminės ekspozicijos poveikis ritonaviro koncentracijai plazmoje dar nežinomas.

HMG-CoA reduktazės inhibitoriai: tikėtina, kad tokių HMG-CoA reduktazės inhibitorių kaip lovastatinas ir simvastatinas, kurių metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A4, koncentracijos plazmoje žymiai padidės, vartojant juos kartu su Agenerase. Kadangi padidėjusios HMG-CoA reduktazės inhibitorių koncentracijos gali sukelti miopatiją, taip pat rabdomiolizę, šių vaistinių preparatų skirti kartu su Agenerase nerekomenduotina. Atorvastatino metabolizmas mažiau priklauso nuo CYP3A4. Jo vartojant su Agenerase, reikia skirti mažiausią įmanomą atorvastatino dozę. Pravastatino ir fluvastatino metabolizmas nepriklauso nuo CYP3A4, todėl nėra tikėtinos jų tarpusavio sąveikos su proteazių inhibitoriais. Jei indikuotinas gydymas HMG-CoA reduktazės inhibitoriais, patariama skirti pravastatiną arba fluvastatiną.

Imunosupresantai: rekomenduojama dažnai tikrinti imunosupresantų koncentracijas plazmoje, kol jos nenusistovės. Kartu skiriant amprenavirą ir ciklosporino, rapamicino ir takrolimo, koncentracijos gali padidėti (žr. 4.4 skyrių).

Midazolamas: didžiąją dalį midazolamo metabolizuoja CYP3A4. Vartojimas kartu su Agenerase bei kartu su arba be ritonaviro gali lemti žymų šio benzodiazepino koncentracijos padidėjimą. Vaistų sąveikos tyrimų, vartojant Agenerase kartu su benzodiazepiniais, neatlikta. Remiantis duomenimis apie kitus CYP3A4 inhibitorius manoma, kad midazolamo koncentracija plazmoje bus reikšmingai didesnė, jei jis bus vartojamas per burną. Dėl to skirti Agenerase kartu su geriamuoju midazolamu negalima (žr. 4.3 skyrių), o midazolamą parenteraliai kartu su Agenerase reikia skirti atsargiai. Duomenys apie midazolamo vartojimą kartu su kitais proteazių inhibitoriais rodo, kad midazolamo kiekis plazmoje galimai padidėja 3-4 kartus. Jei Agenerase kartu su arba be ritonaviro skiriamas kartu su parenteraliniu midazolamu, tai būtina daryti intensyvios terapijos skyriuje ar panašiomis sąlygomis, kuriomis užtikrinama kruopšti klinikinė stebėseną ir atitinkamas gydymas kvėpavimo slopinimo ir (arba) pailgėjusios sedacijos atveju. Būtina apsvarstyti, ar nevertėtų keisti midazolamo dozės, ypač jei skiriama daugiau kaip viena jo dozė.

Metadonas ir opiatų dariniai: kartu skiriant metadoną ir amprenavirą, sumažėjo aktyvaus metadono enantiomero (R-enantiomero) C_{max} ir AUC atitinkamai 25 % ir 13 %, tuo tarpu neaktyvaus metadono enantiomero (S-enantiomero) C_{max} , AUC ir C_{min} sumažėjo atitinkamai 48 %, 40 % ir 23 %. Kai metadonas skiriamas su amprenaviru, pacientai turi būti stebimi dėl opiatų abstinencijos sindromo, ypač jei kartu skiriamos mažos ritonaviro dozės.

Lyginant su nelygiaverte dokumentuota kontroline grupe, kartu skiriant metadoną ir amprenavirą, serumo amprenavirą AUC rodmuo, C_{max} ir C_{min} sumažėjo atitinkamai 30 %, 27 % ir 25 %. Amprenavirą skiriant kartu su metadonu, šiuo metu kokių nors nurodymų apie amprenavirą dozės koregavimą pateikti negalima dėl mažo nelygiaverčių dokumentuotų kontrolinių grupių patikimumo.

Geriamieji antikoagulantai: skiriant Agenerase kartu su varfarinu ar kitais geriamaisiais antikoaguliantais, reikia dažnai tikrinti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS), nes gali sumažėti ar padidėti antikoagulantų poveikis (žr. 4.4 skyrių).

Steroidai: estrogenai ir progestogenai gali sąveikauti su amprenaviru. Tačiau šiuo metu turima informacija nėra pakankama nustatyti sąveikos pobūdžiui. Skiriant kartu su 0,035 mg etinilestradiolio ir 1,0 mg noretindrono, sumažėjo amprenavirą AUC rodmuo ir C_{min} atitinkamai 22 % ir 20 %, C_{max} nepakito. Etinilestradiolio C_{min} padidėjo 32 %, tuo tarpu noretindrono AUC ir C_{min} padidėjo atitinkamai 18 % ir 45 %. Rekomenduojami alternatyvūs kontracepcijos metodai reprodukcinio amžiaus moterims.

Tricikliai antidepresantai: rekomenduojama rūpestingai stebėti triciklių antidepresantų terapinį poveikį ir nepageidaujamą poveikį, jei jų (pvz., dezipramino ir nortriptilino) skiriama kartu su Agenerase (žr. 4.4 skyrių).

Paroksetinas: gali reikšmingai sumažėti kartu su amprenaviru ir ritonaviru vartojamo paroksetino koncentracijos plazmoje. Tokios sąveikos mechanizmas išlieka neaiškus. Remiantis statistinių duomenų palyginimu, paroksetinas nekeitė amprenavirą farmakokinetikos rodmenų. Dėl to jeigu paroksetino skiriama vartoti kartu su Agenerase ir ritonaviru, rekomenduojama paroksetino dozė nustatyti palaipsniui, atsižvelgiant į klinikinį atsaką į gydymą antidepresantais įvertinimą. Be to, reikia stebėti klinikinį atsaką į gydymą antidepresantais pastovią paroksetino dozę vartojantiems pacientams, kuriems pradedamas gydymas Agenerase ir ritonaviru.

Kiti vaistai: amprenaviras gali padidinti kitų vaistų koncentracijas plazmoje. Tai klozapinas, cimetidinas, dapsonas ir loratadinas. Kai kurios vaistinės medžiagos (pvz., lidokainas, vartotas sistemškai ir halofantrinas) vartojamos kartu su Agenerase, gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį, todėl jų kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas: nėra pakankamai duomenų apie amprenaviro vartojimą nėščioms (žr. 5.3 skyrių). Tyrimai su gyvūnais neparodė toksinio poveikio vaisingumui. Galimas pavojus žmonėms nežinomas. Agenerase geriamasis tirpalas neturi būti vartojamas nėštumo metu dėl galimo toksinio poveikio vaisiui dėl jo sudėtyje esančio propilenglikolio (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas: su amprenaviru susijusios medžiagos buvo aptikta žiurkių piene, tačiau nėra žinoma, ar amprenaviras išskiriamas į moters pieną. Nėščių žiurkių reprodukcijos tyrimas, skiriant vaistą nuo nėštumo pradžios ir žindymo laikotarpiu, parodė, kad žindymo laikotarpiu sumažėja jauniklių kūno masės prieaugis. Sisteminė vaisto veikimo trukmė žiurkių patelėms buvo panaši į vaisto poveikio trukmę žmonėms, kurie vartojo rekomenduojamą dozę. Vėlesnis šių palikuonių vystymasis, jų vaisingumas ir dauginimosi savybės dėl to, kad jų motinoms buvo skiriamas amprenaviras, nepablogėjo.

Motinoms, gydomoms Agenerase, nerekomenduojama žindyti savo kūdikių. Be to, ŽIV infekuotoms moterims nerekomenduojama žindyti savo kūdikių, siekiant išvengti ŽIV perdavimo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Agenerase vartojimo saugumas buvo tirtas suaugusiesiems ir vaikams nuo ketverių metų amžiaus kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose deriniuose su įvairiais kitais antiretrovirusiniais vaistais. Nepageidaujami reiškiniai, kaip manoma, susiję su Agenerase vartojimu, buvo virškinimo trakto simptomai, bėrimas bei burnos ir srities apie burną parestezija. Dauguma nepageidaujamų reiškinių, susijusių su gydymu Agenerase, buvo lengvi ar vidutinio sunkumo, prasidėdavo anksti ir dėl jų retai tekdavo riboti gydymą. Dėl daugelio šių nepageidaujamų reiškinių nėra aišku, ar jie susiję su Agenerase, ar su kartu skiriamais kitais vaistais ŽIV ligai gydyti, ar su pačia liga.

Vaikams saugumo profilio pobūdis yra panašus į suaugusiųjų.

Nepageidaujami reiškiniai išvardyti pagal MedDRA kūno organų sistemų klases ir dažnį. Dažnio kategorijos:

Labai dažni	≥ 1 iš 10
Dažni	≥ 1 iš 100 ir < 1 iš 10
Nedažni	≥ 1 iš 1000 ir < 1 iš 100
Reti	≥ 1 iš 10000 ir < 1 iš 1000

Ivykių dažnio kategorijos paremtos klinikiniais tyrimais ir duomenimis, gautais, vartojant vaistą, esantį rinkoje.

Dauguma nepageidaujamų reiškinių, išvardytų toliau, aprašyti dviejuose klinikiniuose tyrimuose (PROAB3001, PROAB3006), kuriuose tirti PI negydyti pacientai, gydyti Agenerase 1200 mg du kartus per parą. Įtraukti nepageidaujami reiškiniai (2 - 4 laipsnio), kuriuos tyrimo tyrėjai aprašė ir priskyrė tiriamam vaistui, atsiradę > 1 % pacientų, taip pat 3 - 4 laipsnio gydymo metu atsiradę laboratorinių tyrimų pokyčiai. Pastaba: į palyginamųjų grupių pradinius duomenis neatsižvelgta.

Metaboliniai ir mitybos sutrikimai

Labai dažni:	Hipercholesterolemija
Dažni:	Padidėjusi trigliceridų koncentracija, padidėjęs amilazės aktyvumas, nenormalus riebalų pasiskirstymas, anoreksija
Nedažni:	Hiperglikemija

Pranešta apie padidėjusią trigliceridų koncentraciją, padidėjusį amilazės aktyvumą ir hiperglikemiją (3 - 4 laipsnio) pirmiausia tiems pacientams, kuriems prieš tyrimą šie rodikliai buvo pakitę.

Cholesterolio kiekio padidėjimas buvo 3 - 4 laipsnio.

Su sudėtinio antiretrovirusiniu gydymu buvo siejamas ŽIV užsikrėtusių pacientų kūno riebalų persiskirstymas (lipodistrofija), periferinių ir veido poodinių riebalų išnykimas, intraabdominalinių ir visceralinių riebalų kiekio padidėjimas, krūtų hipertrofija ir sprando srityje susikaupę riebalai (buivolo kupra).

PROAB3001 tyrime nenormalus riebalų persiskirstymas retai pasitaikė vartojantiems amprenavirą. Buvo aprašytas tik vienas atvejis (buivolo kupra) iš 113 (< 1 %) tarp anksčiau negydytų antiretrovirusiniais vaistais ligonių, gydytų amprenaviru kartu su lamivudinu/zidovudinu vidutiniškai 36 savaites. PROAB3006 tyrime aprašyti septyni atvejai (3 %) iš 245 NRTI anksčiau gydytų ligonių, kurie buvo gydomi amprenaviru, ir 27 (11 %) iš 241 ligonio, gydyto indinaviru kartu su įvairiais NRTI vidutiniškai 56 savaites ($p < 0,001$).

Su sudėtinio antiretrovirusiniu gydymu buvo siejami tokie metabolizmo sutrikimai kaip hipertrigliceridemija, hipercholesterolemija, rezistentiškumas insulinui, hiperglikemija ir hiperlaktatemija (žr. 4.4 skyrių).

Psichikos sutrikimai

Dažni: Nuotaikos sutrikimai, depresiniai sutrikimai

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: Galvos skausmas

Dažni: Burnos ir aplinkinės srities parestezija, tremoras, miego sutrikimai

Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažni: Viduriavimas, pykinimas, meteorizmas, vėmimas

Dažni: Pilvo skausmas, diskomfortas pilve, dispepsiniai simptomai, laisvi viduriai

Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai

Dažni: Padidėjęs transaminazių aktyvumas

Nedažni: Hiperbilirubinemija

Padidėjęs transaminazių aktyvumas ir hiperbilirubinemija (3 - 4 laipsnio) pirmiausia buvo stebima pacientams, kurių pradinių tyrimų rezultatai buvo nenormalūs. Beveik visi ligoniai, kurių kepenų funkcijos tyrimų rezultatai buvo nenormalūs, buvo infekuoti ir hepatito B arba C virusais.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažni: Bėrimas

Nedažni: Angioedema

Reti: Stevens-Johnson sindromas

Bėrimai paprastai buvo nedidelio ir vidutinio laipsnio, eriteminiai arba makulopapuliniai odos bėrimai su niežuliu arba be jo, atsirandantys antrą gydymo savaitę ir savaime praeinantys per dvi savaites, nenutraukiant gydymo amprenaviru. Aprašyti dažnesni bėrimai ligoniams, gydytiems amprenaviru kartu su efavirenzu. Sunkios ar gyvybei grėsmingos odos reakcijos, tarp jų Stevens-Johnson sindromas, pacientams, gydytiems amprenaviru, pasitaikė retai (< 1 %) (žr. 4.4 skyrių).

Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Padidėjusi KFK koncentracija, mialgija, miozitas ir retais atvejais rabdomiolizė buvo aprašyta proteazių inhibitorių grupėje, ypač juos derinant su nukleozidų analogais.

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas (KARG). Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias oportunistines infekcijas (žr. skyrių 4.4).

Labai dažni: Nuovargis

Ribota Agenerase geriamojo tirpalo vartojimo patirtis rodo, kad jo saugumo profilis yra panašus į kapsulių.

Anksčiau gydytiems PI pacientams, gaunantiems Agenerase kapsules 600 mg du kartus per parą ir mažas ritonaviro dozes, 100 mg du kartus per parą, atsiradusių nepageidaujamų reiškinių (2 - 4 laipsnio) bei 3/4 laipsnio laboratorinių pokyčių pobūdis ir dažnis buvo panašus į stebėtus, gydant tik Agenerase, išskyrus padidėjusią trigliceridų koncentraciją ir padidėjusią KFK koncentraciją, kurių padidėjimas labai dažnas pacientams, gaunantiems Agenerase ir mažas ritonaviro dozes.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie Agenerase perdozavimą yra nedaug. Perdozavus reikia stebėti, ar nepasireiškia toksinis poveikis (žr. 4.8 skyrių), jei reikia – taikyti įprastinį palaikomąjį gydymą. Agenerase geriamajame tirpale yra didelis propilenglikolio kiekis (žr. 4.4 skyrių). Perdozavus tirpalo, rekomenduojama stebėti ir koreguoti rūgščių-šarmų balanso sutrikimus. Propilenglikolis gali būti pašalintas hemodializės būdu. Daug amprenaviro jungiasi su baltymais, todėl mažai tikėtina, kad dializė sumažintų jo koncentraciją kraujyje.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: proteazės inhibitorius. ATC kodas: J05A E05.

Veikimo mechanizmas

Amprenaviras yra konkuruojantis ŽIV-1 proteazės inhibitorius. Amprenaviras prisijungia prie ŽIV-1 proteazės aktyvios vietos, sutrikdo viruso gago ir gago polo poliproteinų prekursorių susidarymą, ir tokiu būdu susiformuoja nesubrendusios neužkrečiamos viruso dalelės. *In vitro* pastebimas fosamprenaviro antivirusinis poveikis priklauso nuo amprenaviro pėdsakų.

Antivirusinis poveikis

Amprenaviro antivirusinis poveikis *in vitro* buvo tirtas su ŽIV-1 IIIB ūmiai ir chroniškai infekuotose limfoblastinių ląstelių linijose (MT-4, CEM-CCRF, H9) ir periferinio kraujo limfocituose.

Amprenaviro 50 % sulaikomoji koncentracija (IC50) ūmiai užkrėstoms ląstelėms buvo nuo 0,012 iki 0,08 µM ir 0,41 µM chroniškai infekuotoms ląstelėms (1 µM = 0,50 µg/ml). Nebuvo nustatytas koks nors ryšys tarp amprenaviro poveikio ŽIV-1 *in vitro* ir jo ŽIV-1 replikacijos slopinimo žmonėms.

Amprenaviras yra konkurencinis ŽIV proteazės inhibitorius. Jis blokuoja viruso proteazės gebėjimą skaldyti pirmtakus poliproteinus, reikalingus virusų replikacijai.

Amprenaviras yra stiprus ir selektyvus ŽIV-1 ir ŽIV-2 replikacijos inhibitorius *in vitro*. Atskirų eksperimentų metu *in vitro* įrodytas jo ir nukleozidų analogų - didanozino, zidovudino, abakaviro ir proteazės inhibitoriaus sakvinaviro - sinergetinis poveikis. Jo poveikis sustiprėja deriniuose su indinaviru, ritonaviru ir nelfinaviru.

Atsparumas

In vitro

Serijinių *in vitro* pasažo eksperimentų metu buvo parinkti ŽIV-1 izoliatai, mažiau jautrūs amprenavirui. Sumažėjęs jautrumas amprenavirui siejamas su virusų I50V, I84V, V32I+I47V ar I54M mutacijomis.

In vivo

a) Pacientai, kuriems netaikytas ARG ar gydymas PI

(Pastaba. Pacientų, kuriems netaikytas ARG ar gydymas PI, gydymas Agenerase nepatvirtintas).

Amprenaviro/fosamprenaviro vystymo programos metu buvo tiriamos įvairios gydymo schemos, pagal kurias buvo skiriama vartoti kartu ritonaviro arba neskiriama. Analizuojant pacientų, kurių virusologinis gydymas pagal schemas buvo nesėkmingas, mėginius, nustatyti keturi pagrindiniai atsparumo atsiradimo būdai: V32I+I47V, I50V, I54L/M ir I84V. Stebėta papildomų mutacijų, galinčių prisidėti prie atsparumo: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V ir I93L.

Pacientams, kuriems nebuvo taikytas ARG, vartojant šiuo metu patvirtintas fosamprenaviro/ritonaviro dozes, kaip ir vartojant ritonavirą pagal kitas rekomenduojamas gydymo PI schemas, aprašytų mutacijų nustatyta nedažnai. Šešiolikai iš 434 pacientų, kuriems nebuvo taikytas ARG, kurie ESS100732 tyrimo metu vartojo 700 mg fosamprenaviro/100 mg ritonaviro du kartus per parą, 48-tą gydymo savaitę nustatytas virusologinio gydymo nepakankamumas pagal 14 genotipuotų izoliatų. Trijuose iš 14 izoliatų nustatyta proteazių atsparumo mutacijų. Kiekviename iš 3 izoliatų nustatyta po vieną atsparumo mutaciją (atitinkamai K20K/R, I54I/L ir I93I/L).

13 iš 14 vaikų ir paauglių (iš 59 pacientų, kurie nebuvo gydyti PI) genotipinė izoliatų analizė parodė virusologinio gydymo nepakankamumą, atsparumo savybės buvo panašios į suaugusiųjų.

b) PI gydyti pacientai

Amprenaviras

Atliekant tyrimus su PI gydytais pacientais PRO30017 (600 mg amprenaviro/100 mg ritonaviro du kartus per parą tyrimo padaliniuose A ir B su atitinkamai 80 ir 37 pacientais), pacientams, kuriems antivirusinis gydymas buvo nesėkmingas, atsirado tokių viruso mutacijų: 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 ir I93L/M.

Fosamprenaviras

Atliekant tyrimus su PI gydytais pacientais APV30003 ir jo tęsinyje APV30005 (700 mg fosamprenaviro/100 mg ritonaviro du kartus per parą: n = 107), pacientams, per 96 gydymo savaites patyrusiems virusologinę nesėkmę, atsirado šių mutacijų: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V ir L90M.

Vaikų ir paauglių APV20003 ir APV29005 tyrimų metu 67 PI gydyti ligoniai buvo gydomi fosamprenaviru/ritonaviru ir genotipuoti 22 virusologinio gydymo nepakankamumo izoliatai, devyniems pacientams buvo nustatytos dėl gydymo atsiradusios proteazių mutacijos. Mutacijos buvo panašaus pobūdžio kaip jau aprašytų PI gydytų suaugusiųjų, gydytų fosamprenaviru/ritonaviru.

Analizės, paremtos genotipinio atsparumo tyrimu

Genotipinės interpretacijos sistemos gali būti pritaikytos norint įvertinti amprenaviro / ritonaviro ar fosamprenaviro / ritonaviro poveikį pacientams, kurių yra PI atsparūs izoliatai. Dabartinis (2006 m. liepos mėn.) ANRS AC-11 algoritmas fosamprenavirui / ritonavirui apibrėžia atsparumą, kai yra V32I+I47A/V arba I50V mutacijos, ar bent keturios mutacijos iš L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V ir L90M, ir tai susiję su padidėjusiu fenotipiniu atsparumu fosamprenavirui su ritonaviru ir taip pat su tikėtiniu sumažėjusiu virusologiniu atsaku (padidėjusiu atsparumu). Išvados apie atskirų mutacijų ar mutacijų struktūrų svarbą gali keistis gavus papildomų duomenų, todėl rekomenduojama visada atsižvelgti į dabartinės interpretacijos sistemas analizuojant atsparumo tyrimo rezultatus.

Analizė, kuri remiasi fenotipinio atsparumo testavimu

Kliniškai patvirtintos fenotipinio interpretavimo sistemos gali būti naudojamos kartu su genotipiniais duomenimis amprenaviro / ritonaviro ar fosamprenaviro / ritonaviro aktyvumui įvertinti PI rezistentiškumą turintiems pacientams. Rezistentiškumą tiriančios diagnostinės kompanijos sukūrė klinikinio fenotipavimo ribas FPV/RTV, kurios gali būti naudojamos interpretuojant atsparumo tyrimų rezultatus.

Kryžminis atsparumas

ŽIV-1 izoliatai, mažiau jautrūs amprenavirui, buvo atrinkti atliekant *in vitro* serijinius (pasažo) bandymus. Nustatyta, kad imlumas amprenavirui sumažėjo virusams, kuriems atsirado I50V ar I84V, ar V32I+I47V, ar I54M mutacijos. Kiekviena iš šių keturių genetinių struktūrų, kurių sumažėjęs imlumas amprenavirui, taip pat yra šiek tiek kryžmiškai atspari ritonavirui, bet paprastai išlieka jautri indinavirui, nelfinavirui ir sakvinavirui. Šiuo metu yra duomenų apie kryžminį atsparumą tarp amprenaviro ir kitų proteazės inhibitorių visuose 4 fosamprenaviro atsparumo keliuose, arba vienam arba kombinacijoje kartu su kitomis mutacijomis. Remiantis duomenimis apie dvidešimt penkis pacientus, negavusius antiretrovirusinio gydymo ir neatsakiusius į gydymo schemas su fosamprenaviru (iš kurių vienam pradžioje buvo atsparumas lopinavirui ir sakvinavirui, o kitas buvo atsparus tipranavirui) amprenaviro atsparumo mechanizmai taip pat dalyvauja, kai susidaro ribotas kryžminis atsparumas atazanavirui / ritonavirui (3 iš 25 izoliatų), darunavirui / ritonavirui (4 iš 25 izoliatų), indinavirui / ritonavirui (vienas iš 25 izoliatų), lopinavirui / ritonavirui (3 iš 24 izoliatų), sakvinavirui (3 iš 24 izoliatų) ir tipranavirui / ritonavirui (4 iš 24 izoliatų). Priešingai, amprenaviras išlieka aktyvus, veikdamas kai kuriuos izoliatus, kurie yra atsparūs kitiems PI, ir šis aktyvumas priklauso nuo tuose izoliatuose esančių proteazei atsparių mutacijų skaičiaus ir tipo.

Kuo ilgiau tęsiama nesėkmingas gydymas PI, tuo labiau didėja pagrindinių PI rezistentiškų mutacijų skaičius. Nesėkmingą gydymo schemą reikia nutraukti kuo anksčiau, kad būtų apribotas daugybinių mutacijų kaupimasis, kuris gali būti žalingas taikant tolesnes gydymo schemas.

Kryžminis atsparumas tarp amprenaviro ir atvirkštinės transkriptazės inhibitorių mažai tikėtinas, nes fermentų poveikio sritys yra skirtingos.

Agenerase nerekomenduojamas monoterapijai dėl greito rezistentiškų virusų atsiradimo.

Klinikinė patirtis:

PI gydyti suaugusieji. Sustiprintos Agenerase kapsulės

100 mg du kartus per parą Agenerase su ritonaviru veiksmingumas yra pagrįstas PRO30017 tyrimu. Tai atsitiktinių imčių atviras tyrimas, kuriame dalyvavo PI vartoję suaugusieji, kurių gydymas buvo virusologiškai nesėkmingas (virusų kiekis ≥ 100 0 kopijų / ml). Jie buvo gydomi arba Agenerase

(600 mg du kartus per parą) derinant su ritonaviru (100 mg du kartus per parą) ir nukleozido analogu (NRTI), arba taikant standartinį gydymą PI, daugiausia sustiprinant maža RTV doze.

PRO30017 tyrimo A pogrupyje dalyvavo šimtas šešiasdešimt trys (163) pacientai, kurių virusai buvo jautrūs Agenerase, mažiausiai vienam PI ir vienam NRTI. Atliekant pirminę analizę nustatyta, kad atsižvelgiant į vidutinio svertinio dydžio pokytį nuo pradinio (AAUCMB) plazmos virusų kiekio (ŽIV-1 RNR) 16 savaitę, skaičiuojant ne mažesnio poveikio ribą nei 0,4 log₁₀ kopijų / ml, APV/r poveikis buvo ne mažesnis kaip SOC PI grupėje.

Rezultatai 16 savaitę

	Amprenaviras / ritonaviras (n = 80)	SOC PI (n = 83): indinaviras / RTV (29 %) lopinaviras / RTV (36 %) sakvinaviras / RTV (20 %)	Gydymo skirtumas
<i>Pradinės charakteristikos</i>			
Mediana ŽIV-1 RNR (log ₁₀ kopijos / ml) (diapazonas)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Mediana CD4 (ląstelės / ml) (diapazonas)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Anksčiau vartotų PI skaičius (n (%))			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥3	35 (44)	29 (35)	
PI pirminių mutacijų ¹ skaičiaus mediana	1,0 (diapazonas 0–2)	1,0 (diapazonas 0–2)	
Anksčiau vartotų NRTI skaičius (n (%))	49 (61)	40 (48)	
≥4			
<i>Rezultatai^a</i>			
Vidutinis plazmos ŽIV-1 RNR AAUCMB (log ₁₀ kopijos / ml)	–1,315	–1,343	0,043 ^b (–0,250, 0,335) ^c
Plazmos ŽIV-1 RNR mažiau nei 400 kopijų / ml (%)	66	70	6 (–21,9) ^c

^a numatytyjų gydyti (paveiktųjų) populiacija: nustatyta analizė.

^b vidutinis stratifikacinis skirtumas.

^c 95 % pasikliaujamasis intervalas.

¹ Pirminės mutacijos, apibūdintos IAS USA, pradinės analizės metu buvo 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Agenerase anksčiau intensyviai gydyti vaikai. Nesustiprintas Agenerase

Nesustiprinto Agenerase veiksmingumas įrodytas atliekant du nekontroliuotus klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 288 2–18 metų ŽIV infekuoti vaikai, iš kurių 152 buvo gydyti PI. Tyrimų metu buvo skiriamas Agenerase geriamasis tirpalas ir kapsulės tokiomis dozėmis: 15 mg/kg tris kartus per parą, 20 mg/kg tris kartus per parą, 20 mg/kg du kartus per parą ir 22,5 mg/kg du kartus per parą, nors daugumai tiriamųjų buvo skiriama 20 mg/kg du kartus per parą. Jie buvo mažiausiai 13 metų amžiaus, svėrė mažiausiai 50 kg ir gaudavo 1200 mg Agenerase du kartus per parą. Mažos ritonaviro dozės nebuvo skiriamos kartu, ir dauguma PI gydytų ligonių anksčiau buvo gavę mažiausiai vieną (78 %) ar du NRTI kartu su Agenerase. 48 savaitę maždaug 25 % tiriamųjų plazmos ŽIV-1 RNR buvo <10 000

kopijų / ml, o 9 % – <400 kopijų / ml; vidutinis CD4+ ląstelių pokytis nuo pradinių duomenų buvo 26 ląstelės / mm³ (n = 74).

Remiantis šiais duomenimis, reikia gerai apsvastyti, ar parenkant geriausią gydymą vaikams, anksčiau jau vartojusiems PI, bus pasiekta laukiama nauda skiriant nesustiprintą Agenerase.

Nėra duomenų apie sustiprinto Agenerase veiksmingumą vaikams.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Rezorbcija: išgertas amprenaviras greitai ir gerai rezorbuojamas. Absoliutus biologinis prieinamumas nėra žinomas, nes nėra tinkamo intraveninio preparato, kurį galima būtų vartoti žmonėms. Maždaug 90 % išgerto radioaktyviai pažymėto amprenaviro dozės buvo rasta šlapime ir išmatose, pirmiausia kaip amprenaviro metabolitai. Laikas, per kurį amprenaviro koncentracija serume tampa maksimali (t_{max}), yra 1 - 2 valandos (išgėrus kapsulę) ir maždaug 45 min. (išgėrus tirpalo). Antras koncentracijos padidėjimas stebimas po 10 - 12 valandų, ir tai gali būti arba dėl uždelstos rezorbcijos, arba dėl enterohepatinės recirkuliacijos.

Vartojant gydomąsias amprenaviro dozes kapsulėmis (1200 mg du kartus per parą), nusistovėjus koncentracijai, C_{max} yra 5,36 µg/ml (0,92 - 9,81), o C_{min} yra 0,28 µg/ml (0,12 - 0,51). Vidutinis AUC (plotas po koncentracijos kreive), skiriant vaistą kas 12 val., yra 18,46 µg/h/ml (3,02 - 32,95). 50 mg ir 150 mg kapsulės yra bioekvivalentiškos. Geriamojo tirpalo, vartojamo ekvivalentinėmis dozėmis, biologinis prieinamumas mažesnis negu kapsulių, AUC maždaug 14 %, o C_{max} 19 % mažesnis (žr. 4.2 skyrių).

Nors amprenavirą vartojant valgant, jo AUC sumažėjo 25 %, tai neturėjo poveikio amprenaviro koncentracijai, praėjus 12 val. po dozės suvartojimo (C_{12}). Todėl, nors maistas veikia rezorbcijos apimtį ir greitį, nusistovėjusios minimalios koncentracijos ($C_{min,ss}$) valgymas nepaveikė.

Pasiskirstymas: tariamas pasiskirstymo tūris yra maždaug 430 litrų (6 l/kg, skaičiuojant 70 kg kūno svorio). Tai rodo, kad pasiskirstymo tūris didelis ir kad iš sisteminės kraujotakos amprenaviras lengvai prasiskverbia į audinius. Amprenaviro koncentracija smegenų skystyje sudaro mažiau kaip 1 % jo koncentracijos plazmoje.

In vitro tyrimuose apie 90 % amprenaviro jungiasi su baltymais. Daugiausia jis jungiasi su α_1 rūgščiuoju glikoproteinu (AAG), taip pat su albuminu. Nustatyta, kad AAG koncentracija, gydant antiretrovirusiniais vaistais, mažėja. Dėl to sumažėja bendra aktyvios medžiagos koncentracija plazmoje, bet laisvo amprenaviro kiekis, kuris ir yra aktyvus, atrodo, nesikeičia. Tuo tarpu, kai absoliučios laisvos aktyvios medžiagos koncentracijos lieka pastovios, laisvos aktyvios medžiagos procentas svyruos, visos aktyvios medžiagos nusistovėjusi koncentracija bus nuo $C_{max,ss}$ iki $C_{min,ss}$ per dozavimo intervalą. Tai sukels visos aktyvios medžiagos tariamo pasiskirstymo tūrio svyravimą, tačiau laisvos aktyvios medžiagos pasiskirstymo tūris nesikeis.

Kliniškai reikšmingos išstūmimo iš prisijungimo su baltymais sąveikos su vaistais, kurie daugiausia jungiasi su AAG, paprastai nestebima. Kad amprenaviras ir šie medikamentai vienas kitą išstumtų iš junginio su baltymais, visiškai neįtikėtina.

Metabolizmas: amprenaviras pirmiausia metabolizuojamas kepenyse, ir tik 3 % jo nepakitusio išsiskiria su šlapimu. Pirminis jo metabolizmas vyksta, dalyvaujant citochromo P450 CYP3A4 fermentui. Amprenaviras yra CYP3A4 substratas ir jo inhibitorius, todėl vaistus, kurie yra CYP3A4 induktoriai, inhibitoriai ar substratai, kartu su Agenerase reikia vartoti atsargiai (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Eliminacija: amprenaviro pusinės eliminacijos iš plazmos laikas yra 7,1 - 10,6 valandos. Pakartotinai geriant amprenaviro dozes (po 1200 mg du kartus per parą), reikšmingos aktyvios medžiagos kumuliacijos nebūna. Amprenaviras daugiausia suardomas kepenyse, ir tik 3 % jo nepakitusio išsiskiria su šlapimu. Maždaug 14 % suvartotos amprenaviro dozės pašalinama su šlapimu nepakitusio vaisto ir metabolitų pavidalu ir maždaug 75 % pašalinama su išmatomis.

Ypatingos ligonių grupės:

Vaikai. Vaikų (ketverių metų ir vyresnių) organizme amprenaviro farmakokinetika panaši į suaugusių žmonių. Vaikams, vartojantiems 20 mg/kg kūno svorio Agenerase dozes du kartus per parą arba 15 mg/kg kūno svorio tris kartus per parą kapsulių pavidalu, vaisto koncentracija plazmoje yra beveik tokia pati kaip ir suaugusiems žmonėms, vartojantiems 1200 mg dozes du kartus per parą. Amprenaviro biologinis prieinamumas 14 % mažesnis vartojant geriamąjį tirpalą negu kapsules, todėl Agenerase kapsulių ir Agenerase geriamojo tirpalo dozės neatitinka viena kitos miligramas į miligramą.

Vyresnio amžiaus žmonės. Vyresnių kaip 65 metų žmonių organizme amprenaviro farmakokinetika netirta.

Inkstų funkcijos sutrikimas. Ligoniai, kurių inkstų funkcija sutrikusi, specialiai netirti. Mažiau kaip 3 % gydymosi dozės išsiskiria su šlapimu nepakitusio amprenaviro pavidalu, todėl inkstų funkcijos sutrikimas amprenaviro eliminacijai didelės įtakos neturėtų daryti, ir manoma, kad pradžioje dozės koreguoti nereikėtų.

Kepenų funkcijos sutrikimai. Amprenaviro farmakokinetika labai keičiasi pacientų, kurių kepenų funkcija vidutiniškai ar smarkiai pablogėjusi, organizmuose. Pacientams su vidutinio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimu amprenaviro AUC padidėja beveik tris kartus, didelio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimo atvejais - 4 kartus. Klirensas sumažėja taip, kaip didėja AUC. Agenerase geriamasis tirpalas neturi būti skiriamas pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimai ar nepakankamumas (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikiniai duomenys apie vaisto vartojimo saugumą

Ilgalaikiuose amprenaviro karcinogeniškumo tyrimuose su pelėmis ir žiurkėmis stebėtos patinėlių nepiktybinės hepatoceliulinės adenomos, skiriant vaistą dozėmis, kurios 2 kartus (pelėms) arba 3,8 karto (žiurkėms) viršija žmonių dozes – 1200 mg amprenaviro du kartus per parą. Pelių patinėlių organizmuose buvo stebėti kepenų ląstelių pažeidimo židiniai, skiriant dozes, kurios mažiausiai 2 kartus didesnės už žmonių terapines dozes.

Didesnis hepatoceliulinės karcinomos dažnis stebėtas visose amprenaviru gydytų pelių patinėlių grupėse. Tačiau šis dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo kontrolinės pelių grupės patinėlių. Hepatoceliulinės adenomos ir karcinomos mechanizmas šiuose tyrimuose nebuvo išaiškintas, ir stebėtų poveikių reikšmė žmonėms nežinoma. Tačiau nėra daug duomenų apie panašų poveikį žmonėms tiek klinikiniuose tyrimuose, tiek ir vaistui atsiradus rinkoje. Todėl neaišku, ar šie duomenys yra kliniškai reikšmingi.

Amprenaviras nebuvo mutageniškas ar genotoksiškas *in vivo* ir *in vitro* genetinio toksiškumo tyrimuose, tarp jų tiriant bakterijų reversines mutacijas (Ames testas), pelių limfomas, žiurkių mikrobranduolius ir žmogaus periferinių limfocitų chromosomų aberacijas.

Toksiškumo tyrimuose su subrendusiais gyvūnais kliniškai reikšmingi duomenys daugiausiai buvo susiję su kepenų ir virškinimo trakto sutrikimais. Kepenų toksiškumas pasireiškė kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu, padidėjusia kepenų mase ir mikroskopiniais pakitimais, tarp jų hepatocitų nekroze. Šis toksinis poveikis kepenims gali būti stebimas ir sekamas klinikinėje praktikoje, tiriant AST, ALT ir šarminės fosfatazės aktyvumą. Tačiau reikšmingas toksinis poveikis kepenims nebuvo stebėtas pacientams, klinikinių tyrimų metu tiek vartojant Agenerase, tiek ir nutraukus jo vartojimą.

Amprenaviras neveikia vaisingumo.

Vietinis toksinis ir įjautrinantis poveikis nestebėtas tyrimuose su gyvūnais, tačiau buvo nustatytas nestiprus dirginantis poveikis triušų akims.

Toksiškumo tyrimai su jaunais gyvūnais, gydytais nuo keturių dienų amžiaus, parodė didelį mirštamumą tiek kontrolinėje gyvūnų grupėje, tiek gaunančių amprenavirą grupėje. Šie rezultatai rodo, kad jaunų gyvūnų metaboliniai mechanizmai nėra visiškai išsivystę, dėl ko negali išskirti amprenavirą arba kurio nors kritinio vaisto komponento (pvz., propilenglikolio, PEG400). Negalima atmesti ir anafilaktinės reakcijos, susijusios su PEG 400, galimybės. Klinikiniuose tyrimuose amprenavirą vartojimo saugumas ir efektyvumas jaunesniems nei ketverių metų vaikams dar nebuvo nustatytas.

Nėščioms pelių, triušių bei žiurkių patelėms nebuvo žymesnio poveikio vaisiaus vystymuisi. Tačiau esant žymiai mažesnėms (triušiai) ar nežymiai didesnėms (žiurkės) plazmos koncentracijoms negu vartojant gydomasias dozes žmogaus organizme, buvo stebėti minimalūs pokyčiai, tarp jų čiobraliaukės pailgėjimas ir minimalios skeleto variacijos, kas rodė vystymosi sulėtėjimą. Nuo dozės priklausomas placentos svorio padidėjimas buvo stebėtas tyrimuose su triušiais ir žiurkėmis, kas gali rodyti poveikį placentos funkcijai. Todėl reprodukcinio amžiaus moterims, vartojančioms Agenerasę, rekomenduojama naudoti efektyvius kontracepcijos metodus (pvz., barjerinius metodus).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Propilenglikolis,
makrogolis 400 (PEG 400),
d-alfa tokoferilpolietilenglikolio 1000 sukcinatas (TPGS),
acesulfamo kalio druska,
sacharino natrio druska,
natrio chloridas,
dirbtinis vynuogių kramtomosios gumos kvapas,
natūralių pipirmėčių kvapas,
mentolis,
bevandenė citrinų rūgštis,
natrio citrato dihidratas,
išgrynintas vanduo.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Išmeskite geriamojo tirpalo buteliuką, praėjus 15 parų po pirmojo buteliuko atidarymo.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Balti didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su 240 ml geriamojo tirpalo. 20 ml matavimo taurelė yra pakuotėje.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/00/148/004

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisės suteikimo data: 2000 m. spalio 20 d.
Rinkodaros teisės atnaujinimo data: 2005 m. lapkričio 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**

A. GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Minkštosios kapsulės

- Glaxo Operations UK Limited, prekiaujantis kaip Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Jungtinė Karalystė.
Vaistų kontrolės tarnybos Registravimo liudijimas suteiktas 1995 m. birželio 30 d., Market
Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, Jungtinė Karalystė.

Geriamasis tirpalas

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

- **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

Receptinis vaistinis preparatas.

- **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR EFEKTYVIAM VAISTO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Nebūtinai.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Agenerase 50 mg minkštos kapsulės
Amprenaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 50 mg amprenaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šiame preparate yra glicerolio, sorbitolio E420 ir propilenglikolio.
Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

480 minkštų kapsulių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikykite išorinę pakuotę sandariai uždarytą.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS
--

EU/1/00/148/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Agenerase 150 mg minkštos kapsulės
Amprenaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 150 mg amprenaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šiame preparate yra glicerolio, sorbitolio E420 ir propilenglikolio.
Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

240 minkštų kapsulių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki {MMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikykite išorinę pakuotę sandariai uždarytą.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS
--

EU/1/00/148/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Agenerase 150 mg minkštos kapsulės
Amprenaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kapsulėje yra 150 mg amprenaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šiame preparate yra glicerolio, sorbitolio E420 ir propilenglikolio.
Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Pakuotės turinys: du buteliukai, kiekviename po 240 minkštų kapsulių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikykite išorinę pakuotę sandariai uždarytą.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS
--

EU/1/00/148/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Agenerase 15 mg/ml geriamasis tirpalas
Amprenaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

15 mg/ml amprenaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šiame preparate yra propilenglikoliokalio ir natrio
Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Buteliuko turinys: 240 ml geriamojo tirpalo, kuriame yra 15 mg/ml amprenaviro.
Pakuotėje yra 20 ml matavimo taurelė.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPAŠIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Išmeskite geriamąjį tirpalą, praėjus 15 parų po pirmojo buteliuko atidarymo.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS
--

EU/1/00/148/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**INFORMACINIS LAPELIS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Agenerase 15 mg/ml geriamasis tirpalas
Amprenaviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

15 mg/ml amprenaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Šiame preparate yra propilenglikolio kalio ir natrio.
Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Buteliuko turinys: 240 ml geriamojo tirpalo, kuriame yra 15 mg/ml amprenaviro.
Pakuotėje yra 20 ml matavimo taurelė.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPAŠIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Išmeskite geriamąjį tirpalą, praėjus 15 parų po pirmojo buteliuko atidarymo.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vaistinio preparato likučius ir atliekas reikia naikinti laikantis vietinių reikalavimų.

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

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

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS
--

EU/1/00/148/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Vaistinis preparāts neberegistrēots

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Agenerase 50 mg minkštos kapsulės Amprenaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Agenerase ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Agenerase
3. Kaip vartoti Agenerase
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Agenerase
6. Kita informacija

1. KAS YRA AGENERASE IR KAM JIS VARTOJAMAS

Agenerase priklauso antivirusiniams vaistams, vadinamiesiems proteazių inhibitoriams. Jais gydoma žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija.

Agenerase kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais gydomi užsikrėtę ŽIV-1 suaugusieji ir vyresni kaip 4 metų vaikai, jau gydyti proteazės inhibitoriais. Jūsų gydytojas greičiausiai paskirs Jums Agenerase kapsules vartoti kartu su mažomis ritonaviro dozėmis, stiprinančiomis jo efektyvumą. Agenerase skiriamas, remiantis atliktais viruso atsparumo tyrimais ir Jūsų gydymo istorija.

Amprenaviras, sustiprintas ritonaviru, PL negydytiems pacientams naudos nedavė.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT AGENERASE

Agenerase vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) amprenavirui arba bet kuriai pagalbinei Agenerase medžiagai;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga (žr. skyrių „Specialių atsargumo priemonių reikia”);
- jeigu vartojate šių vaistų:
 - astemizolio ir terfenadino (paprastai vartojamų alergijai gydyti – šių vaistų galima įsigyti ir be recepto);
 - pimozido (vartojamo schizofrenijai gydyti);
 - cisaprido (vartojamo kai kuriems skrandžio sutrikimams gydyti);
 - skalsių preparatų (vartojamų galvos skausmams malšinti);
 - rifampicino (vartojamo tuberkuliozei gydyti);
 - amiodarono, kvinidino (vartojamo sutrikusiam širdies ritmui gydyti);
 - flekainido ir propafenono (vaistai nuo širdies sutrikimų);
 - triazolamo ir geriamojo midazolamo (miegui pagerinti ir (arba) sumažinti nerimui);
 - bepridilio (vartojamo hipertenzijai gydyti);
- jeigu vartojate preparatų su jonažole (*Hypericum perforatum*), nes jie gali slopinti Agenerase poveikį (žr. skyrių „Kitų vaistų vartojimas”);

Pasakykite savo gydytojui, jei sergate anksčiau išvardytomis ligomis ar vartojate bet kokią iš anksčiau išvardytų vaistų.

Specialių atsargumo priemonių reikia

Jums reikės vartoti Agenerase kiekvieną dieną. Šis vaistas padės kontroliuoti Jūsų būklę, bet jis neišgydo nuo ŽIV infekcijos. Jūs vis tiek galite susirgti kitomis infekcijomis ir kitomis ligomis, susijusiomis su ŽIV liga. Turite nuolat bendrauti su savo gydytoju. Nenustokite vartoti vaisto, nepasitarę su savo gydytoju.

Jei gydytojas Jums rekomendavo vartoti Agenerase kartu su mažomis ritonaviro dozėmis, stiprinančiomis jo aktyvumą, prieš pradėdami juos vartoti atidžiai perskaitykite informacinį lapelį apie ritonavirą.

Šiuo metu nėra pakankamai informacijos, kad galima būtų rekomenduoti Agenerase jaunesniems kaip ketverių metų vaikams gydyti. Taip pat nėra pakankamai informacijos, kad galima būtų rekomenduoti Agenerase kapsules kartu su ritonaviru skirti vaikams nuo 4 iki 12 metų amžiaus ar pacientams, sveriantiems mažiau nei penkiasdešimt kilogramų.

Agenerase gali sąveikauti su kitais Jūsų vartojamais vaistais, todėl svarbu, kad perskaitytumėte skyrių „Kitų vaistų vartojimas“, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Jūs turite pasakyti savo gydytojui apie bet kokią sveikatos sutrikimą, kuri patyrėte arba patiriate dabar.

- Jei anksčiau sirgote kepenų liga, pasitarkite su gydytoju. Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, yra padidėjusi sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų reiškinių, susijusių su kepenimis, rizika; jiems gali prireikti atlikti kraujo tyrimus kepenų funkcijai stebėti.
- Agenerase vartojimas kartu su ritonaviru nebuvo tirtas pacientams, sergantiems kepenų ligomis. Jei Jūs sergate sunkia kepenų liga, neturite vartoti šio derinio.
- Agenerase kapsulės (be ritonaviro) buvo tirtos pacientams su kepenų funkcijos sutrikimu. Jei sergate kepenų liga, ir gydytojas nusprendė skirti nesustiprintas ritonaviru Agenerase kapsules, gali prireikti keisti Agenerase dozę.
- Aprašyti padidėjusio kraujavimo atvejai pacientams, kurie serga hemofilija ir vartojo proteazės inhibitorius. To priežastis nežinoma. Jums gali prireikti papildomai skirti VIII faktorių kraujavimui sustabdyti.
- Pacientams, kuriems skirtas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas, gali atsirasti kūno riebalų persiskirstymas, jų susikaupimas ar išnykimas. Pasitarkite su gydytoju, jei pastebėjote, kad keičiasi Jūsų kūno riebalų pasiskirstymas.
- Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistine infekcija, pradėjus anti-ŽIV gydymą, greitai gali pasireikšti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios, nesukeldamos akivaizdžių simptomų. Jeigu Jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- Jei turite kitų nuogastavimų dėl sveikatos, aptarkite tai su gydytoju.

Poveikis kaulams

Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti kombinuoto antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas (antsvoris). Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

Neįrodyta, kad gydymas Agenerase sumažina ŽIV infekcijos perdavimo kitiems riziką lytinių santykių metu ar perpilant kraują. Jums reikia ir toliau imtis atitinkamų atsargumo priemonių, kad to išvengtumėte.

Kitų vaistų vartojimas

Prieš pradėdami vartoti Agenerase, pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto. Tai **labai** svarbu, nes vartojant kai kurių rūšių vaistus kartu su Agenerase, gali sustiprėti arba susilpnėti vaistų poveikis. Kartais tai gali sukelti sunkias pasekmes.

Kai kurių vaistų **negalima** vartoti kartu su Agenerase (žr. skyrių „Agenerase vartoti draudžiama“). Agenerase gali sąveikauti su kai kuriais vaistais. Vartoti toliau išvardytus vaistus kartu su Agenerase galima tik gydytojui paskyrus. Tai anestetikai (pvz., lidokainas), antibiotikai (pvz., rifabutinas, klaritromicinas, dapsonas ir eritromicinas), priešgrybeliniai vaistai (ketokonazolis, itrakonazolis), vaistai nuo maliarijos (halofantrinas), vaistai nuo traukulių (karbamazepinas, fenitoinas ir fenobarbitalis), kalcio kanalų blokatoriai (amlodipinas, diltiazemas, felodipinas, izradipinas, nikardipinas, nifedipinas, nimodipinas, nisoldipinas ir verapamilis), cholesterolio kiekį mažinantys preparatai (atorvastatinas, lovastatinas ir simvastatinas), vaistai gerinantys erekciją (sildenafilis ir vardenafilis), ne nukleozidai, atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (delavirdinas, afavirenzas ir nevirapinas), opioidai (metadonas), tokie hormonai, kaip estrogenai ir progesterogenai (hormoniniai kontraceptikai), kai kurie gliukokortikoidai (flutikazono propionatas ir budesonidas), antidepresantai (desipraminas ir nortriptilinas), raminamieji vaistiniai preparatai (pvz., leidžiamasis midazolamas), paroksetinas ir kiti (pvz., klopazinas ir loratadinas).

Jei kartu su Agenerase vartojate tokių vaistų, kurie gali sukelti sunkų šalutinį poveikį, pvz., karbamazepino, fenobarbitalio, fenitoino, lidokaino, ciklosporino, takrolimo, rapamicino, triciklių antidepresantų ir varfarino, gydytojas dėl Jūsų saugumo gali skirti pakartotinius kraujo tyrimus.

Jei vartojate kontraceptinių tablečių, rekomenduojama, kad pasirinktumėte alternatyvų kontracepcijos būdą (pvz., prezervatyvą) nėštumui išvengti tuo laikotarpiu, kai vartojate Agenerase. Kartu su Agenerase vartojant kontraceptinių tablečių, gali sumažėti gydomasis Agenerase poveikis.

Agenerase vartojimas su maistu ir gėrimais

Prarykite Agenerase kapsules nekramtydami, užsigerdami vandeniu ar kitu gėrimu. Jas galima gerti valgant arba nevalgius.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei esate nėščia ar planuojate netrukus pastoti. Agenerase vartojimo saugumas nėštumo metu nėra nustatytas. Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vartojant Agenerase, nerekomenduojama žindyti kūdikio. Rekomenduojama, kad moterys, užsikrėtusios ŽIV infekcija, nežindytų savo kūdikių, kad išvengtų ŽIV perdavimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nebuvo atlikta jokių tyrimų apie Agenerase poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei vartojant Agenerase Jums pradeda svaigti galva, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Agenerase kapsulių medžiagas

Šiose kapsulėse yra glicerolio, kuris gali sukelti nepageidaujamus reiškinius, vartojant dideles dozes. Glicerolis gali sukelti galvos skausmą, virškinimo sutrikimus ir viduriavimą.

Šiose kapsulėse yra sorbitolio. Jei Jums gydytojas sakė, kad netoleruojate kai kurių cukrų, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Kadangi Agenerase kapsulėse yra vitamino E, Jūs neturite papildomai vartoti vitamino E.

3. KAIP VARTOTI AGENERASE

Visada vartokite Agenerase tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jei Jums reikia vartoti skrandžio rūgštingumą mažinančius vaistus arba jei vartojate vaistus, kurių sudėtyje yra rūgštingumą mažinančių medžiagų (pvz., didanoziną), patartina juos vartoti valandą prieš ar valandą po Agenerase pavartojimo, kitaip Agenerase poveikis gali susilpnėti.

- Prarykite Agenerase kapsules nekramtydami, užsigėrdami vandeniu ar kitu gėrimu. Jas galima gerti valgant arba nevalgius.
- *Suaugusieji ir paaugliai (12 metų ir vyresni) (sveriantys daugiau nei 50 kg):* įprastinė Agenerase kapsulių dozė yra 600 mg du kartus per parą kartu su ritonaviro 100 mg du kartus per parą, derinant su kitais antiretrovirusiniais vaistais. Jei gydytojas nuspręs, kad ritonaviras Jums netinka, reikės vartoti didesnes Agenerase dozes (1200 mg du kartus per parą).
- *Vaikai (4 - 12 metų) ir pacientai, sveriantys mažiau nei 50 kg:* dozę apskaičiuos gydytojas pagal Jūsų kūno svorį. Įprastinė Agenerase kapsulių dozė yra 20 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui du kartus per parą. Jūs neturite vartoti daugiau nei 2400 mg per parą. Kai kuriais atvejais Jūsų gydytojas gali pakoreguoti Agenerase dozę, kai kartu skiriami kiti vaistai.

Kad Agenerase teiktų didžiausią naudą, yra labai svarbu, kad Jūs vartotumėte **visa** paros dozę, skirtą gydytojo.

Agenerase geriamasis tirpalas tiekiamas vaikams ar suaugusiems, negalintiems nuryti kapsulių.

Pavartojus per didelę Agenerase dozę

Jei išgėrėte didesnę nei skirta Agenerase dozę, turite tuojau pat susisiekti su gydytoju arba vaistininku.

Pamiršus pavartoti Agenerase

Jei pamiršote išgerti Agenerase dozę, išgerkite ją tuojau pat, kai tai prisiminėte, ir toliau vartokite kaip anksčiau. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Agenerase

Nepasitarus su gydytoju Agenerase vartojimo nutraukti **negalima**.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Agenerase, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems. Gydant ŽIV infekciją, ne visada galima pasakyti, ar atsiradęs nepageidaujamas poveikis yra sukeltas Agenerase, ar kitų kartu vartojamų vaistų, ar ŽIV ligos. Todėl labai svarbu, kad Jūs informuotumėte savo gydytoją apie bet kokius Jūsų sveikatos pasikeitimus.

Labai dažnas šalutinis poveikis (pasitaikantis dažniau kaip 10 iš 100 gydytų pacientų)

- Galvos skausmas, nuovargis.
- Viduriavimas, silpnumas, vėmimas, pilvo pūtimas.
- Odos bėrimas (raudonomis dėmėmis, gumbeliais, niežintis). Kartais odos bėrimas gali būti tiek išplitęs, kad Jums gali tekti nutraukti gydymą šiuo vaistu.
- Cholesterolio (kraujyje esanti riebalinė medžiaga) kiekio padidėjimas. Prieš gydymą Agenerase gydytojas ištirs Jūsų riebalų kiekį kraujyje ir stebės jį gydymo metu.

Dažnas šalutinis poveikis (pasitaikantis 1 iš 10 gydytų pacientų)

- Trigliceridų (kraujyje esantys riebalai) kiekio padidėjimas, kūno formų pakitimai dėl poodinių riebalų persiskirstymo.
- Nuotaikos pakitimai, depresija, apsunkintas užmigimas, apetito stoka.
- Dilgčiojimas arba nutirpimas apie lūpas ir burną, nevalingi judesiai.
- Skrandžio skausmas ar nemalonūs jutimai, rūgštingumo padidėjimas, laisvi viduriai.
- Kepenų fermentų, vadinamų transaminazėmis, kiekio padidėjimas, kasos fermento, vadinamo amilaze, kiekio padidėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (pasitaikantis mažiau kaip 1 iš 100 gydytų pacientų)

- Cukraus kiekio padidėjimas kraujyje. Prieš gydymą Agenerase gydytojas ištirs gliukozės kiekį Jūsų kraujyje ir stebės jį gydymo metu.
- Kraujyje esančios medžiagos, vadinamos bilirubinu, kiekio padidėjimas.
- Veido, lūpų ir liežuvio patinimas (angioedema).

Retas šalutinis poveikis (pasitaikantis 1 iš 1000 gydytų pacientų)

- Sunkios ar gyvybei pavojingos odos reakcijos (Stevens Johnson sindromas).

Kitos galimos reakcijos

Pacientams, sergantiems A ir B tipo hemofilija, pasitaikė sustiprėjęs kraujavimas, vartojant proteazės inhibitorius. Jei taip atsitiko Jums, tuojau pat kreipkitės į gydytoją.

Aprašytas raumenų skausmas, jų skausmingumas ir silpnumas, ypač gydant proteazės inhibitoriais ir nukleozidų analogais. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs (rabdomiolizė).

Sudėtinis antiretrovirusinis gydymas gali sukelti kūno formos pokyčius dėl riebalų persiskirstymo. Gali sumažėti riebalų kojose, rankose ir veide, padaugėti riebalų pilve ir kituose vidaus organuose, padidėti krūtys ir kauptis riebalai sprande (būivolo kupra). Šio reiškinio priežastis ir ilgalaikės pasekmės sveikatai šiuo metu nežinomos. Sudėtinis antiretrovirusinis gydymas taip pat gali sukelti pieno rūgšties ir cukraus kiekio padidėjimą kraujyje, hiperlipidemiją (riebalų kiekio padidėjimą kraujyje) ir atsparumą insulinui.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI AGENERASE

Laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikykite ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikykite pakuotę sandarią, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Agenerase vartoti negalima.

Vaistų likučių negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką

6. KITA INFORMACIJA

Agenerase sudėtis

Veiklioji medžiaga yra amprenaviras.
Kiekvienoje Agenerase kapsulėje yra 50 mg amprenaviro.

Pagalbinės kapsulės medžiagos yra d-alfa tokoferilpolietilenglikolio 1000 sukcinatas (TPGS), makrogolis 400 (polietilenglikolis 400) ir propilenglikolis. Kapsulės apvalkalas sudarytas iš želatinos, glicerolio, d-sorbitolio ir sorbitano tirpalo, titano dioksido ir raudono spausdinimo rašalo.

Agenerase išvaizda ir kiekis pakuotėje

50 mg minkštos Agenerase kapsulės tiekiamos plastmasiniuose buteliukuose, kurių kiekviename yra 480 kapsulių. Kapsulės yra pailgos, nepermatomos, balkšvos arba kreminės spalvos, pažymėtos kodu GX CC1.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Gamintojas

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Jungtinė Karalystė

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {data}

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Agenerase 150 mg minkštos kapsulės Amprenaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Agenerase ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Agenerase
3. Kaip vartoti Agenerase
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Agenerase
6. Kita informacija

1. KAS YRA AGENERASE IR KAM JIS VARTOJAMAS

Agenerase priklauso antivirusiniams vaistams, vadinamiesiems proteazių inhibitoriams. Jais gydoma žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija.

Agenerase kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais gydomi užsikrėtę ŽIV-1 suaugusieji ir vyresni kaip 4 metų vaikai, jau gydyti proteazės inhibitoriais. Jūsų gydytojas greičiausiai paskirs Jums Agenerase kapsules vartoti su mažomis ritonaviro dozėmis, stiprinančiomis jo efektyvumą. Agenerase skiriamas, remiantis atliktais viruso atsparumo tyrimais ir Jūsų gydymo istorija.

Amprenaviras, sustiprintas ritonaviru, PL negydytiems pacientams naudos nedavė.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT AGENERASE

Agenerase vartoti negalima

- jei Jums yra alergija (padidėjęs jautrumas) amprenavirui arba bet kuriai pagalbinei Agenerase medžiagai;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga (žr. skyrių „Specialių atsargumo priemonių reikia”);
- jeigu vartojate šių vaistų:
- astemizolio ir terfenadino paprastai vartojamų alergijai gydyti – šių vaistų galima įsigyti ir be recepto);
- pimozido (vartojamo schizofrenijai gydyti);
- cisaprido (vartojamo kai kuriems skrandžio sutrikimams gydyti);
- skalsių preparatų (vartojamų galvos skausmams malšinti);
- rifampicino (vartojamo tuberkuliozei gydyti);
- amiodarono, kvinidino (vartojamo sutrikusiam širdies ritmui gydyti);
- flekainido ir propafenono (vaistai nuo širdies sutrikimų);
- triazolamo ir geriamojo midazolamo (miegui pagerinti ir (arba) sumažinti nerimui);
- bepridilio (vartojamo hipertenzijai gydyti);
- jeigu vartojate preparatų su jonažole (*Hypericum perforatum*), nes jie gali slopinti Agenerase poveikį (žr. skyrių „Kitų vaistų vartojimas”);

Pasakykite savo gydytojui, jei sergate anksčiau išvardytomis ligomis ar vartojate bet koki iš anksčiau išvardytų vaistų.

Specialių atsargumo priemonių reikia Jums reikės vartoti Agenerase kiekvieną dieną. Šis vaistas padės kontroliuoti Jūsų būklę, bet jis neišgydo nuo ŽIV infekcijos. Jūs vis tiek galite susirgti kitomis infekcijomis ir kitomis ligomis, susijusiomis su ŽIV liga. Turite nuolat bendrauti su savo gydytoju. Nenustokite vartoti vaisto, nepasitarę su savo gydytoju.

Jei gydytojas Jums rekomendavo vartoti Agenerase kartus su mažomis ritonaviro dozėmis, stiprinančiomis jo aktyvumą, prieš pradėdami juos vartoti atidžiai perskaitykite informacinį lapelį apie ritonavirą.

Šiuo metu nėra pakankamai informacijos, kad galima būtų rekomenduoti Agenerase jaunesniems kaip ketverių metų vaikams gydyti. Taip pat nėra pakankamai informacijos, kad galima būtų rekomenduoti Agenerase kapsules kartu su ritonaviru skirti vaikams nuo 4 iki 12 metų amžiaus ar pacientams, sveriantiems mažiau nei penkiasdešimt kilogramų.

Agenerase gali sąveikauti su kitais Jūsų vartojamais vaistais, todėl svarbu, kad perskaitytumėte skyrių „Kitų vaistų vartojimas“, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Jūs turite pasakyti savo gydytojui apie bet koki sveikatos sutrikimą, kurį patyrėte arba patiriate dabar.

- Jei anksčiau sirgote kepenų liga, pasitarkite su gydytoju. Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, yra padidėjusi sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų reiškinių, susijusių su kepenimis, rizika; jiems gali prireikti atlikti kraujo tyrimus kepenų funkcijai stebėti.
- Agenerase vartojimas kartu su ritonaviru nebuvo tirtas pacientams, sergantiems kepenų ligomis. Jei Jūs sergate sunkia kepenų liga, neturite vartoti šio derinio.
- Agenerase kapsulės (be ritonaviro) buvo tirtos pacientams su kepenų funkcijos sutrikimu. Jei sergate kepenų liga, ir gydytojas nusprendė skirti nesustiprintas ritonaviru Agenerase kapsules, gali prireikti keisti Agenerase dozę.
- Aprašyti padidėjusio kraujavimo atvejai pacientams, kurie serga hemofilija ir vartojo proteazės inhibitorius. To priežastis nežinoma. Jums gali prireikti papildomai skirti VIII faktorių kraujavimui sustabdyti.
- Pacientams, kuriems skirtas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas, gali atsirasti kūno riebalų persiskirstymas, jų susikaupimas ar išnykimas. Pasitarkite su gydytoju, jei pastebėjote, kad keičiasi jūsų kūno riebalų pasiskirstymas.
- Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistine infekcija, pradėjus anti-ŽIV gydymą, greitai gali pasireikšti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios, nesukeldamos akivaizdžių simptomų. Jeigu Jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- Jei turite kitų nuogastavimų dėl sveikatos, aptarkite tai su gydytoju.

Poveikis kaulams

Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti kombinuoto antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas (antsvoris). Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

Neįrodyta, kad gydymas Agenerase sumažina ŽIV infekcijos perdavimo kitiems riziką lytinių santykių metu ar perpilant kraują. Jums reikia ir toliau imtis atitinkamų atsargumo priemonių, kad to išvengtumėte.

Kitų vaistų vartojimas

Prieš pradėdami vartoti Agenerase, pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto. Tai **labai** svarbu, nes vartojant kai kurių rūšių vaistus kartu su Agenerase, gali sustiprėti arba susilpnėti vaistų poveikis. Kartais tai gali sukelti sunkias pasekmes.

Kai kurių vaistų **negalima** vartoti kartu su Agenerase (žr. skyrių „Agenerase vartoti draudžiama“).

Agenerase gali sąveikauti su kai kuriais vaistais. Vartoti toliau išvardytus vaistus kartu su Agenerase galima tik gydytojui paskyrus. Tai anestetikai (pvz., lidokainas), antibiotikai (pvz., rifabutinas, klaritromicinas, dapsonas ir eritromicinas), priešgrybeliniai vaistai (ketokonazolis, itrakonazolis), vaistai nuo maliarijos (halofantrinas), vaistai nuo traukulių (karbamazepinas, fenitoinas ir fenobarbitalis), kalcio kanalų blokatoriai (amlodipinas, diltiazemas, felodipinas, izradipinas, nikardipinas, nifedipinas, nimodipinas, nisoldipinas ir verapamilis), cholesterolio kiekį mažinantys preparatai (atorvastatinas, lovastatinas ir simvastatinas), vaistai gerinantys erekciją (sildenafilis ir vardenafilis), ne nukleozidai, atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (delavirdinas, afavirenzas ir nevirapinas), opioidai (metadonas), tokie hormonai, kaip estrogenai ir progesteronai (hormoniniai kontraceptikai), kai kurie gliukokortikoidai (flutikazono propionatas ir budesonidas), antidepresantai (desipraminas ir nortriptilinas), raminamieji vaistiniai preparatai (pvz., leidžiamasis midazolamas), paroksetinas ir kiti (pvz., klozapinas ir loratadinas).

Jei kartu su Agenerase vartojate tokius vaistus, kurie gali sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas, pvz., karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną, lidokainą, ciklosporiną, tacrolimus, rapamiciną, triciklius antidepresantus ir varfariną, gydytojas saugumo sumetimais gali Jums skirti pakartotinius kraujo tyrimus.

Jei vartojate kontraceptines tabletes, rekomenduojama, kad pasirinktumėte alternatyvų kontracepcijos būdą (pvz., prezervatyvą) nėštumui išvengti tam laikotarpiui, kai gydotės Agenerase. Kartu su Agenerase vartojant kontraceptines tabletes, gali sumažėti Agenerase gydomasis poveikis.

Agenerase vartojimas su maistu ir gėrimais

Prarykite Agenerase kapsules nekramtydami, užsigerdami vandeniu ar kitu gėrimu. Jas galima gerti valgant arba nevalgius.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei esate nėščia ar planuojate netrukus pastoti. Agenerase vartojimo saugumas nėštumo metu nėra nustatytas.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vartojant Agenerase, nerekomenduojama žindyti kūdikio. Rekomenduojama, kad moterys, užsikrėtusios ŽIV infekcija, nežindytų savo kūdikį, kad išvengtų ŽIV perdavimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nebuvo atlikta jokių tyrimų apie Agenerase poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei vartojant Agenerase Jums pradeda svaigti galva, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Agenerase kapsulių medžiagas

Šiose kapsulėse yra glicerolio, kuris gali sukelti nepageidaujamus reiškinius, vartojant dideles dozes. Glicerolis gali sukelti galvos skausmą, virškinimo sutrikimus ir viduriavimą.

Šiose kapsulėse yra sorbitolio. Jei Jums gydytojas sakė, kad netoleruojate kai kurių cukrų, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Kadangi Agenerase kapsulėse yra vitamino E, Jūs neturite papildomai vartoti vitamino E.

3. KAIP VARTOTI AGENERASE

Visada vartokite Agenerase tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jei Jums reikia vartoti skrandžio rūgštingumą mažinančius vaistus arba jei vartojate vaistus, kurių sudėtyje yra rūgštingumą mažinančių medžiagų (pvz., didanoziną), patartina juos vartoti valandą prieš ar valandą po Agenerase pavartojimo, kitaip Agenerase poveikis gali susilpnėti.

- Prarykite Agenerase kapsules nekramtydami, užsigerdami vandeniu ar kitu gėrimu. Jas galima gerti valgant arba nevalgius.
- *Suaugusieji ir paaugliai (12 metų ir vyresni) (sveriantys daugiau nei 50 kg):* įprastinė Agenerase kapsulių dozė yra 600 mg du kartus per parą kartu su ritonaviro 100 mg du kartus per parą, derinant su kitais antiretrovirusiniais vaistais. Jei gydytojas nuspręs, kad ritonaviras Jums netinka, reikės vartoti didesnes Agenerase dozes (1200 mg du kartus per parą).
- *Vaikai (4 - 12 metų) ir pacientai, sveriantys mažiau nei 50 kg:* dozę apskaičiuos gydytojas pagal Jūsų kūno svorį. Įprastinė Agenerase kapsulių dozė yra 20 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui du kartus per parą. Jūs neturite vartoti daugiau nei 2400 mg per parą.

Kai kuriais atvejais jūsų gydytojas gali pakoreguoti Agenerase dozę, kai kartu skiriami kiti vaistai.

Kad Agenerase teiktų didžiausią naudą, yra labai svarbu, kad Jūs vartotumėte **visa** paros dozę, skirtą gydytojo.

Agenerase geriamasis tirpalas tiekiamas vaikams ar suaugusiems, negalintiems nuryti kapsulių.

Pavartojus per didelę Agenerase dozę

Jei išgėrėte didesnę nei skirta Agenerase dozę, turite tuojau pat susisiekti su gydytoju arba vaistininku.

Pamiršus pavartoti Agenerase

Jei pamiršote išgerti Agenerase dozę, išgerkite ją tuojau pat, kai tai prisiminėte, ir toliau vartokite kaip anksčiau. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Agenerase

Nepasitarus su gydytoju Agenerase vartojimo nutraukti **negalima**.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Agenerase, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems. Gydant ŽIV infekciją, ne visada galima pasakyti, ar atsiradęs nepageidaujamas poveikis yra sukeltas Agenerase, ar kitų kartu vartojamų vaistų, ar ŽIV ligos. Todėl labai svarbu, kad Jūs informuotumėte savo gydytoją apie bet kokius Jūsų sveikatos pasikeitimus.

Labai dažnas šalutinis poveikis (pasitaikantis dažniau kaip 10 iš 100 gydytų pacientų)

- Galvos skausmas, nuovargis.
- Viduriavimas, silpnumas, vėmimas, pilvo pūtimas.
- Odos bėrimas (raudonomis dėmėmis, gumbeliais, niežintis). Kartais odos bėrimas gali būti tiek išplitęs, kad Jums gali prisieiti nutraukti gydymą šiuo vaistu.
- Cholesterolio (kraujyje esanti riebalinė medžiaga) kiekio padidėjimas. Prieš gydymą Agenerase gydytojas ištirs Jūsų riebalų kiekį kraujyje ir stebės jį gydymo metu.

Dažnas šalutinis poveikis (pasitaikantis 1 iš 10 gydytų pacientų)

- Trigliceridų (kraujyje esantys riebalai) kiekio padidėjimas, kūno formų pakitimai dėl poodinių riebalų persiskirstymo.
- Nuotaikos pakitimai, depresija, apsunkintas užmigimas, apetito stoka.
- Dilgčiojimas arba nutirpimas apie lūpas ir burną, nevalingi judesiai.
- Skrandžio skausmas ar nemalonūs jutimai, rūgštingumo padidėjimas, palaidi viduriai.
- Kepenų fermentų, vadinamų transaminazėmis, kiekio padidėjimas, kasos fermento, vadinamo amilaze, kiekio padidėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (pasitaikantis mažiau kaip 1 iš 100 gydytų pacientų)

- Cukraus kiekio padidėjimas kraujyje. Prieš gydymą Agenerase gydytojas ištirs gliukozės kiekį Jūsų kraujyje ir stebės jį gydymo metu.
- Kraujyje esančios medžiagos, vadinamos bilirubinu, kiekio padidėjimas.
- Veido, lūpų ir liežuvio patinimas (angioedema).

Retas šalutinis poveikis (pasitaikantis 1 iš 1000 gydytų pacientų)

- Sunkios ar gyvybei pavojingos odos reakcijos (Stevens Johnson sindromas).

Kitos galimas poveikis

Pacientams, sergantiems A ir B tipo hemofilija, pasitaikė sustiprėjęs kraujavimas, vartojant proteazės inhibitorius. Jei taip atsitiko Jums, tuojau pat kreipkitės į gydytoją.

Aprašytas raumenų skausmas, jų skausmingumas ir silpnumas, ypač gydant proteazės inhibitoriais ir nukleozidų analogais. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs (rabdomiolizė).

Sudėtinis antiretrovirusinis gydymas gali sukelti kūno formos pokyčius dėl riebalų persiskirstymo. Gali sumažėti riebalų kojose, rankose ir veide, padaugėti riebalų pilve ir kituose vidaus organuose, padidėti krūtys ir kauptis riebalai sprande (būivolo kupra). Šio reiškinių priežastis ir ilgalaikės pasekmės sveikatai šiuo metu nežinomos. Sudėtinis antiretrovirusinis gydymas taip pat gali sukelti pieno rūgšties ir cukraus kiekio padidėjimą kraujyje, hiperlipidemiją (riebalų kiekio padidėjimą kraujyje) ir atsparumą insulinui.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI AGENERASE

Laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikykite ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikykite pakuotę sandarią, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Agenerase vartoti negalima.

Vaistų likučių negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Visa tai padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Agenerase sudėtis

Veiklioji medžiaga yra amprenaviras.
Kiekvienoje Agenerase kapsulėje yra 150 mg amprenaviro.

Pagalbinės kapsulės medžiagos yra d-alfa tokoferilpolietilenglikolio 1000 sukcinatas (TPGS), makrogolis 400 (polietilenglikolis 400) ir propilenglikolis. Kapsulės apvalkalas sudarytas iš želatinos, glicerolio, d-sorbitolio ir sorbitano tirpalo, titano dioksido ir raudono spausdinimo rašalo.

Agenerase išvaizda ir kiekis pakuotėje

150 mg minkštos Agenerase kapsulės tiekiamos plastmasiniuose buteliukuose, kurių kiekviename yra 240 kapsulių. Kapsulės yra pailgos, nepermatomos, balkšvos arba kreminės spalvos, pažymėtos kodu GX CC2.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Gamintojas

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Jungtinė Karalystė

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {data}

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Agenerase 150 mg minkštos kapsulės Amprenaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Agenerase ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Agenerase
3. Kaip vartoti Agenerase
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Agenerase
6. Kita informacija

1. KAS YRA AGENERASE IR KAM JIS VARTOJAMAS

Agenerase priklauso antivirusiniams vaistams, vadinamiesiems proteazių inhibitoriams. Jais gydoma žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija.

Agenerase kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais gydomi užsikrėtę ŽIV-1 suaugusieji ir vyresni kaip 4 metų vaikai, jau gydyti proteazės inhibitoriais. Jūsų gydytojas greičiausiai paskirs Jums Agenerase kapsules vartoti su mažomis ritonaviro dozėmis, stiprinančiomis jo efektyvumą. Agenerase skiriamas, remiantis atliktais viruso atsparumo tyrimais ir Jūsų gydymo istorija.

Amprenaviras, sustiprintas ritonaviru, PL negydytiems pacientams naudos nedavė.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT AGENERASE

Agenerase vartoti negalima

- jei Jums yra alergija (padidėjęs jautrumas) amprenavirui arba bet kuriai pagalbinei Agenerase medžiagai;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga (žr. skyrių „Specialių atsargumo priemonių reikia”);
- jeigu vartojate šių vaistų:
 - astemizolio ir terfenadino paprastai vartojamų alergijai gydyti – šių vaistų galima įsigyti ir be recepto);
 - pimozido (vartojamo schizofrenijai gydyti);
 - cisaprido (vartojamo kai kuriems skrandžio sutrikimams gydyti);
 - skalsių preparatų (vartojamų galvos skausmams malšinti);
 - rifampicino (vartojamo tuberkuliozei gydyti);
 - amiodarono, kvinidino (vartojamo sutrikusiam širdies ritmui gydyti);
 - flekainido ir propafenono (vaistai nuo širdies sutrikimų);
 - triazolamo ir geriamojo midazolamo (miegui pagerinti ir (arba) sumažinti nerimui);
 - bepridilio (vartojamo hipertenzijai gydyti);
- jeigu vartojate preparatų su jonažole (*Hypericum perforatum*), nes jie gali slopinti Agenerase poveikį (žr. skyrių „Kitų vaistų vartojimas”);

Pasakykite savo gydytojui, jei sergate anksčiau išvardytomis ligomis ar vartojate bet koki iš anksčiau išvardytų vaistų.

Specialių atsargumo priemonių reikia Jums reikės vartoti Agenerase kiekvieną dieną. Šis vaistas padės kontroliuoti Jūsų būklę, bet jis neišgydo nuo ŽIV infekcijos. Jūs vis tiek galite susirgti kitomis infekcijomis ir kitomis ligomis, susijusiomis su ŽIV liga. Turite nuolat bendrauti su savo gydytoju. Nenustokite vartoti vaisto, nepasitarę su savo gydytoju.

Jei gydytojas Jums rekomendavo vartoti Agenerase kartu su mažomis ritonaviro dozėmis, stiprinančiomis jo aktyvumą, prieš pradėdami juos vartoti atidžiai perskaitykite informacinį lapelį apie ritonavirą.

Šiuo metu nėra pakankamai informacijos, kad galima būtų rekomenduoti Agenerase jaunesniems kaip ketverių metų vaikams gydyti. Taip pat nėra pakankamai informacijos, kad galima būtų rekomenduoti Agenerase kapsules kartu su ritonaviru skirti vaikams nuo 4 iki 12 metų amžiaus ar pacientams, sveriantiems mažiau nei penkiasdešimt kilogramų.

Agenerase gali sąveikauti su kitais Jūsų vartojamais vaistais, todėl svarbu, kad perskaitytumėte skyrių „Kitų vaistų vartojimas“, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Jūs turite pasakyti savo gydytojui apie bet koki sveikatos sutrikimą, kurį patyrėte arba patiriate dabar.

- Jei anksčiau sirgote kepenų liga, pasitarkite su gydytoju. Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, yra padidėjusi sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų reiškinių, susijusių su kepenimis, rizika; jiems gali prireikti atlikti kraujo tyrimus kepenų funkcijai stebėti.
- Agenerase vartojimas kartu su ritonaviru nebuvo tirtas pacientams, sergantiems kepenų ligomis. Jei Jūs sergate sunkia kepenų liga, neturite vartoti šio derinio.
- Agenerase kapsulės (be ritonaviro) buvo tirtos pacientams su kepenų funkcijos sutrikimu. Jei sergate kepenų liga, ir gydytojas nusprendė skirti nesustiprintas ritonaviru Agenerase kapsules, gali prireikti keisti Agenerase dozę.
- Aprašyti padidėjusio kraujavimo atvejai pacientams, kurie serga hemofilija ir vartojo proteazės inhibitorius. To priežastis nežinoma. Jums gali prireikti papildomai skirti VIII faktorių kraujavimui sustabdyti.
- Pacientams, kuriems skirtas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas, gali atsirasti kūno riebalų persiskirstymas, jų susikaupimas ar išnykimas. Pasitarkite su gydytoju, jei pastebėjote, kad keičiasi Jūsų kūno riebalų pasiskirstymas.
- Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistine infekcija, pradėjus anti-ŽIV gydymą, greitai gali pasireikšti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios, nesukeldamos akivaizdžių simptomų. Jeigu Jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- Jei Jūs turite kitų nuogastavimų dėl sveikatos, aptarkite tai su gydytoju.

Poveikis kaulams

Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti kombinuoto antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas (antsvoris). Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

Neįrodyta, kad gydymas Agenerase sumažina ŽIV infekcijos perdavimo kitiems riziką lytinių santykių metu ar perpilant kraują. Jums reikia ir toliau imtis tinkamų atsargumo priemonių, kad to išvengtumėte.

Kitų vaistų vartojimas

Prieš pradėdami vartoti Agenerase, pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto. Tai **labai** svarbu, nes vartojant kai kurių rūšių vaistus kartu su Agenerase, gali sustiprėti arba susilpnėti vaistų poveikis. Kartais tai gali sukelti sunkias pasekmes.

Kai kurių vaistų **negalima** vartoti kartu su Agenerase (žr. skyrių „Agenerase vartoti draudžiama“).

Agenerase gali sąveikauti su kai kuriais vaistais. Vartoti toliau išvardytus vaistus kartu su Agenerase galima tik gydytojui paskyrus. Tai anestetikai (pvz., lidokainas), antibiotikai (pvz., rifabutinas, klaritromicinas, dapsonas ir eritromicinas), priešgrybeliniai vaistai (ketokonazolis, itrakonazolis), vaistai nuo maliarijos (halofantrinas), vaistai nuo traukulių (karbamazepinas, fenitoinas ir fenobarbitalis), kalcio kanalų blokatoriai (amlodipinas, diltiazemas, felodipinas, izradipinas, nikardipinas, nifedipinas, nimodipinas, nisoldipinas ir verapamilis), cholesterolio kiekį mažinantys preparatai (atorvastatinas, lovastatinas ir simvastatinas), vaistai gerinantys erekciją (sildenafilis ir vardenafilis), ne nukleozidai, atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (delavirdinas, afavirenzas ir nevirapinas), opioidai (metadonas), tokie hormonai, kaip estrogenai ir progesteronai (hormoniniai kontraceptikai), kai kurie gliukokortikoidai (flutikazono propionatas ir budesonidas), antidepresantai (desipraminas ir nortriptilinas), raminamieji vaistiniai preparatai (pvz., leidžiamasis midazolamas), paroksetinas ir kiti (pvz., klozapinas ir loratadinas).

Jei kartu su Agenerase vartojate tokius vaistus, kurie gali sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas, pvz., karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną, lidokainą, ciklosporiną, tacrolimus, rapamiciną, triciklius antidepresantus ir varfariną, gydytojas saugumo sumetimais gali Jums skirti pakartotinius kraujo tyrimus.

Jei vartojate kontraceptines tabletes, rekomenduojama, kad pasirinktumėte alternatyvų kontracepcijos būdą (pvz., prezervatyvą) nėštumui išvengti tam laikotarpiui, kai gydotės Agenerase. Kartu su Agenerase vartojant kontraceptines tabletes, gali sumažėti Agenerase gydomasis poveikis.

Agenerase vartojimas su maistu ir gėrimais

Prarykite Agenerase kapsules nekramtydami, užsigerdami vandeniu ar kitu gėrimu. Jas galima gerti valgant arba nevalgius.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei esate nėščia ar planuojate netrukus pastoti. Agenerase vartojimo saugumas nėštumo metu nėra nustatytas.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vartojant Agenerase, nerekomenduojama žindyti kūdikio. Rekomenduojama, kad moterys, užsikrėtusios ŽIV infekcija, nežindytų savo kūdikį, kad išvengtų ŽIV perdavimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nebuvo atlikta jokių tyrimų apie Agenerase poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei vartojant Agenerase Jums pradeda svaigti galva, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Agenerase kapsulių medžiagas

Šiose kapsulėse yra glicerolio, kuris gali sukelti nepageidaujamus reiškinius, vartojant dideles dozes. Glicerolis gali sukelti galvos skausmą, virškinimo sutrikimus ir viduriavimą.

Šiose kapsulėse yra sorbitolio. Jei Jums gydytojas sakė, kad netoleruojate kai kurių cukrų, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Kadangi Agenerase kapsulėse yra vitamino E, Jūs neturite papildomai vartoti vitamino E.

3. KAIP VARTOTI AGENERASE

Visada vartokite Agenerase tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jei abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jei Jums reikia vartoti skrandžio rūgštingumą mažinančius vaistus arba jei vartojate vaistus, kurių sudėtyje yra rūgštingumą mažinančių medžiagų (pvz., didanoziną), patartina juos vartoti valandą prieš ar valandą po Agenerase pavartojimo, kitaip Agenerase poveikis gali susilpnėti.

- Prarykite Agenerase kapsules nekramtydami, užsigerdami vandeniu ar kitu gėrimu. Jas galima gerti valgant arba nevalgius.
- *Suaugusieji ir paaugliai (12 metų ir vyresni) (sveriantys daugiau nei 50 kg):* įprastinė Agenerase kapsulių dozė yra 600 mg du kartus per parą kartu su ritonaviro 100 mg du kartus per parą, derinant su kitais antiretrovirusiniais vaistais. Jei gydytojas nuspręs, kad ritonaviras Jums netinka, reikės vartoti didesnes Agenerase dozes (1200 mg du kartus per parą).
- *Vaikai (4 - 12 metų) ir pacientai, sveriantys mažiau nei 50 kg:* dozę apskaičiuos gydytojas pagal Jūsų kūno svorį. Įprastinė Agenerase kapsulių dozė yra 20 mg kiekvienam kūno svorio kilogramui du kartus per parą. Jūs neturite vartoti daugiau nei 2400 mg per parą.

Kai kuriais atvejais Jūsų gydytojas gali pakoreguoti Agenerase dozę, kai su Agenerase kartu skiriami kiti vaistai.

Kad Agenerase teiktų didžiausią naudą, yra labai svarbu, kad Jūs vartotumėte **visą** paros dozę, skirtą gydytojo.

Agenerase geriamasis tirpalas tiekiamas vaikams ar suaugusiesiems, negalintiems nuryti kapsulių.

Pavartojus per didelę Agenerase dozę

Jei išgėrėte didesnę nei skirta Agenerase dozę, turite tuojau pat susisiekti su gydytoju arba vaistininku.

Pamiršus pavartoti Agenerase

Jei pamiršote išgerti Agenerase dozę, išgerkite ją tuojau pat, kai tai prisiminėte, ir toliau vartokite kaip anksčiau. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Agenerase

Nepasitarus su gydytoju Agenerase vartojimo nutraukti **negalima**.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Agenerase, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems. Gydant ŽIV infekciją, ne visada galima pasakyti, ar atsiradęs nepageidaujamas poveikis yra sukeltas Agenerase, ar kitų kartu vartojamų vaistų, ar ŽIV ligos. Todėl labai svarbu, kad Jūs informuotumėte savo gydytoją apie bet kokius Jūsų sveikatos pasikeitimus.

Labai dažnas šalutinis poveikis (pasitaikantis dažniau kaip 10 iš 100 gydytų pacientų)

- Galvos skausmas, nuovargis.
- Viduriavimas, silpnumas, vėmimas, pilvo pūtimas.
- Odos bėrimas (raudonomis dėmėmis, gumbeliais, niežintis). Kartais odos bėrimas gali būti tiek išplitęs, kad Jums gali prisieiti nutraukti gydymą šiuo vaistu.
- Cholesterolio (kraujyje esanti riebalinė medžiaga) kiekio padidėjimas. Prieš gydymą Agenerase gydytojas ištirs Jūsų riebalų kiekį kraujyje ir stebės jį gydymo metu.

Dažnas šalutinis poveikis (pasitaikantis 1 iš 10 gydytų pacientų)

- Trigliceridų (kraujyje esantys riebalai) kiekio padidėjimas, kūno formų pakitimai dėl poodinių riebalų persiskirstymo.
- Nuotaikos pakitimai, depresija, ap sunkintas užmigimas, apetito stoka.
- Dilgčiojimas arba nutirpimas apie lūpas ir burną, nevalingi judesiai.
- Skrandžio skausmas ar nemalonūs jūtimai, rūgštingumo padidėjimas, liūosi viduriai.
- Kepenų fermentų, vadinamų transaminazėmis, kiekio padidėjimas, kasos fermento, vadinamo amilaze, kiekio padidėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (pasitaikantis mažiau kaip 1 iš 100 gydytų pacientų)

- Cukraus kiekio padidėjimas kraujyje. Prieš gydymą Agenerase gydytojas ištirs gliukozės kiekį kraujyje ir stebės jį gydymo metu.
- Kraujyje esančios medžiagos, vadinamos bilirubinu, kiekio padidėjimas.
- Veido, lūpų ir liežuvio patinimas (angioedema).

Retas šalutinis poveikis (pasitaikantis 1 iš 1000 gydytų pacientų)

- Sunkios ar gyvybei pavojingos odos reakcijos (Stevens Johnson sindromas).

Kitos galimas poveikis

Pacientams, sergantiems A ir B tipo hemofilija, pasitaikė sustiprėjęs kraujavimas, vartojant proteazės inhibitorius. Jei taip atsitiko Jums, tuojau pat kreipkitės į gydytoją.

Aprašytas raumenų skausmas, jų skausmingumas ir silpnumas, ypač gydant proteazės inhibitoriais ir nukleozidų analogais. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs (rabdomiolizė).

Sudėtinis antiretrovirusinis gydymas gali sukelti kūno formos pokyčius dėl riebalų persiskirstymo. Gali sumažėti riebalų kojose, rankose ir veide, padaugėti riebalų pilve ir kituose vidaus organuose, padidėti krūtys ir kauptis riebalai sprande (bui volo kupra). Šio reiškinio priežastis ir ilgalaikės pasekmės sveikatai šiuo metu nežinomos. Sudėtinis antiretrovirusinis gydymas taip pat gali sukelti pieno rūgšties ir cukraus kiekio padidėjimą kraujyje, hiperlipidemiją (riebalų kiekio padidėjimą kraujyje) ir atsparumą insulinui.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. AGENERASE LAIKYMO SĄLYGOS

Laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikykite ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Laikykite pakuotę sandarią, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Ant dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, vaisto vartoti negalima.

Vaistų likučių negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

Agenerase sudėtis

Veiklioji medžiaga yra amprenaviras.
Kiekvienoje Agenerase kapsulėje yra 150 mg amprenaviro.

Pagalbinės kapsulės medžiagos yra d-alfa tokoferilpolietilenglikolio 1000 sukcinatas (TPGS), makrogolis 400 (polietilenglikolis 400) ir propilenglikolis. Kapsulės apvalkalas sudarytas iš želatinos, glicerolio, d-sorbitolio ir sorbitano tirpalo, titano dioksido ir raudono spausdinimo rašalo.

Agenerase išvaizda ir kiekis pakuotėje

150 mg minkštos Agenerase kapsulės tiekiamos plastmasiniuose buteliukuose, supakuotuose po du, kurių kiekviename yra 240 kapsulių. Kapsulės yra pailgos, nepermatomos, balkšvos arba kreminės spalvos, pažymėtos kodu GX CC2.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Gamintojas

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Jungtinė Karalystė

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {data}

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Agenerase 15 mg/ml geriamasis tirpalas Amprenaviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Agenerase ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Agenerase
3. Kaip vartoti Agenerase
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Agenerase laikymo sąlygos
6. Kita informacija

1. KAS YRA AGENERASE IR KAM JIS VARTOJAMAS

Agenerase priklauso antivirusiniams vaistams, vadinamiesiems proteazių inhibitoriams. Jais gydoma žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija.

Agenerase gydomi užsikrėtę ŽIV-1 suaugusieji ir vyresni kaip 4 metų vaikai, jau gydyti proteazės inhibitoriais. Agenerase skiriamas vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais. Agenerase skiriamas, remiantis atliktais viruso atsparumo tyrimais ir Jūsų gydymo istorija.

Ritonaviru sustiprinto Agenerase geriamojo tirpalo nauda tiek proteazių inhibitoriais gydytiems pacientams, tiek jais negydytiems neįrodyta.

Agenerase kapsules turite pradėti vartoti iškart, kai tik galite jas praryti.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT AGENERASE

Agenerase vartoti negalima

- jei Jums yra alergija (padidėjęs jautrumas) amprenavirui arba bet kuriai pagalbinei Agenerase medžiagai;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga (žr. skyrių „Specialių atsargumo priemonių reikia”);
- jeigu vartojate šių vaistų:
 - astemizolio ir terfenadino (paprastai vartojamų alergijai gydyti – šių vaistų galima įsigyti ir be recepto);
 - pimozido (vartojamo schizofrenijai gydyti);
 - cisaprido (vartojamo kai kuriems skrandžio sutrikimams gydyti);
 - skalsių preparatų (vartojamų galvos skausmams malšinti);
 - rifampicino (vartojamo tuberkuliozei gydyti);
 - amiodarono, kvinidino (vartojamo sutrikusiam širdies ritmui gydyti);
 - flekainido ir propafenono (vaistai nuo širdies sutrikimų);
 - triazolamo ir geriamojo midazolamo (miegui pagerinti ir (arba) sumažinti nerimui);
 - bepridilio (vartojamo hipertenzijai gydyti);
- jeigu vartojate preparatą su jonažole (*Hypericum perforatum*), nes jie gali slopinti Agenerase poveikį (žr. skyrių „Kitų vaistų vartojimas”);

Pasakykite savo gydytojui, jei sergate anksčiau išvardytomis ligomis ar vartojate bet kokią iš anksčiau išvardytų vaistų Dėl galimo pavojaus apsinuodyti didelėmis pagalbinės medžiagos propilenglikolio dozėmis Agenerase geriamasis tirpalas kontraindikuotinas kūdikiams ir jaunesniems kaip 4 metų vaikams, nėščioms moterims, pacientams su kepenų sutrikimu ar nepakankamumu, pacientams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu ir gydomiems disulfiramu, metronidazoliu ar preparatais, kurių sudėtyje yra alkoholio (pvz., ritonaviro geriamuoju tirpalu) ar propilenglikolio (žr. skyrių „Specialių atsargumo priemonių reikia“).

Specialių atsargumo priemonių reikia Jums reikės vartoti Agenerase kiekvieną dieną. Šis vaistas padės kontroliuoti Jūsų būklę, bet jis neišgydo nuo ŽIV infekcijos. Jūs vis tiek galite susirgti kitomis infekcijomis ir kitomis ligomis, susijusiomis su ŽIV liga. Turite nuolat bendrauti su savo gydytoju. Nenustokite vartoti vaisto, nepasitarę su savo gydytoju.

Nėra jokių nurodymų, kaip vartoti mažas ritonaviro dozes (paprastai vartojamas Agenerase kapsulių poveikiui sustiprinti) kartu su Agenerase geriamuoju tirpalu. Todėl šio derinio reikia vengti.

Agenerase gali sąveikauti su kitais Jūsų vartojamais vaistais, todėl svarbu, kad perskaitytumėte skyrių „Kitų vaistų vartojimas“, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Agenerase geriamąjį tirpalą turite vartoti atsargiai, jei Jūsų kepenų fermentų aktyvumas ribotas, yra inkstų sutrikimas ar genetiškai mažesnis gebėjimas metabolizuoti alkoholį (pvz., azijietiškos kilmės žmonėms), nes gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos dėl propilenglikolio, esančio tirpale.

Jūsų gydytojas gali stebėti Jus dėl nepageidaujamų reakcijų, susijusių su propilenglikoliu, esančiu Agenerase geriamajame tirpale, ypač jei sergate inkstų ar kepenų liga. Taip pat gali prireikti pakartotinai apsvarstyti, ar gydyti toliau Agenerase geriamuoju tirpalu.

Jūs turite nustoti vartoti Agenerase geriamąjį tirpalą **tuojau pat**, kai tik galite praryti Agenerase kapsules.

Turite pasakyti savo gydytojui apie bet kokią sveikatos sutrikimą, kurį patyrėte arba patiriate dabar.

- Jei kada nors sirgote kepenų liga, aptarkite tai su gydytoju.
- Agenerase geriamojo tirpalo negalima vartoti, jei sergate kuria nors kepenų liga.¶
- Jei anksčiau sirgote kepenų liga, pasitarkite su gydytoju. Pacientams, sergantiems lėtiniu B ar C hepatitu ir gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, padidėja sunkių ir galimai mirtinų nepageidaujamų reiškinių, susijusių su kepenimis, rizika; jiems gali prireikti atlikti kraujo tyrimus kepenų funkcijai stebėti.
- Aprašyti padidėjusio kraujavimo atvejai pacientams, sergantiems hemofilija ir vartojantiems proteazės inhibitorius. To priežastis nežinoma. Jums gali prireikti papildomai skirti VIII faktorių kraujavimui sustabdyti.
- Pacientams, kuriems skirtas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas, gali atsirasti kūno riebalų persiskirstymas, jų susikaupimas ar išnykimas. Pasitarkite su gydytoju, jei pastebėjote, kad keičiasi jūsų kūno riebalų pasiskirstymas.
- Kai kuriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistine infekcija, pradėjus anti-ŽIV gydymą, greitai gali pasireikšti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios, nesukeldamos akivaizdžių simptomų. Jeigu Jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami pasakykite gydytojui.
- Jei turite kitų nuogastavimų dėl sveikatos, aptarkite tai su gydytoju.

Poveikis kaulams

Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti kombinuoto antiretrovirusinio gydymo trukmė,

kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas (antsvoris). Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

Neįrodyta, kad gydymas Agenerase sumažina ŽIV infekcijos perdavimo kitiems riziką lytinių santykių metu ar perpilant kraują. Jums reikia ir toliau imtis atitinkamų atsargumo priemonių, kad to išvengtumėte.

Kitų vaistų vartojimas

Prieš pradėdami vartoti Agenerase, pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto. Tai **labai** svarbu, nes vartojant kai kurių rūšių vaistus kartu su Agenerase, gali sustiprėti arba susilpnėti vaistų poveikis. Kartais tai gali sukelti sunkias pasekmes

Kai kurių vaistų **negalima** vartoti kartu su Agenerase (žr. skyrių „Agenerase vartoti draudžiama“).

Agenerase gali sąveikauti su kai kuriais vaistais. Vartoti toliau išvardytus vaistus kartu su Agenerase galima tik gydytojui paskyrus. Tai anestetikai (pvz., lidokainas), antibiotikai (pvz., rifabutinas, klaritromicinas, dapsonas ir eritromicinas), priešgrybeliniai vaistai (ketokonazolis, itrakonazolis), vaistai nuo maliarijos (halofantrinas), vaistai nuo traukulių (karbamazepinas, fenitoinas ir fenobarbitalis), kalcio kanalų blokatoriai (amlodipinas, diltiazemas, felodipinas, izradipinas, nikardipinas, nifedipinas, nimodipinas, nisoldipinas ir verapamilis), cholesterolio kiekį mažinantys preparatai (atorvastatinas, lovastatinas ir simvastatinas), vaistai gerinantys erekciją (sildenafilis ir vardenafilis), ne nukleozidai, atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (delavirdinas, afavirenas ir nevirapinas), opioidai (metadonas), tokie hormonai, kaip estrogenai ir progesterogenai (hormoniniai kontraceptikai), kai kurie gliukokortikoidai (flutikazono propionatas ir budesonidas), antidepresantai (desipraminas ir nortriptilinas), raminamieji vaistiniai preparatai (pvz., leidžiamasis midazolamas), paroksetinas ir kiti (pvz., klopazinas ir loratadinas).

Jei kartu su Agenerase vartojate tokius vaistus, kurie gali sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas, pvz., karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną, lidokainą, ciklosporiną, tacrolimus, rapamiciną, triciklius antidepresantus ir varfariną, gydytojas saugumo sumetimais gali Jums skirti pakartotinius kraujo tyrimus.

Kadangi geriamajame tirpale yra propileno glikolio, negalima kartu su Agenerase geriamuoju tirpalu vartoti disulfiramo ar kitų vaistų, kurie slopina alkoholio metabolizmą (pvz., metronidazolis) ir preparatų, kuriuose yra alkoholio (pvz., ritonaviro geriamasis tirpalas) ar papildomai propileno glikolio (žr. skyrių „Agenerase vartoti draudžiama“)

Jei vartojate kontraceptines tabletes, rekomenduojama, kad pasirinktumėte alternatyvų kontracepcijos būdą (pvz., prezervatyvą) nėštumui išvengti tam laikotarpiui, kai gydotės Agenerase. Kartu su Agenerase vartojant kontraceptines tabletes, gali sumažėti Agenerase gydymasis poveikis.

Agenerase vartojimas su maistu ir gėrimais

Geriamojo tirpalo galima vartoti valgant arba nevalgius.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei esate nėščia ar planuojate netrukus pastoti. Agenerase vartojimo saugumas nėštumo metu nėra nustatytas.

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku

Vartojant Agenerase, nerekomenduojama žindyti kūdikio. Rekomenduojama, kad moterys, užsikrėtusios ŽIV infekcija, nežindytų savo kūdikį, kad išvengtų ŽIV perdavimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nebuvo atlikta jokių tyrimų apie Agenerase poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei vartojant Agenerase Jums pradeda svaigti galva, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Agenerase geriamojo tirpalo medžiagas

Geriamajame tirpale yra propilenglikolio, kurio didelės dozės gali sukelti nepageidaujamus reiškinius. Propilenglikolis gali sukelti daug nepageidaujamų reiškinių, tarp jų traukulius, stuporą, padažnėjusį širdies plakimą ir raudonųjų kraujo kūnelių irimą (žr. „Agenerase vartoti draudžiama“, „Specialių atsargumo priemonių reikia“).

Šiame vaistiniame preparate 1 ml yra 4 mg natrio. Tai reikia turėti omenyje skiriant vaistą pacientams, kuriems ribojamas natrio.

Šiame vaistiniame preparate 1 ml taip pat yra 1 mg kalio. Tai reikia turėti omenyje, skiriant vaistą pacientams su sutrikusia inkstų funkcija ir tiems, kuriems ribojamas kalis.

Kadangi Agenerase geriamajame tirpale yra vitamino E, Jūs neturite papildomai vartoti vitamino E.

3. KAIP VARTOTI AGENERASE

Visada vartokite Agenerase tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Agenerase galima gerti valgant arba nevalgius.

Jei Jums reikia vartoti skrandžio rūgštingumą mažinančius vaistus arba jei vartojate vaistus, kurių sudėtyje yra rūgštingumą mažinančių medžiagų (pvz., didanoziną), patartina juos vartoti valandą prieš ar valandą po Agenerase pavartojimo, kitaip Agenerase poveikis gali susilpnėti.

- *4 metų ir vyresni pacientai, negalintys praryti kapsulių:* dozę apskaičiuos gydytojas pagal Jūsų kūno svorį. Įprastinė Agenerase geriamojo tirpalo dozė yra 17 mg (1,1 ml) kiekvienam kūno svorio kilogramui tris kartus per parą. Jūs neturite vartoti daugiau nei 2800 mg per parą.

Kai kuriais atvejais Jūsų gydytojas gali pakoreguoti Agenerase dozę, kai su Agenerase kartu skiriami kiti vaistai.

Kad Agenerase teiktų didžiausią naudą, yra labai svarbu, kad Jūs vartotumėte **visą** paros dozę, skirtą gydytojo.

Kad tiksliai pamatuotumėte reikiamą geriamojo tirpalo kiekį kiekvienai dozei, pridedama 20 ml matavimo taurelė.

Pavartojus per didelę Agenerase dozę

Jei išgėrėte didesnę nei skirta Agenerase dozę, turite tuojau pat susisiekti su gydytoju arba vaistininku.

Pamiršus pavartoti Agenerase

Jei pamiršote išgerti Agenerase dozę, išgerkite ją tuojau pat, kai tai prisiminėte, ir toliau vartokite kaip anksčiau. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Agenerase

Nepasitarus su gydytoju Agenerase vartojimo nutraukti **negalima**.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Agenerase, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems. Gydant ŽIV infekciją, ne visada galima pasakyti, ar atsiradęs nepageidaujamas poveikis yra sukeltas Agenerase, ar kitų kartu vartojamų vaistų, ar ŽIV ligos. Todėl labai svarbu, kad Jūs informuotumėte savo gydytoją apie bet kokius Jūsų sveikatos pasikeitimus.

Labai dažnas šalutinis poveikis (pasitaikantis dažniau kaip 10 iš 100 gydytų pacientų)

- Galvos skausmas, nuovargis.
- Viduriavimas, silpnumas, vėmimas, pilvo pūtimas.
- Odos bėrimas (raudonomis dėmėmis, gumbeliais, niežintis). Kartais odos bėrimas gali būti tiek išplitęs, kad Jums gali prisieiti nutraukti gydymą šiuo vaistu.
- Cholesterolio (kraujyje esanti riebalinė medžiaga) kiekio padidėjimas. Prieš gydymą Agenerase gydytojas ištirs Jūsų riebalų kiekį kraujyje ir stebės jį gydymo metu.

Dažnas šalutinis poveikis (pasitaikantis 1 iš 10 gydytų pacientų)

- Trigliceridų (kraujyje esantys riebalai) kiekio padidėjimas, kūno formų pakitimai dėl poodinių riebalų persiskirstymo.
- Nuotaikos pakitimai, depresija, apsunskintas užmigimas, apetito stoka.
- Dilgčiojimas arba nutirpimas apie lūpas ir burną, nevalingi judesiai.
- Skrandžio skausmas ar nemalonūs jutimai, rūgštingumo padidėjimas, palaidi viduriai.
- Kepenų fermentų, vadinamų transaminazėmis, kiekio padidėjimas, kasos fermento, vadinamo amilaze, kiekio padidėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (pasitaikantis mažiau kaip 1 iš 100 gydytų pacientų)

- Cukraus kiekio padidėjimas kraujyje. Prieš gydymą Agenerase gydytojas ištirs Jūsų gliukozės kiekį kraujyje ir stebės jį gydymo metu.
- Kraujyje esančios medžiagos, vadinamos bilirubinu, kiekio padidėjimas.
- Veido, lūpų ir liežuvio patinimas (angioedema).

Retas šalutinis poveikis (pasitaikantis 1 iš 1000 gydytų pacientų)

- Sunkios ar gyvybei pavojingos odos reakcijos (Stevens Johnson sindromas).

Kitos galimas poveikis

Pacientams, sergantiems A ir B tipo hemofilija, pasitaikė sustiprėjęs kraujavimas, vartojant proteazės inhibitorius. Jei taip atsitiko Jums, tuojau pat kreipkitės į gydytoją.

Aprašytas raumenų skausmas, jų skausmingumas ir silpnumas, ypač gydant proteazės inhibitoriais ir nukleozidų analogais. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs (rabdomiolizė).

Sudėtinis antiretrovirusinis gydymas gali sukelti kūno formos pokyčius dėl riebalų persiskirstymo. Gali sumažėti riebalų kojose, rankose ir veide, padaugėti riebalų pilve ir kituose vidaus organuose, padidėti krūtys ir kauptis riebalai sprande (buivalo kupra). Šio reiškinio priežastis ir ilgalaikės pasekmės sveikatai šiuo metu nežinomos. Sudėtinis antiretrovirusinis gydymas taip pat gali sukelti pieno rūgšties ir cukraus kiekio padidėjimą kraujyje, hiperlipidemiją (riebalų kiekio padidėjimą kraujyje) ir atsparumą insulinui.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI AGENERASE

Laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Laikykite ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Ant dėžutės ar butelio nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, vaisto vartoti negalima. Išmeskite Agenerase geriamąjį tirpalą, praėjus 15 parų po pirmojo buteliuko atidarymo.

Vaistų likučių negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką

6. KITA INFORMACIJA

Agenerase sudėtis

Veiklioji medžiaga yra amprenaviras.
Tirpale yra 15 mg/ml amprenaviro.

Pagalbinės medžiagos yra propilenglikolis, makrogolis 400 (polietilenglikolis 400), d-alfa tokoferilpolietilenglikolio 1000 sukcinatas (TPGS), acesulfamo kalio druska, sacharino natrio druska, natrio chloridas, dirbtinis vynuogių kramtomosios gumos kvapas, natūralus pipirmėčių kvapas, mentolis, bevandenė citrinų rūgštis, natrio citratas, išgrynintas vanduo.

Agenerase išvaizda ir kiekis pakuotėje

Agenerase geriamasis tirpalas tiekiamas plastikiniuose buteliukuose, kuriuose yra 240 ml geriamojo tirpalo. Tai skaidrus, blyškiai geltonos ar geltonos spalvos vynuogių, kramtomosios gumos ir pipirmėčių kvapo tirpalas.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

GAMINTOJAS

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

Rinkodaros teisės turėtojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
ninfo@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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {data}

Vaistinis preparatas neberegistruotas