

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Agenerase 50 mg mīkstās kapsulas.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 50 mg amprenavira (*amprenavir*).

Palīgvielas:
d-sorbitols (E420)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstās kapsulas.

Iegarenas formas, necaurspīdīgas, krāsa variē no baltas līdz krēmkrāsai, uz kapsulas ir uzraksts "GX CC1".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Agenerase kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu preparātiem ir indicēts ar HIV-1 inficētu pieaugušo un bērnu, kuri vecāki par 4 gadiem, ārstēšanai, ja tie iepriekš ir lietojuši proteāžu inhibitorus (PI). Agenerase kapsulas parasti būtu jālieto kopā ar nelielu ritonavira- amprenavira farmakokinētikas pastiprinātāja- devu (skatīt apakšpunktu 4.2 un 4.5). Amprenavira izvēli nosaka individuālā vīrusa rezistence un pacienta iepriekšējā terapija (skatīt apakšpunktu 5.1).

Pacientiem, kuru terapijā nekad iepriekš nav izmantoti PI, ieguvums no Agenerase lietošanas, papildinot to ar ritonaviru, nav pierādīts (skatīt apakšpunktu 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija ir jāuzsāk HIV infekcijas terapijā pieredzējušam ārstam.

Visiem pacientiem ir jāizskaidro tas, cik svarīgi ir pilnībā ievērot norādījumus par dozēšanu.

Agenerase lieto perorāli, to var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Lietošanai bērniem un tiem pieaugušajiem, kuri nevar norīt kapsulas, ir pieejams Agenerase šķīdums iekšķīgai lietošanai. Amprenavira biopieejamība, lietojot to šķīduma veidā, ir par 14% zemāka nekā kapsulām; tādēļ Agenerase šķīdumu un Agenerase kapsulas nevar savstarpēji aizvietot attiecībā 1 miligrams pret 1 miligramu (skatīt apakšpunktu 5.2).

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma (ķermeņa masa virs 50 kg): ieteicamā Agenerase kapsulu deva ir 600 mg divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavira divas reizes dienā kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem.

Ja Agenerase kapsulas izmanto bez ritonavira papildinošā efekta, ir jāizmanto lielākas Agenerase devas (1200 mg divas reizes dienā).

Bērniem (no 4 līdz 12 gadu vecumam) un pacientiem, kuru ķermeņa masa mazāka par 50 kg: ieteicamā Agenerase kapsulu deva kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem ir 20 mg/kg ķermeņa masas divas reizes dienā, kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 2400 mg (skatīt apakšpunktu 5.1).

Bērniem vēl nav izvērtēta Agenerase un mazu ritonavira vai citu proteāžu inhibitoru devu kombinācijas farmakokinētika, efektivitāte un drošība. Tādēļ pediatriiskajā praksē jāizvairās no šādām medikamentu kombinācijām.

Bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem: Agenerase neiesaka bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem, jo nav pietiekamas informāciju par tā drošību un efektivitāti. (skatīt apakšpunktu 5.2).

Gados vecāki pacienti: pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, nav izvērtēta amprenavira lietošanas drošība, efektivitāte un farmakokinētika (skatīt apakšpunktu 5.2).

Pacienti ar nieru funkciju traucējumiem: pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem devas pielāgošana netiek uzskatīta par nepieciešamu (skatīt apakšpunktu 5.2).

Pacienti ar aknu funkciju traucējumiem: galvenais amprenavira metabolisms norit hepatiskā ceļā. Pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem, lietojot Agenerase kapsulas, ir jāievēro piesardzība. Šai pacientu grupai nav noteikta medikamenta klīniskā efektivitāte un drošība. Pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem ir pieejami farmakokinētikas dati par Agenerase kapsulu lietošanu bez ritonavira papildinošā efekta. Kā izriet no farmakokinētiskajiem datiem, pieaugušiem pacientiem ar mēreniem aknu funkciju traucējumiem Agenerase kapsulu deva ir jāsamazina līdz 450 mg divas reizes dienā, bet pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem – līdz 300 mg divas reizes dienā. Bērniem ar aknu funkciju traucējumiem nav iespējams ieteikt dozēšanas shēmu (skatīt apakšpunktu 5.2).

Pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem nav pētīta amprenavira lietošana kombinācijā ar ritonaviru. Nav iespējams sniegt rekomendācijas dozēšanai attiecībā uz šo kombināciju. Vienlaicīga lietošana ir piesardzīgi jāapsver pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu funkciju traucējumiem un tā ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.3).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Agenerase nedrīkst lietot kopā ar medikamentiem ar šauru terapeitisko darbības platumu, kas ir citohromu P450 3A4 (CYP3A4) substrāti. Vienlaicīga lietošana var izraisīt konkurējošu šo medikamentu metabolisma inhibīciju un novest pie smagām un/vai dzīvībai bīstamām blakusparādībām, piemēram, sirdsdarbības ritma traucējumiem (piem. amiodarons, bepridils, hinidīns, terfenadīns, astemizols, cisapriāds, pimoziāds), elpošanas nomākuma un/vai ilgstošas sedācijas (piem. perorālais triazolāms un perorālais midazolāms (par piesardzību, lietojot kopā ar parenterāli ievadāmu midazolāmu, skatīt apakšpunktu 4.5.)) vai perifēras asinsvadu spazmas vai išēmijas un citu audu išēmijas, ieskaitot galvas smadzeņu un miokarda išēmiju (piem. melnā rudzu grauda alkaloīdi).

Agenerase kombinācijā ar ritonaviru ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem.

Rifampicīna vienlaicīga lietošana kopā ar Agenerase un mazām ritonavira devām ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.5).

Agenerase kombinācijā ar ritonaviru nedrīkst ordinēt vienlaikus ar medikamentiem ar šauru terapeitisko darbības platumu, kuru metabolisms ir lielā mērā atkarīgs no CYP2D6, piem. flekainīdu un propafenonu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Pacienti, kuri lieto amprenaviru, nedrīkst lietot augu preparātus, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), jo vienlaicīga lietošana var pazemināt amprenavira plazmas koncentrāciju un terapeitisko iedarbību (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti jāinformē, ka ne Agenerase, ne citi pašlaik pieejamie antiretrovīrusu līdzekļi nevar izārstēt HIV infekciju, tādēļ pacientiem var turpināties oportūnistiskās infekcijas un citas HIV komplikācijas. Nav pierādīts, ka pašreiz pieejamā antiretrovīrusu terapija, ieskaitot Agenerase, darbotos profilaktiski uz HIV transmisiju seksuāla kontakta ceļā vai ar kontaminētām asinīm. Tādēļ jāturpina ievērot atbilstošā profilakse.

Balstoties uz pašreiz pieejamajiem farmakodinamikas datiem, amprenavirs ir jālieto kombinācijā ar vismaz diviem citiem antiretrovīrusu līdzekļiem. Ievadot amprenaviru monoterapijas veidā, strauji parādās vīrusu rezistence (skatīt apakšpunktu 5.1). Agenerase kapsulas parasti būtu jālieto kombinācijā ar nelielu ritonavira devu un kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu preparātiem (skatīt apakšpunktu 4.2).

Aknu slimība: pacientiem ar esošām nopietnām aknu slimībām nav noteikta amprenavira drošība un efektivitāte. Agenerase kapsulas, lietojot tās kombinācijā ar ritonaviru, ir kontrindicētas pacientiem ar smagiem aknu bojājumiem (skatīt apakšpunktu 4.3). Pacientiem, kuriem ir hronisks B vai C hepatīts un kuri tiek ārstēti ar kombinētu antiretrovīrusu terapiju, ir paaugstināts smagu un potenciāli letālu hepatisku nevēlamu blakusparādību risks. Ja tiek vienlaicīgi lietota antivīrusu terapija B vai C hepatīta ārstēšanai, lūdzu, izlasiet arī šo medikamentu zāļu aprakstus.

Pacientiem, kuriem ir iepriekš esoša aknu disfunkcija, ieskaitot hronisku aktīvu hepatītu, ir palielināts aknu funkciju patoloģiju biežums kombinētas antiretrovīrusu terapijas laikā, un tie ir jānovēro atbilstoši parastajai praksei. Ja šādiem pacientiem rodas pazīmes, kas liecina par aknu slimības pastiprināšanos, jāapsver terapijas pārtraukšana vai izbeigšana.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Nav ieteicams vienlaikus lietot Agenerase ar ritonaviru un flutikazonu vai citus glikokortikoidus, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais guvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku, ieskaitot Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (skatīt apakšpunktu 4.5).

HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lovastatīna un simvastatīna metabolisms ir lielā mērā atkarīgs no CYP3A4, tādējādi vienlaicīga Agenerase un simvastatīna vai lovastatīna lietošana netiek ieteikta palielināta miopātijas (ieskaitot rabdomiolīzi) riska dēļ. Piesardzība jāievēro, arī lietojot Agenerase vienlaicīgi ar atorvastatīnu, kuru mazākā mērā metabolizē CYP3A4. Šādā situācijā jāapsver atorvastatīna devas samazināšana. Ja ir indicēta terapija ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Dažiem medikamentiem, kas var izraisīt smagas vai dzīvībai bīstamas blakusparādības, piem., karbamazepīnam, fenobarbitālam, fenitoīnam, tricikliskiem antidepresantiem un varfarīnam (jānovēro INR), ir jāveic koncentrācijas monitorēšana, ar kuras palīdzību var samazināt varbūtējo risku drošībai vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

Nav ieteicams lietot Agenerase vienlaikus ar halofantrīnu vai lidokaīnu (lietojot sistēmiski) (skatīt apakšpunktu 4.5).

Piesardzīgi jālieto antikonvulsantus (karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu). Lietojot vienlaikus šos medikamentus, Agenerase efektivitāte pacientiem var mazināties, jo pazeminās amprenavira koncentrācija plazmā (skatīt apakšpunktu 4.5).

Ieteicams monitorēt imūnsupresijas līdzekļu (ciklosporīns, takrolimus, rapamicīns) terapeitisko koncentrāciju plazmā, ja tos lieto vienlaicīgi ar Agenerase (skatīt apakšpunktu 4.5).

Agenerase ieteicams lietot piesardzīgi kopā ar PDE5 inhibitoriem (piem. sildenafilu un vardenafilu) (skatīt apakšpunktu 4.5).

Agenerase ieteicams lietot piesardzīgi kopā ar delaviridīnu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Ieteicams samazināt rifabutīna devu vismaz par 50%, ja to lieto kopā ar Agenerase. Ja vienlaikus tiek lietots arī ritonavīrs, var būt nepieciešama tālāka devas samazināšana (skatīt apakšpunktu 4.5).

Iespējamās metaboliskās mijiedarbības dēļ ar amprenavīru var tikt izmainīta hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte, bet nav pietiekami daudz informācijas, lai paredzētu mijiedarbības veidu. Tādēļ sievietēm, kurām iespējama grūtniecība, iesaka izmantot piemērotas alternatīvas kontracepcijas metodes (skatīt apakšpunktu 4.5).

Amprenavīra un metadona vienlaicīga lietošana izraisa metadona koncentrāciju samazināšanos. Tādēļ, nozīmējot metadonu kopā ar amprenavīru, pacienti ir jānovēro, lai novērstu opiātu abstinences sindroma rašanos, īpaši ja tiek nozīmētas arī mazas ritonavīra devas. Pašlaik nav izstrādātas rekomendācijas amprenavīra devu pielāgošanai, lietojot to kopā ar metadonu.

Agenerase kapsulas satur E vitamīnu (36 SV/50 mg kapsulā), tādēļ nav ieteicams vēl papildus lietot E vitamīnu.

Agenerase kapsulas satur arī sorbitolu (E420). Pacientiem ar retiem pārmantotiem fruktozes tolerances traucējumiem šo medikamentu nevajadzētu lietot.

Bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem, ir kontrindicēta Agenerase perorālā šķīduma lietošana, bet atsevišķām citām pacientu grupām, lietojot šķīdumu, ir jāievēro piesardzība, jo tajā ir augsta propilēnglikola koncentrācija, kas var radīt iespējamu toksisku iedarbību. Pilnīga informācija par Agenerase perorālā šķīduma lietošanu ir atrodamā šī medikamenta Zāļu aprakstā.

Izsitumi/ādas reakcijas

Lielākā daļa pacientu, kuriem parādās viegli vai vidēji izteikti izsitumi, terapiju ar Agenerase var turpināt. Piemērotu antihistamīna preparātu (piem. cetirizīna hidrohlorīda) lietošana var mazināt niezi un paātrināt izsitumu izzušanu. Agenerase lietošana pavisam jāpārtrauc, ja izsitumiem pievienojas sistēmiskas iedarbības simptomātika, alerģiska simptomātika vai gļotādu iesaistīšanās (skatīt apakšpunktu 4.8).

Hiperglikēmija

Pacientiem, kuri lieto antiretrovīrusu terapiju, tai skaitā proteāžu inhibitorus, ir ziņots par cukura diabēta attīstību, hiperglikēmiju vai iepriekš eksistējoša diabēta paasinājumiem. Atsevišķos gadījumos hiperglikēmija bija smaga, dažos gadījumos tā bija saistīta arī ar ketoacidozi. Daudziem pacientiem bija blakus slimības, dažu blakus slimību ārstēšanai bija nepieciešami medikamenti, kas ir bijuši saistīti ar cukura diabēta vai hiperglikēmijas attīstību. Nepieciešams pārbaudīt glikozes līmeni asinīs pirms Agenerase lietošanas uzsākšanas un periodiski terapijas laikā.

Lipodistrofija

Kombinēta antiretrovīrusu terapija ir bijusi saistīta ar ķermeņa tauku pārsadali (lipodistrofiju) HIV pacientiem. Šī efekta ilgtermiņa sekas pašlaik nav zināmas. Zināšanas par šīs parādības mehānismu nav pilnīgas. Pastāv hipotēze, ka ir saistība starp viscerālu lipomatozi un proteāžu inhibitoriem un lipoatrofiju un nukleozīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitoriem. Augstāks lipodistrofijas risks ir saistīts ar individuāliem faktoriem, piemēram, lielāku vecumu, un ar zālēm saistītiem faktoriem,

piemēram, ilgāku antiretrovīrusu terapiju un ar to saistītiem metabolisma traucējumiem. Klīniskajā izmeklēšanā jāiekļauj tauku pārsadales fizisko pazīmju izvērtēšana.

Paaugstināts lipīdu līmenis

Amprenavira terapijas rezultātā ir novērota triglicerīdu un holesterīna koncentrācijas paaugstināšanās. Nepieciešams pārbaudīt triglicerīdu un holesterīna līmeni pirms Agenerase lietošanas uzsākšanas un periodiski terapijas laikā (skatīt apakšpunktu 4.8).

Lipīdu maiņas traucējumi jāārstē klīniski piemērotā veidā.

Hemofilijas pacienti

Hemofilijas A un B pacientiem, kuri terapijā saņēmuši proteāžu inhibitorus, ir ziņots par pastiprinātu asiņošanu, tai skaitā par spontānām ādas hematomām un hemartrozēm. Dažiem pacientiem papildus ievadīja VIII faktoru. Vairāk nekā pusē šo gadījumu terapija ar proteāžu inhibitoriem tika turpināta vai atsākta pēc pārtraukšanas. Kaut gan nav noskaidrots darbības mehānisms, pastāv cēloniskas sakarības varbūtība. Tādēļ hemofilijas pacienti ir jābrīdina par to, ka pastāv palielināts asiņošanas risks.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis carinii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ir veikti mijiedarbības pētījumi ar amprenavīru kā vienīgo proteāzes inhibitoru. Vienlaicīgi lietojot amprenavīru un ritonavīru, ritonavīra metaboliskais zāļu mijiedarbības profils var būt noteicošais, jo ritonavīrs ir spēcīgāks CYP3A4 inhibitors. Ritonavīrs arī inhibē CYP2D6 un inducē CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 un glikuronoziltransferāzi. Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas ar Agenerase un ritonavīru jāiepazīstas ar ritonavīra zāļu aprakstu.

Amprenavira un ritonavīra primārais metabolisms notiek aknās, izmantojot CYP3A4. Tādēļ medikamenti, kas izmaina CYP3A4 aktivitāti vai kuru metabolisms notiek tajā pašā ceļā, var izmainīt amprenavīra farmakokinētiku. Tāpat arī amprenavīrs un ritonavīrs var ietekmēt to medikamentu farmakokinētiku, kuru metabolisms notiek tādā pašā ceļā.

Kontrindicētās kombinācijas (skatīt apakšpunktu 4.3)

CYP3A4 substrāti ar šauru terapeitisko indeksu

Agenerase nedrīkst lietot kopā ar medikamentiem ar šauru terapeitiskās darbības platumu, kas ir satur aktīvās vielas, kas ir citohroma P4503A4 (CYP3A4 substrāti). Vienlaicīga šo medikamentu lietošana var izraisīt šo aktīvo vielu metabolisma savstarpēju konkurējošu inhibīciju, tādējādi paaugstinot to

līmeni plazmā un novedot pie smagām un/vai dzīvībai bīstamām blakusparādībām, kā sirds ritma traucējumi (piem. amiodarons, astemizols, bepridils, cisapīds, pimoīds, hinidīns, terfenadīns), vai perifēras asinsvadu spazmas vai išēmija (piem. ergotamīns, dihidroergotamīns).

CYP2D6 substrāti ar šauru terapeitisko indeksu

Agenerase kombinācijā ar ritonaviru nedrīkst ordinēt vienlaikus ar medikamentiem, kas satur aktīvās vielas, kuru metabolisms ir lielā mērā atkarīgs no CYP2D6, un kuru koncentrācijas paaugstināšanās plazmā ir saistīta ar smagām un/vai dzīvībai bīstamām blakusparādībām. Pie šādām aktīvajām vielām pieder flekainīds un propafenons.

Rifampicīns

Rifampicīns ir spēcīgs CYP3A4 inducētājs un ir parādījis spēju samazināt amprenavira plazmas AUC par aptuveni 82%, kas var izraisīt viroloģisku neveiksmi un rezistences attīstību. Gadījumos, kad koncentrācijas samazināšanos tika mēģināts pārvarēt, palielinot citu proteāžu inhibitoru un ritonavira devas, bieži tika novērotas aknu reakcijas. Rifampicīna vienlaicīga lietošana kopā ar Agenerase un mazām ritonavira devām ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Asinszāle (*Hypericum perforatum*)

Vienlaicīga augu preparāta asinszāles (*Hypericum perforatum*) lietošana var samazināt amprenavira līmeni serumā. Tas saistīts ar to, ka asinszāle inducē medikamentu metabolizējošos enzīmus. Tādējādi asinszāli saturošus preparātus nedrīkst kombinēt ar Agenerase. Ja pacients jau lieto asinszāli, jānosaka amprenavira un, ja iespējams, vīrusu līmeņi un jāpārtrauc asinszāles lietošana. Pārtraucot lietot asinszāli, amprenavira līmenis var paaugstināties. Var būt nepieciešams pielāgot amprenavira devu. Inducējošais efekts var turpināties vismaz 2 nedēļas pēc asinszāles terapijas pārtraukšanas.

- Citas kombinācijas

Pieaugušajiem ir novērota šāda mijiedarbība:

Antiretrovīrusu līdzekļi

- ***Proteāžu inhibitori (PI)***

Indinavirs: lietojot kopā ar amprenviru, indinavira AUC, C_{min} un C_{max} samazinājās attiecīgi par 38%, 27% un 22%. Nav zināma šī atklājuma klīniskā nozīme. Amprenavira AUC, C_{min} un C_{max} palielinājās attiecīgi par 33%, 25% un 18%. Izmantojot indinavira un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Sakvinavirs: lietojot kopā ar amprenviru, sakvinavira AUC, C_{min} un C_{max} attiecīgi samazinājās par 19% un 48% un palielinājās par 21%. Nav zināma šī atklājuma klīniskā nozīme. Amprenavira AUC, C_{min} un C_{max} samazinājās attiecīgi par 32%, 14% un 37%. Izmantojot sakvinavira un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nelfinavirs: lietojot kopā ar amprenviru, nelfinavira AUC, C_{min} un C_{max} palielinājās attiecīgi par 15%, 14% un 12%. Amprenavira C_{max} samazinājās par 14%, bet AUC un C_{min} palielinājās attiecīgi par 9% un 189%. Izmantojot nelfinavira un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt arī sadaļu par efavirenza lietošanu).

Ritonavirs: lietojot ritonaviru (100 mg divas reizes dienā) vienlaicīgi ar amprenvira kapsulām (600 mg divas reizes dienā), amprenavira AUC un C_{min} palielinājās attiecīgi par 64% un 508%, bet C_{max} samazinājās par 30%, salīdzinot ar rādītājiem, kas iegūti pēc 1200 mg amprenavira kapsulu lietošanas divas reizes dienā. Klīniskajos pētījumos ir izmantota amprenavira deva 600 mg divas reizes dienā un ritonavira deva 100 mg divas reizes dienā, apstiprinot šīs dozēšanas shēmas efektivitāti un drošību.

Lopinavirs/ ritonavirs (Kaletra): atklātā farmakokinētiskā pētījumā, nelietojot tukšā dūšā, lopinavira AUC, C_{max} un C_{min} samazinājās attiecīgi par 38%, 28% un 52%, lietojot amprenviru (750 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar Kaletra (400 mg lopinavira+ 100 mg ritonavira divas reizes dienā). Tajā

pašā pētījumā amprenavira AUC, $C_{\max}$ un $C_{\min}$ palielinājās attiecīgi par 72%, 12% un 483%, salīdzinot ar šiem rādītājiem pēc parasto amprenavira devu (1200 mg divas reizes dienā) lietošanas.

Amprenavira plazmas $C_{\min}$ lielums, kas sasniegts, lietojot amprenaviru (600 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar Kaletra (400 mg lopinavira+ 100 mg ritonavira divas reizes dienā), ir aptuveni par 40-50% zemāks, nekā lietojot amprenaviru (600 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar 100 mg ritonavira divas reizes dienā. Papildus ritonavira pievienošana amprenavira plus Kaletra shēmai paaugstina lopinavira $C_{\min}$ lielumu, bet nepaaugstina amprenavira $C_{\min}$ lielumu. Nav iespējams sniegt dozēšanas rekomendācijas amprenavira un Kaletra vienlaicīgai lietošanai, bet tiek ieteikta rūpīga novērošana, jo nav zināma šīs kombinācijas drošība un efektivitāte.

- ***Nukleozīdu analogu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitori (NRTI)***

Zidovudīns: lietojot kopā ar amprenviru, zidovudīna AUC un $C_{\max}$ palielinājās attiecīgi par 31% un 40%. Amprenavira AUC un $C_{\max}$ nemainījās. Izmantojot zidovudīna un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lamivudīns: lietojot kopā lamivudīnu ar amprenviru, to AUC un $C_{\max}$ nemainījās. Izmantojot lamivudīna un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Abakavirs: lietojot kopā ar amprenviru, abakavira AUC, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ nemainījās. Amprenavira AUC, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ palielinājās attiecīgi par 29%, 27% un 47%. Izmantojot abakavira un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Didanozīns: nav veikti farmakokinētiskie pētījumi par Agenerase un didanozīna kombinētu lietošanu, tomēr, tā kā didanozīns satur antacīdu komponentu, iesaka ievadīt abus medikamentus ar vismaz vienas stundas starplaiku (skatīt sadaļu Antacīdi).

- ***Ne-nukleozīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)***

Efavirens: ir novērots, ka efavirens pieaugušiem pacientiem samazina amprenavira $C_{\max}$, AUC un $C_{\min,ss}$ par apmēram 40%. Ja amprenaviru kombinē ar ritonaviru, efavirensa ietekmi kompensē ritonavira pastiprinošais farmakokinētiskais efekts. Tādējādi, lietojot efavirensu kombinācijā ar amprenviru (600 mg divreiz dienā) un ritonaviru (100 mg divreiz dienā), devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietojo ar efavirensu kombinācijā ar amprenviru un nelfinaviru, nevienam no šiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Neiesaka izmantot efavirensa kombināciju ar amprenviru un sakvinaviru, jo samazināsies abu proteāžu inhibitoru koncentrācija.

Nevar ieteikt dozēšanas shēmu amprenavira lietošanai kopā ar citiem proteāžu inhibitoriem un efavirensu bērniem. Pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem no šādu kombināciju lietošanas ir jāizvairās.

Nevirapīns: nevirapīna ietekme uz citiem proteāžu inhibitoriem un pieejamie ierobežotie dati norāda, ka nevirapīns var samazināt amprenavira koncentrāciju serumā.

Delavirdīns: lietojot kopā ar amprenviru, delavirdīna AUC, $C_{\max}$ un $C_{\min}$ samazinājās attiecīgi par 61%, 47% un 88%. Amprenavira AUC, $C_{\max}$ un $C_{\min}$ palielinājās attiecīgi par 130%, 40% un 125%. Nevar ieteikt dozēšanas shēmu amprenavira lietošanai kopā ar delavirdīnu. Ja šie medikamenti tiek lietoti vienlaicīgi, ieteicama piesardzība, jo samazināto un potenciāli sub-terapeitisko plazmas koncentrāciju dēļ delavirdīns var būt mazāk efektīvs.

Nav iespējams sniegt dozēšanas rekomendācijas vienlaicīgai amprenavira un zemu ritonavira devu lietošanai kopā ar delavirdīnu. Ja šie medikamenti tiek lietoti vienlaikus, tiek ieteikta piesardzība un ir

jāveic rūpīga klīniska un virusoloģiska novērošana, jo ir grūti paredzēt amprenavira un ritonavira kombinācijas ietekmi uz delavirdību.

Antibiotikas/ pretsēnu līdzekļi

Rifabutīns: vienlaicīga amprenavira un rifabutīna lietošana izraisīja rifabutīna AUC palielināšanos par 193% un rifabutīna izraisīto blakusparādību pieaugumu. Rifabutīna plazmas koncentrācijas pieaugumu, iespējams, izraisa tas, ka amprenavirs inhibē rifabutīna CYP3A4 mediēto metabolismu. Ja klīnisku indikāciju dēļ ir nepieciešams vienlaikus ievadīt rifabutīnu un Agenerase, iesaka samazināt rifabutīna devu vismaz uz pusi, kaut gan klīniski dati nav pieejami. Vienlaicīgi lietojot ritonaviru, var rasties lielāks rifabutīna koncentrācijas pieaugums.

Klaritromicīns: ievadot kopā ar amprenaviru, neizmainījās klaritromicīna C_{min} un AUC, bet C_{max} pazeminājās par 10%. Amprenavira AUC, C_{min} un C_{max} palielinājās attiecīgi par 18%, 39% un 15%. Izmantojot klaritromicīna un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Vienlaicīgi lietojot ritonaviru, var rasties klaritromicīna koncentrācijas pieaugums.

Eritromicīns: nav veikti farmakokinētiskie pētījumi par Agenerase un eritromicīna kombinēto terapiju, tomēr, lietojot vienlaicīgi, iespējama abu medikamentu plazmas līmeņa palielināšanās.

Ketokonazols / Itrakonazols: ievadot kopā ar amprenaviru vienu pašu, ketokonazola AUC un C_{max} paaugstinājās par attiecīgi 44% un 19%. Amprenavira AUC un C_{max} attiecīgi palielinājās par 31% un pazeminājās par 16%. Ir sagaidāms, ka itrakonazola koncentrācija palielināsies līdzīgi kā ketokonazolam. Izmantojot ketokonazola vai itrakonazola un amprenavira kombināciju, nevienam no medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Vienlaikus lietojot fosamprenaviru 700 mg un ritonaviru 100 mg divas reizes dienā ar ketokonazolu 200 mg vienu reizi dienā, ketokonazola C_{max} plazmā pieauga par 25 % un AUC(0- τ) pieauga līdz līmenim, kas 2,69 reizes pārsniedza to, kas tika novērots, lietojot ketokonazolu 200 mg vienu reizi dienā bez fosamprenavira un ritonavira. Amprenavira C_{max} , AUC and C_{min} nemainījās. Nav ieteicams lietot lielas (>200 mg/dienā) ketokonazola vai itrakonazola devas, ja tos lieto kopā ar Agenerase un ritonaviru.

Citi iespējamie mijiedarbības veidi

Citi zemāk norādītie, medikamenti, tai skaitā CYP3A4 substrāti, inhibitori un induktori, var mijiedarboties ar Agenerase. Iespējamās mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma un nav izpētīta. Ja šos medikamentus ievada kombinācijā ar Agenerase, jānovēro, vai pacientam neparādās ar šiem medikamentiem saistītu toksisku reakciju pazīmes.

Antacīdi: balstoties uz datiem par citiem proteāžu inhibitoriem, neiesaka lietot antacīdus vienlaicīgi ar Agenerase, jo tas var pavājināt Agenerase uzsūkšanos. Iesaka ievērot vismaz stundas starplaiku starp Agenerase un antacīdu lietošanu.

Aktīvās vielas ar pretkrampju darbību: lietojot amprenaviru vienlaicīgi ar aktīvajām vielām, kam piemīt pretkrampju darbība, pazīstamām kā enzīmu inducētāji (fenitoīns, fenobarbitāls, karbamazepīns), var samazināties amprenavira koncentrācija plazmā. Šādas kombinācijas jālieto piesardzīgi, ieteicama terapeitiskās koncentrācijas monitorēšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Kalcija kanālu blokatori: amprenavirs var palielināt kalcija kanālu blokatoru amlodipīna, diltiazema, felodipīna, isradipīna, nikardipīna, nifedipīna, nimodipīna, nisoldipīna un verapamila koncentrāciju plazmā, kas, iespējams, var pastiprināt šo medikamentu aktivitāti un toksicitāti.

Medikamenti erektilās disfunkcijas terapijai: kā izriet no datiem par citiem proteāžu inhibitoriem, jābūt piesardzīgiem, izrakstot PDE5 inhibitorus (piem. sildenafilu un vardenafilu) pacientiem, kuri saņem Agenerase. Vienlaicīga lietošana ar Agenerase var ievērojami paaugstināt PDE5 inhibitoru plazmas koncentrāciju un ar to saistītas blakusparādības, ieskaitot hipotensiju, redzes izmaiņas un priapismu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Flutikazona propionāts (mijiedarbība ar ritonaviru): klīniskā pētījumā ritonavira 100 mg kapsulas divreiz dienā ordinēja kopā ar 50 µg intranazāli flutikazona propionātu (4 reizes dienā) 7 dienas veseliem indivīdiem, un flutikazona propionāta līmenis plazmā nozīmīgi palielinājās, bet endogēnā kortizola līmenis pazeminājās apmēram par 86% (90% ticamības intervāls 82-89%). Lielāku ietekmi var sagaidīt, ja flutikazona propionātu inhalē. Ziņots par sistēmiskiem kortikosteroīdu efektiem, tostarp Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu pacientiem, kas saņēma ritonaviru un inhalēja vai intranazāli lietoja flutikazona propionātu; to var novērot arī ar citiem kortikosteroīdiem, kas tiek metabolizēti ar P450 3A, piemēram, budezonīdu. Tādējādi, vienlaikus lietojot Agenerase ar ritonaviru un šos glikokortikosteroīdus nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais guvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku (skatīt apakšpunktu 4.4). Jādomā par glikokortikosteroīda devas mazināšanu un jāvēro, vai neparādās lokāli vai sistēmiski efekti, vai jāpāriet uz glikokortikosteroīdu, kurš nav CYP3A4 substrāts (piemēram, beklometazons). Bez tam, atceļot glikokortikosteroīdus, devas samazināšanu būtu jāveic progresējoši ilgākā periodā. Flutikazona lielas sistēmiskās iedarbības efekts uz ritonavira koncentrāciju plazmā pagaidām nav zināms.

HMG-CoA reduktāzes inhibitori: HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, piemēram, lovastatīna un simvastatīna metabolisms ir lielā mērā atkarīgs no CYP3A4, tādēļ, lietojot tos vienlaicīgi ar Agenerase, ir sagaidāma to plazmas koncentrācijas ievērojama paaugstināšanās. Agenerase un HMG-CoA reduktāzes inhibitoru kombinēta lietošana netiek ieteikta, jo paaugstināta HMG-CoA reduktāzes inhibitoru koncentrācija var izraisīt miopātiju, ieskaitot rhabdmiolīzi.

Atorvastatīna metabolisms ir mazākā mērā atkarīgs no CYP3A4. Lietojot kopā ar Agenerase, jāievada zemākā iespējamā atorvastatīna deva. Pravastatīna un fluvastatīna metabolisms nav atkarīgs no CYP3A4, mijiedarbība ar proteāžu inhibitoriem nav gaidāma. Ja ir indicēta terapija ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu.

Imūnsupresijas līdzekļi: ieteicama imūnsupresijas līdzekļu terapeitiskās koncentrācijas līmeņa bieža monitorēšana, kamēr līmenis ir stabilizējies, jo ciklosporīna, rapamicīna un takrolimus koncentrācijas plazmā var pieaugt, ja tos lieto vienlaicīgi ar amprenavīru (skatīt apakšpunktu 4.4).

Midazolāms: midazolāms tiek plaši metabolizēts ar CYP3A4 palīdzību. Lietošana kopā ar Agenerase ar vai bez ritonavira var stipri paaugstināt šī benzodiazepīna koncentrāciju. Nav notikuši zāļu mijiedarbības pētījumi par Agenerase lietošanu kopā ar benzodiazepīniem. Saskaņā ar datiem par citiem CYP3A4 inhibitoriem sagaidāms, ka midazolāma koncentrācija plazmā būs būtiski augstāka gadījumos, kad midazolāms tiek lietots perorāli. Tāpēc Agenerase nevajadzētu lietot kopā ar perorālo midazolāmu (skatīt apakšpunktu 4.3), bet piesardzība jāievēro, lietojot Agenerase kopā ar parenterālo midazolāmu. Dati par parenterālā midazolāma vienlaikus lietošanu ar citiem proteāžu inhibitoriem liecina, ka midazolāma koncentrācija plazmā varētu palielināties 3-4 reizes. Ja Agenerase ar vai bez ritonavira lieto kopā ar parenterālo midazolāmu, tas ir jāveic intensīvās terapijas nodaļā vai tai līdzīgos apstākļos, kur iespējams nodrošināt rūpīgu klīnisko novērošanu un atbilstošu medicīnisko terapiju gadījumā, ja rodas elpošanas nomākums un/vai ilgstoša sedācija. Ir jāapsver midazolāma devas pielāgošana, īpaši, ja tiek ievadīta vairāk nekā viena atsevišķa midazolāma deva.

Metadons un opiātu atvasinājumi: metadona un amprenavira vienlaicīga lietošana izraisīja metadona aktīvā enantiomēra (R-enantiomēra) C_{max} un AUC samazināšanos attiecīgi par 25% un 13%, bet metadona neaktīvā enantiomēra (S-enantiomēra) C_{max} , AUC un C_{min} samazinājās attiecīgi par 48%, 40% un 23%. Ordinējot metadonu kopā ar amprenavīru, pacienti ir jānovēro, lai novērstu opiātu abstinences sindroma rašanos, īpaši ja tiek nozīmētas arī mazas ritonavira devas. Salīdzinot ar neharmonizētu vēsturisku kontrolgrupu, amprenavira un metadona vienlaicīga lietošana samazināja seruma amprenavira AUC, C_{max} un C_{min} attiecīgi par 30%, 27% un 25%. Pašlaik nav iespējams sniegt rekomendācijas par amprenavira devas pielāgošanu, lietojot amprenavīru kopā ar metadonu, sakarā ar neharmonizētu vēsturisku kontrolgrupu datiem raksturīgo zemo ticamību.

Perorālie antikoagulanti: ieteicama pastiprināta International Normalised Ratio monitorēšana, ja Agenerase lieto kopā ar varfāriņu vai citiem perorālajiem antikoagulantiem, jo var samazināties vai pieaugt to antitrombotiskā darbība (skatīt apakšpunktu 4.4).

Steroīdi: estrogēni un progestīni var mijiedarboties ar amprenaviru. Tomēr pašreiz pieejamā informācija nav pietiekama, lai noteiktu mijiedarbības veidu. Vienlaicīga 0,035 mg etinilestradiola plus 1,0 mg noretindrona lietošana izraisīja amprenavira AUC un C_{min} samazināšanos attiecīgi par 22% un 20%, C_{max} paliekot neizmainītam. Etinilestradiola C_{min} palielinājās par 32%, bet noretindrona AUC un C_{min} palielinājās attiecīgi par 18% un 45%. Sievietēm, kurām iespējama grūtniecības iestāšanās, tiek rekomendēts izmantot alternatīvas kontracepcijas metodes. Vienlaicīgi lietojot ritonaviru, nav iespējams paredzēt ietekmi uz hormonālo kontracepcijas līdzekļu koncentrācijām, tādēļ arī tiek rekomendēts izmantot alternatīvas kontracepcijas metodes.

Tricikliskie antidepresanti: ieteicama rūpīga triciklisko antidepresantu terapeitiskās darbības un blakusparādību monitorēšana, ja tie (piem. dezipramīns un nortriptilīns) tiek lietoti vienlaicīgi ar Agenerase (skatīt apakšpunktu 4.4).

Paroksetīns: lietojot paroksetīnu vienlaikus ar amprenaviru un ritonaviru, paroksetīna koncentrācija plazmā var būtiski samazināties. Šīs mijiedarbības mehānisms nav zināms. Balstoties uz vēsturisku salīdzinājumu, paroksetīns nemainīja amprenavira farmakokinētiskos parametrus. Tādēļ, lietojot paroksetīnu kopā ar Agenerase un ritonaviru, ieteicams veikt paroksetīna devas titrēšanu, balstoties uz atbildes reakcijas pret antidepresantu klīnisku novērtējumu. Turklāt pacientiem, kuri lieto stabilu paroksetīna devu un sāk ārstēšanu ar Agenerase un ritonaviru, jākontrolē atbildes reakcija pret antidepresantu.

Citas vielas: amprenavirs var palielināt citu vielu koncentrāciju plazmā. Pie šīm vielām pieder, piemēram, klozapīns, cimetidīns, dapsons un loratadīns. Dažas vielas (piem. lidokaīns (lietojot sistēmiski) un halofantrīns), lietotas vienlaikus ar Agenerase, var izraisīt smagas blakusparādības. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība: nav pietiekamas informācijas par amprenavira lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem ir parādījuši toksisku ietekmi uz reproduktivitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

Šo medikamentu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ir rūpīgi izsvērtā attiecība starp iespējamo pozitīvo efektu un iespējamo risku auglim.

Zīdīšana: žurku pienā ir konstatēta ar amprenaviru saistīta viela, taču nav zināms, vai cilvēkiem amprenavirs izdalās mātes pienā. Reprodukcijas pētījumā ar grūsnām žurkām, kam ievadīja amprenaviru laika posmā no uterīnās implantācijas līdz laktācijai, pierādīja, ka jaundzimušajiem zīdīšanas periodā bija pazemināts svara pieaugums. Ar šo atradni saistītā sistēmiskā amprenavira ekspozīcija žurku māītēm bija līdzīga tai, kādu novēro cilvēkiem, ievadot ieteicamās amprenavira devas. Medikamenta ievadīšana mātei neietekmēja pēcnācēju turpmāko attīstību, ieskaitot fertilitāti un reproduktīvo veselību.

Tādējādi mātēm, kuras saņem Agenerase terapiju, neiesaka zīdīt bērnus. Bez tam HIV inficētām sievietēm iesaka nebarot mazuļus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt apakšpunktu 4.8).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Agenerase drošība pieaugušajiem un bērniem no vismaz 4 gadu vecuma ir pētīta kontrolētajos klīniskajos pētījumos, kombinējot to ar dažādiem citiem antiretrovīrusu līdzekļiem. Blakusparādības, kas tiek uzskatītas par saistītām ar Agenerase lietošanu, ir gastrointestināli simptomi, izsitumi un

orāla/ periorāla parestēzija. Lielākā daļa ar Agenerase lietošanu saistīto blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas, ar agrīnu parādīšanos un reti ierobežoja terapiju. Daudzu blakņu gadījumos nav skaidrs, vai tās ir saistītas ar Agenerase, citu vienlaicīgi lietotu HIV medikamentozo terapiju vai pašu slimību.

Bērniem drošības profils ir līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem.

Tālākajā tekstā ir uzskaitītas blakusparādības, sadalot pēc MedDRA ķermeņa sistēmu orgānu klasēm un pēc sastopamības biežuma. Sastopamība tiek definēta kā:

Ļoti bieži	≥ 1 no 10,
Bieži	≥ 1 no 100 un <1 no 10,
Retāk	≥ 1 no 1000 un <1 no 100,
Reti	≥ 1 no 10 000 un <1 no 1000.

Sastopamības kategorijas zemāk uzskaitītajām blakusparādībām ir balstītas uz klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas datiem.

Lielākā daļa zemāk uzskaitīto blakusparādību ir novērotas divos klīniskajos pētījumos (PROAB3001, PROAB3006), kuros piedalījās agrāk PI nesaņēmuši pacienti, kuri lietoja 1200 mg Agenerase divas reizes dienā. Ir iekļautas blakusparādības (2.-4. pakāpe), par kurām pētnieki ir ziņojuši, ka tās izskaidrojamas ar pētījuma medikamenta lietošanu, un kuras radušās >1% pacientu, kā arī 3.-4. pakāpes laboratoriskās izmaiņas, kas radušās terapijas laikā. Jāpiezīmē, ka nav ņemti vērā fona rādītāji citās grupās.

Metabolisma un barošanās traucējumi

Ļoti bieži:	hiperholesterinēmija
Bieži:	paaugstināts triglicerīdu līmenis, paaugstināts amilāzes līmenis, patoloģiska tauku pārsadale, anoreksija
Retāk:	hiperglikēmija

Paaugstināts triglicerīdu līmenis, paaugstināts amilāzes līmenis un hiperglikēmija (3.-4. pakāpe) galvenokārt tika ziņoti attiecībā uz pacientiem, kuriem jau pētījuma sākumā bija patoloģiski rādītāji. Holesterīna paaugstināšanās atbilda 3.-4. intensitātes pakāpei.

Kombinēta antiretrovīrusu terapija HIV pacientiem ir bijusi saistīta ar ķermeņa tauku pārsadali (lipodistrofiju), ieskaitot perifēro un sejas zemādas tauku zudumu, intraabdominālo un viscerālo tauku daudzuma palielināšanos, krūšu hipertrofiju un tauku uzkrāšanos kakla mugurējā daļā („bifeļa kupris”).

Lietojot amprenavīru pētījumā PROAB3001, patoloģiska tauku pārsadale ir novērota reti. No 113 pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši antiretrovīrusu terapiju un vidēji 36 nedēļas ilgi lietoja amprenavīru kombinācijā ar lamivudīnu/ zidovudīnu, ziņoja tikai par vienu patoloģiskas tauku pārsadales („bifeļa kupris”) gadījumu (<1%). Pētījumā PROAB3006 ziņoja par septiņiem gadījumiem (3%) no 245 iepriekš NRTI saņēmušiem pacientiem, kuri pētījumā vidēji 56 nedēļas ilgi saņēma amprenavīru kombinācijā ar citiem NRTI, un 27 gadījumiem (11%) no 241 pacienta, kuri vidēji 56 nedēļas ilgi saņēma indinavīru kombinācijā ar citiem NRTI (p<0,001).

Kombinēta antiretrovīrusu terapija ir bijusi saistīta ar tādām metabolisma patoloģijām kā hipertrigliceridēmiju, hiperholesterinēmiju, insulīna rezistenci, hiperglikēmiju un hiperlaktātēmiju (skatīt apakšpunktu 4.4).

Psihiskie traucējumi

Bieži: garastāvokļa svārstības, depresīvi traucējumi

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes
Bieži: orāla/ periorāla parestēzija, trīce, miega traucējumi

Kuņģa- zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: caureja, slikta dūša, meteorisms, vemšana
Bieži: sāpes vēderā, diskomforta sajūta vēderā, dispepsijas simptomi, šķidra vēdera izeja

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Bieži: paaugstināts transamināžu līmenis
Retāk: hiperbilirubinēmija

Paaugstināti transamināžu līmeņi un hiperbilirubinēmija (3.-4. pakāpe) galvenokārt tika ziņoti attiecībā uz pacientiem, kuriem jau pētījuma sākumā bija patoloģiski rādītāji. Gandrīz visi pacienti, kuriem bija izmainīti aknu funkciju rādītāji, bija inficēti arī ar hepatītu B vai C.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti bieži: izsitumi
Retāk: angioneirotiskā tūska
Reti: Stīvensa- Džonsona sindroms

Izsitumi parasti bija viegli vai vidēji smagi, eritematozi vai makulopapulāri ādas bojājumi, ar niezi vai bez tās, parādījās terapijas otrās nedēļas laikā un, nepārtraucot amprenavira terapiju, spontāni izzuda divu nedēļu laikā. Izsitumi biežāk radās pacientiem, kuri saņēma amprenaviru kombinācijā ar efavirenzu. Pacientiem, kuri saņēma amprenavira terapiju, radās arī smagas vai dzīvībai bīstamas ādas reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Lietojot proteāžu inhibitorus, īpaši kombinācijā ar nukleozīdu analogiem, ir ziņots par kreatinīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanos, mialģiju, miozītu un retos gadījumos rabdomiolīzi.

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt apakšpunktu 4.4).

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: nogurums

PI agrāk saņemušiem pacientiem, kuri saņem Agenerase kapsulas 600 mg divas reizes dienā un nelielu ritonavira devu- 100 mg divas reizes dienā, blakusparādību (2.-4. pakāpes) un 3./4. pakāpes laboratoro izmaiņu veids un sastopamība bija līdzīgi tiem, kas novēroti ar Agenerase vienu pašu, izņemot paaugstinātu triglicerīdu līmeni un paaugstinātu KFK līmeni, kas pacientiem, kuri saņēma Agenerase un nelielu ritonavira devu, bija ļoti bieži sastopami.

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Ir ierobežots skaits ziņojumu par Agenerase pārdozēšanu. Pārdozēšanas gadījumā jānovēro, vai pacientam rodas toksicitātes pazīmes (skatīt apakšpunktu 4.8) un pēc nepieciešamības jānodrošina standarta balstterapija. Tā kā amprenavirs lielā mērā saistās ar plazmas olbaltumvielām, nav ticams, ka dialīze varētu palīdzēt samazināt amprenavira līmeni asinīs.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: proteāžu inhibitori, ATKĶ kods: J05A E05

Darbības mehānisms

Amprenavirs ir konkurējošs HIV-1 proteāzes inhibitors. Amprenavirs saistās pie HIV-1 proteāzes aktīvās vietas un tādējādi novērš vīrusu *gag* un *gag-pol* poliproteīna prekursoru veidošanos, kā rezultātā veidojas nenobriedušas neinfekciozas vīrusu daļiņas. Ar fosamprenavīru novērotā pretvīrusu aktivitāte *in vitro* skaidrojama ar nelielu amprenavira klātbūtni.

Pretvīrusu darbība *in vitro*

Amprenavira pretvīrusu aktivitāte *in vitro* tika vērtēta pret HIV-1 IIIB gan akūti, gan hroniski inficētu limfoblastisku šūnu līnijās (MT-4, CEM-CCRF, H9) un perifēro asiņu limfocītos. 50% amprenavira inhibitorās koncentrācijas (IK50) ir robežās no 0,012 līdz 0,08 μM akūti inficētās šūnās un 0,41 μM hroniski inficētās šūnās (1 μM = 0,50 μg/ml). Saistība starp amprenavira pretHIV-1 aktivitāti *in vitro* un HIV-1 replikācijas inhibēšanu cilvēkiem nav noskaidrota.

Rezistence

In vitro

Virknē pasāžas eksperimentu *in-vitro* tika izdalīti HIV-1 izolāti ar pazeminātu jutību pret amprenavīru. Samazinātā jutība pret amprenavīru bija saistīta ar vīrusu, kas bija izveidojis I50V vai I84V vai V321+I47V vai I54M mutācijas.

In vivo

- a) Ar ART vai PI neārstēti pacienti

(Piezīme: Agenerase nav apstiprināta lietošanai pacientiem, kas nav ārstēti ar ART vai PI).

Amprenavira/fosamprenavira izstrādes programmu gaitā ir novērtētas dažādas ārstēšanas shēmas gan ar ritonavīra vienlaicīgu lietošanu, gan bez tās. Veicot viroloģiski nesekmīgu paraugu analīzes šo shēmu ietvaros, tika noteikti četri galvenie rezistences mehānismi: V321+I47V, I50V, I54L/M un I84V. Citas novērotās mutācijas, kas varētu būt saistītas ar rezistenci, bija L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V un I93L.

Ar ART neārstētus pacientus ārstējot ar pašreiz apstiprinātajām fosamprenavira/ritonavīra devām, tāpat kā citu ar ritonavīru papildinātu PI shēmu gadījumā, minētās mutācijas nebija bieži sastopamas. Pētījumā ESS100732 sešpadsmit no 434 pacientiem, kas iepriekš nebija ārstēti ar ART un saņēma 700 mg fosamprenavira un 100 mg ritonavīra divreiz dienā, 48. nedēļā tika konstatēts, ka ārstēšana ir viroloģiski nesekmīga, un 14 izolātiem tika veikta genotipa pārbaude. Trijos no 14 izolātiem bija proteāžu rezistences mutācijas. Katrā no šiem trim izolātiem tika konstatēta viena rezistences mutācija: attiecīgi K20K/R, I54I/L un I93I/L.

Veicot genotipa analīzes izolātiem, kas iegūti no 13 bērniem ar viroloģiski nesekmīgu ārstēšanu pētījumā, kurā bija iesaistīti 59 pacienti (14 bērni), kas iepriekš nebija ārstēti ar PI, tika konstatēts, ka rezistences modelis ir līdzīgs kā pieaugušajiem.

b) PI lietojuši pacienti

Amprenavirs

Pētījumos ar PI lietojušiem pacientiem PRO30017 (600 mg amprenavira/100 mg ritonavira divas reizes dienā A un B apakšpētījumā ar attiecīgi 80 un 37 pacientiem), pacientiem ar viroloģisku neveiksmi radās šādas mutācijas: 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 un I93L/M.

Fosamprenavirs

Pētījumos ar PI lietojušiem pacientiem APV30003 un tā pagarinājumā, APV30005 (700 mg fosamprenavira/100 mg ritonavira divas reizes dienā: n=107, pacientiem ar viroloģisku neveiksmi 96 nedēļu laikā radās šādas mutācijas: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73/S, V82A, I84V un L90M.

Pētījumos APV20003 un APV29005, kuros piedalījās bērni, 67 PI lietojuši pacienti tika ārstēti ar fosamprenaviru / ritonaviru, bet no 22 viroloģiski neveiksmīgiem izolātiem, kam noteica genotipu, deviņiem pacientiem tika atklātas terapijas izraisītas proteāzes mutācijas. Mutācijas profili bija līdzīgi tiem, kādi aprakstīti PI lietojušiem pieaugušajiem, kas ārstēti ar fosamprenaviru / ritonaviru.

Uz genotipa rezistences pārbaudi balstītas analīzes

Genotipa interpretēšanas sistēmas var tikt lietotas, lai novērtētu amprenavira/ritonavira vai fosamprenavira/ritonavira aktivitāti pacientiem ar PI rezistentiem izolātiem. Pašlaik lietojamais (2006. gada jūlijs) ANRS AC-11 algoritms fosamprenaviram/ritonaviram definē rezistenci ar mutāciju V32I+I47A/V vai I50V klātbūtni, vai vismaz četras no šīm mutācijām: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V un L90M, un saistīts ar palielinātu fenotipisku rezistenci pret fosamprenaviru kopā ar ritonaviru, kā arī samazinātu viroloģiskas atbildreakcijas (rezistences) iespējamību. Secinājumi par īpašu mutāciju vai mutāciju modeļa saistību ir jautājums, kas var mainīties pēc papildus datu iegūšanas, un ieteicams vienmēr izmantot esošās interpretācijas sistēmas, lai analizētu rezistences testa rezultātus.

Uz fenotipiskās rezistences pārbaudi balstītas analīzes

Amprenavira / ritonavira vai fosamprenavira / ritonavira aktivitātes vērtēšanai pacientiem, no kuriem izolēti pret PI rezistenti vīrusi, kopā ar datiem par genotipu var izmantot klīniski aprobētas fenotipa interpretācijas sistēmas. Rezistenci noteicošo diagnostikas līdzekļu firmas FPV/RTV gadījumā izstrādājušās klīniski fenotipiskās robežvērtības, ko var izmantot rezistences pārbaudes rezultātu interpretēšanai.

Krusteniskā rezistence

HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret amprenaviru tika izvēlēti *in vitro* sērijveida pasāžas eksperimentos. Samazināta jutība pret amprenaviru tika saistīta ar vīrusu, kam bija izveidojušās I50V vai I84V, vai V32I+I47V, vai I54M mutācijas. Katrs no šiem četriem ģenētiskiem modeļiem, kas saistīts ar samazinātu jutību pret amprenaviru, rada zināmu krustenisku rezistenci pret ritonaviru, bet jutība pret indinaviru, nelfinaviru un sakvinaviru parasti saglabājas. Pašlaik ir dati par krustenisko rezistenci starp amprenaviru un citiem proteāzes inhibitoriem visos 4 fosamprenavira rezistences ceļos, gan tad, ja ir tikai viena mutācija, gan kombinācijā ar citām mutācijām. Balstoties uz datiem par divdesmit pieciem pacientiem, kas nebija saņēmuši pretretrovīrusu terapiju un kam bija neveiksmīga ārstēšana ar fosamprenaviru saturošu shēmu (vienam no viņiem pētījuma sākumā bija pret lopinaviru un sakvinaviru, citam – pret tipranaviru rezistents vīruss), ar amprenaviru saistīti rezistences attīstīšanās ceļi rada ierobežotu krustenisku rezistenci pret atazanaviru/ritonaviru (trīs no 25

izolātiem), darunaviru/ritonaviru (četri no 25 izolātiem), indinaviru/ritonaviru (trīs no 25 izolātiem), lopinaviru/ritonaviru (trīs no 24 izolātiem), sakvinaviru (trīs no 24 izolātiem) un tipranaviru/ritonaviru (četri no 24 izolātiem). Turpretī amprenavirs saglabā aktivitāti pret dažiem izolātiem ar rezistenci pret citiem PI, un saglabātā aktivitāte varētu būt atkarīga no proteāzes rezistences mutāciju daudzuma un veida izolātos.

Galveno PI rezistences mutāciju klātbūtne ievērojami pieaug, ja neefektīvo PI terapiju turpina. Lai izvairītos no multiplu mutāciju veidošanās, kas varētu padarīt neefektīvu vēlāko terapiju, iesaka agrīni pārtraukt neefektīvo terapijas shēmu.

Iespēja, ka attīstīsies krusteniskā rezistence starp amprenaviru un reversās transkriptāzes inhibitoriem, ir niecīga, jo enzīmu mērķi atšķiras.

Agerenase neiesaka izmantot monoterapijā sakarā ar straujo rezistentā vīrusa rašanos.

Klīniskā pieredze:

PI lietojuši pieaugušie, Agerenase kapsulas kombinācijā ar citu līdzekli

Pierādījumi par Agerenase efektivitāti kombinācijā ar ritonaviru pa 100 mg divas reizes dienā ir pamatoti pētījumā PRO300017. Tas ir nejaušināts atklāts pētījums, kurā PI lietojuši pieaugušie, kam bijusi virusoloģiska neveiksme (vīrusu slodze ≥ 1000 kopijas/ml), lietoja Agerenase (pa 600 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar ritonaviru (pa 100 mg divas reizes dienā) un nukleozīdu analogiem (NRTI) vai standartterapiju (SOC) ar PI, kas kombinēti galvenokārt ar RTV mazā devā.

PRO300017 A apakšpētījumā piedalījās viens simts un sešdesmit trīs (163) pacienti ar vīrusu, kas jutīgs pret Agerenase, vismaz vienu citu PI un vismaz vienu NRTI. Primārā analīzē tika vērtēta APV/r līdzvērtība SOC PI grupai, izmantojot pēc laika standartizētas vīrusu slodzes (HIV-1 RNS) vidējās pārmaiņas, salīdzinot ar vīrusu slodzi pētījuma sākumā, plazmā (AAUCMB) pēc 16 nedēļām, par līdzvērtības robežu noteicot 0,4 log₁₀ kopijas/ml.

Rezultāti 16. nedēļā

	Amprenavirs / ritonavirs (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavirs / RTV (29%) Lopinavirs / RTV (36%) Sakvinavirs / RTV(20%)	Terapijas atšķirība
<i>Raksturojums pētījuma sākumā</i>			
Vidējais HIV-1 RNS daudzums (log ₁₀ kopijas/ml) (intervāls)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Vidējais CD4 skaits (šūnas/ml) (intervāls)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Iepriekš lietoto PI skaits [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Vidējais PI primāro mutāciju skaits ¹	1,0 (intervāls 0-2)	1,0 (intervāls 0-2)	
Iepriekš lietoto NRTI skaits [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
≥ 4			
<i>Galarezultāti</i> ^a			
Vidējais HIV-1 RNS daudzums plazmā AAUCMB (log ₁₀ kopijas/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (–0,250, 0,335) ^c
HIV-1 RNS daudzums plazmā, kas mazāks par 400 kopijām/ml (%)	66	70	6 (–21, 9) ^c

^a Ārstēt paredzēto pacientu grupa: novērotā analīze

^b Vidējā stratificētā starpība

^c 95% ticamības intervāls

¹ Primārās mutācijas noteica IAS ASV sākotnējās analīzes laikā, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Bērni, kas iepriekš saņēmuši masīvu terapiju, ar citu līdzekli, nekombinēts Agenerase

Pierādījumi par nekombinēta Agenerase efektivitāti pamatoti ar diviem nekontrolētiem klīniskiem pētījumiem, kuros piedalījušies 288 ar HIV inficēti bērni vecumā no 2 līdz 18 gadiem, no tiem PI bija lietojuši 152. Pētījumos tika vērtēts Agenerase šķīdums iekšķīgai lietošanai un kapsulas devās pa 15 mg/kg trīs reizes dienā, 20 mg/kg trīs reizes dienā, 20 mg/kg divas reizes dienā un 22,5 mg/kg divas reizes dienā, lai arī vairums pētījuma dalībnieku lietoja līdzekli pa 20 mg/kg divas reizes dienā. Vismaz 13 gadus vecie bērni, kuru ķermeņa masa bija vismaz 50 kg, lietoja 1200 mg Agenerase divas reizes dienā. Vienlaikus lietošanai netika ordinēts ritonavirs mazā devā, un vairums PI lietojušo pētījuma dalībnieku vienlaikus ar Agenerase iepriekš bija saņēmuši vismaz vienu (78%) vai divus (42%) NRTI. Pēc 48 nedēļām aptuveni 25% pētījumā iesaistīto bērnu HIV-1 RNS daudzums plazmā bija < 10 000 kopijas/ml, bet 9% – < 400 kopijas/ml, bet vidējās CD4+ šūnu skaita pārmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 26 šūnas/mm³ (n=74).

Balstoties uz šiem datiem, rūpīgi jāapsver sagaidāmais ar citiem līdzekļiem nekombinēta Agenerase lietošanas sniegtais ieguvums, optimizējot terapiju PI lietojušiem bērniem.

Nav datu par Agenerase, kas kombinēts ar citu līdzekli, efektivitāti bērniem.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās: amprenavirs ātri un labi uzsūcas pēc perorālas ievades. Absolūtā biopieejamība nav zināma, jo nav pieejama piemērota intravenoza forma lietošanai cilvēkiem. Aptuveni 90% perorāli ievadītas radioaktīvi iezīmēta amprenavira devas tika atrasts urīnā un fecēs, galvenokārt amprenavira metabolītu formā. Pēc perorālas ievades vidējais laiks (t_{max}), līdz tiek sasniegta amprenavira maksimālā seruma koncentrācija, kapsulām ir 1-2 stundas, bet perorālajam šķīdumam 0,5–1 stunda. Otrais maksimums parādās pēc 10–12 stundām, un tas var liecināt vai nu par kavētu uzsūkšanos, vai arī par enterohepatisko recirkulāciju.

Terapeitiskās devās (1200 mg/divas reizes dienā) amprenavira kapsulām vidējā maksimālā līdzsvara koncentrācija ($C_{max,ss}$) ir 5,36 µg/ml (0,92–9,81) un minimālā līdzsvara koncentrācija ($C_{min,ss}$) ir 0,28 µg/ml (0,12–0,51). Vidējais AUC pēc 12 stundu ievades intervāla ir 18,46 µg.h/ml (3,02–32,95). Ir konstatēts, ka 50 mg un 150 mg kapsulas ir bioekvivalentas. Perorālā šķīduma biopieejamība pie ekvivalentām devām ir mazāka nekā kapsulām, AUC un C_{max} ir zemāki attiecīgi par 14% un 19% (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lietojot ritonaviru (100 mg divas reizes dienā) vienlaicīgi ar amprenviru (600 mg divas reizes dienā), amprenavira AUC un C_{min} palielinājās attiecīgi par 64% un 508%, bet C_{max} samazinājās par 30%, salīdzinot ar rādītājiem, kas iegūti pēc 1200 mg amprenavira lietošanas divas reizes dienā.

Kaut arī ievadot amprenaviru kopā ar ēdienu, AUC pazeminās par 25%, tas neietekmē amprenavira koncentrāciju 12 stundas pēc ievades (C_{12}). Tādēļ, kaut arī ēdiens ietekmē uzsūkšanās apjomu un ātrumu, tas neietekmē caurmēra līdzsvara koncentrāciju ($C_{min,ss}$).

Izkliede: šķietamais sadales tilpums ir apmēram 430 litri (6 l/kg, pieņemot, ka ķermeņa masa ir 70 kg), kas norāda uz lielu izklijas tilpumu, amprenaviram brīvi penetrējot audos arī ārpus sistēmiskās cirkulācijas. Amprenavira koncentrācija cerebrospīnālajā šķīdumā ir mazāka par 1% no koncentrācijas plazmā.

In vitro pētījumos amprenavira saistīšanās ar olbaltumvielām ir apmēram 90%. Amprenavirs galvenokārt saistās ar alfa-1-skābo glikoproteīnu (AAG), bet arī ar albumīnu. Ir novērots, ka antiretrovīrusu terapijas laikā AAG koncentrācija samazinās. Šīs izmaiņas noved pie kopējās aktīvās substances plazmas koncentrācijas pazemināšanās, tomēr brīvā amprenavira – darbīgās vielas – daudzums paliek nemainīgs. Kaut gan absolūtā brīvās aktīvās vielas koncentrācija paliek nemainīga, brīvās aktīvās vielas procentuālās attiecības visā dozēšanas intervāla laikā svārstās, kopējai aktīvās vielas līdzsvara koncentrācijai mainoties no $C_{max,ss}$ līdz $C_{min,ss}$. Tas izraisa kopējās darbīgās vielas šķietamā sadales tilpuma izmaiņas, bet brīvās darbīgās vielas sadales tilpums paliek nemainīgs.

Klīniski nozīmīgas saistīšanās izmaiņas, kurās piedalās medikamenti, kas primāri saistās ar AAG, parasti nav novērotas. Tādēļ iespēja, ka proteīnu piesaistes izmaiņas dēļ varētu notikt mijiedarbība ar amprenviru, ir niecīga.

Metabolisms: primārais amprenavira metabolisms notiek aknās, mazāk par 3% neizmainītā veidā izdalās ar urīnu. Primārais metabolisma ceļš ietver citohroma P450 enzīmu CYP3A4. Amprenavirs ir CYP3A4 substrāts un arī tā inhibitors. Tādējādi, kopā ar Agenerase lietojot medikamentus, kas darbojas kā CYP3A4 inhibitori, substrāti vai induktori, jāievēro piesardzība (skatīt apakšpunktu 4.3, 4.4 un 4.5).

Eliminācija: plazmas eliminācijas pusperiods svārstās no 7,1 līdz 10,6 stundām. Amprenavira eliminācijas pusperiods plazmā pagarinās, ja Agenerase kapsulas lieto vienlaicīgi ar ritonaviru. Pēc atkārtotām perorālām amprenavira devām (1200 mg divas reizes dienā) netiek novērota nozīmīga aktīvās vielas uzkrāšanās. Primārais amprenavira eliminācijas ceļš ir saistīts ar aknu metabolismu, mazāk par 3% neizmainītā veidā izdalās ar urīnu. Metabolīti un neizmainītais amprenavirs veido apmēram 14% no ievadītās amprenavira devas urīnā, bet fecēs apmēram 75%.

Īpašas pacientu grupas

Bērni: amprenavira farmakokinētika bērniem (no 4 gadu vecuma) ir līdzīga tai, kādu novēro pieaugušajiem. Līdzīgu ekspozīciju ar amprenaviru kā sasniedz pieaugušajiem, ievadot Agenerase kapsulas pa 1200 mg divas reizes diena, bērniem iespējams sasniegt, ievadot 20 mg/kg divas reizes dienā vai 15 mg/kg trīs reizes dienā. Amprenavirs perorālā šķīduma formā ir par 14% mazāk biopieejams nekā kapsulās, tādēļ Agenerase šķīdumu un Agenerase kapsulas nevar savstarpēji aizvietot attiecībā 1 miligramms : 1 miligramu.

Gados vecāki pacienti: amprenavira farmakokinētika pacientiem pēc 65 gadu vecuma nav pētīta.

Nieru funkciju traucējumi: pacienti ar nieru funkciju traucējumiem nav atsevišķi pētīti. Mazāk par 3% amprenavira tiek izdalīti ar urīnu neizmainītā veidā. Tādējādi nieru funkciju traucējumu ietekmei uz amprenavira elimināciju vajadzētu būt minimālai, tādēļ sākotnēji devas pielāgošanu neuzskata par nepieciešamu. Arī ritonavira renālais klīrenss ir niecīgs, tāpēc nieru funkciju traucējumu ietekmei uz amprenavira un ritonavira elimināciju vajadzētu būt minimālai.

Aknu funkciju traucējumi: pacientiem ar vidējiem un smagiem aknu funkciju traucējumiem amprenavira farmakokinētika ir ievērojami izmainīta. Pacientiem ar vidēji izteiktiem aknu funkciju traucējumiem amprenavira AUC pieaug gandrīz trīskārt, bet pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem - četrkārt. Atbilstoši AUC pieaugumam samazinās arī klīrenss. Tādēļ šai pacientu grupai iesaka samazināt devu (skatīt apakšpunktu 4.2). Šīs dozēšanas shēmas nodrošinās amprenavira līmeni plazmā, kas salīdzināms ar veseliem cilvēkiem sasniegto, lietojot 1200 mg devu divas reizes dienā bez vienlaicīgas ritonavira lietošanas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ilgtermiņa karcinogenitātes pētījumos, lietojot amprenaviru žurkām un pelēm, tēviņiem tika konstatētas labdabīgas hepatocelulāras adenomas pie ekspozīcijas, kas ir 2,0 reizes (pelēm) vai 3,8 reizes (žurkām) lielāka kā cilvēkiem, kuri saņem 1200 mg amprenaviru viena paša divas reizes dienā. Peļu tēviņiem hepatocelulāro izmaiņu perēkli tika konstatēti pie devām, kas vismaz 2,0 reizes pārsniedz terapeitisko ekspozīciju cilvēkiem.

Lielāks hepatocelulārās karcinomas sastopamības biežums tika konstatēts visās peļu tēviņu amprenavira terapijas grupās. Tomēr šis palielinājums nebija statistiski nozīmīgi atšķirīgs kontroles peļu tēviņiem attiecīgos testos. Šajos pētījumos konstatēto hepatocelulāro adenomu un karcinomu rašanās mehānisms nav noskaidrots un novērotā efekta nozīmība cilvēkiem nav skaidra. Tomēr ir pārāk maz pierādījumu par zāļu ietekmi uz cilvēkiem gan klīniskajos pētījumos, gan pēc laišanas tirgū, lai varētu uzskatīt šīs atradnes par klīniski nozīmīgām.

Virknē *in vitro* un *in vivo* ģenētiskās toksicitātes pārbaūžu, ieskaitot baktēriju reversās mutācijas (*Ames Test*), peles limfomas, žurku mikrokodola un cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testus, amprenavirs nebija mutagēns vai genotoksisks.

Toksikoloģijas pētījumos ar pieaugušiem dzīvniekiem klīniski nozīmīgās atradnes galvenokārt bija saistītas ar aknu un gastrointestināliem traucējumiem. Par hepatotoksisko iedarbību liecināja aknu enzīmu līmeņa un aknu svara paaugstināšanās un mikroskopiskā aina, ieskaitot hepatocītu nekrozi. Hepatotoksisko iedarbību klīniskajā praksē iespējams izvērtēt un monitorēt, nosakot ALAT, ASAT un sārmainās fosfatāzes aktivitāti. Tomēr pacientiem, kurus novēroja klīniskos pētījumos, netika atklāta nozīmīga hepatotoksicitāte ne Agenerase lietošanas laikā, ne pēc tās.

Amprenavirs neietekmēja auglību.

Dzīvnieku pētījumos neatklāja lokāli toksisku vai sensibilizējošu iedarbību, tomēr atklāja viegli kairinošas īpašības attiecībā uz trūša aci.

Toksicitātes pētījumos ar jauniem dzīvniekiem, ko novēroja no 4 dienu vecuma, gan kontrolgrupā, gan amprenavira grupā novēroja lielu mortalitāti. Tas liecina par to, ka jauniem dzīvniekiem nav pilnībā izveidojušies metabolisma ceļi, tādēļ tie nav spējīgi izdalīt amprenaviru un dažas svarīgās medikamenta sastāvdaļas (piem. propilēnglikolu, PEG 400). Tomēr nav iespējams izslēgt ar PEG 400 saistītas anafilaktiskās reakcijas iespējamību. Klīniskos pētījumos pagaidām nav noteikta amprenavira lietošanas drošība un efektivitāte bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem.

Grūsnām peļu, trušu un žurku mātītēm neradās nozīmīga ietekme uz embriofetālo attīstību. Tomēr pie sistēmiskajām koncentrācijām, kas bija ievērojami zemākas (truši) vai nebija ievērojami augstākas (žurkas) nekā sagaidāmas cilvēkam pie terapeitiskām devām, novēroja virkni sīko pazīmju, piem. aizkrūts dziedzeru pagarināšanās, nelielas skeleta variācijas, kas liecina par attīstības aizkavēšanos. Trušiem un žurkām atklāja devas atkarīgu placentas masas pieaugumu, un tas var liecināt par ietekmi uz placentas funkcijām. Tādēļ sievietēm, kurām iespējama grūtniecības iestāšanās un kuras lieto Agenerase, iesaka izmantot drošu kontracepciju (piem. barjermetodes).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas apvalks:

želatīns,
glicerīns,
d-sorbitola (E420) un sorbitāna šķīdums,
titāna dioksīds,
sarkanā apdrukas tinte.

Kapsulas saturs:

d-alfa tokoferola polietilēna glikola 1000 sukcināts (TPGS),
makrogols 400 (PEG 400),
propilēnglikols.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Baltas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelītes, kas satur 480 kapsulas.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/00/148/001

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 20. oktobris
Pārreģistrācijas datums: 2005. gada 17. novembris.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu>

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Agenerase 150 mg mīkstās kapsulas.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 150 mg amprenavira (*amprenavir*).

Palīgvielas:

Sorbitols (E420)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstās kapsulas.

Iegarenas formas, necaurspīdīgas, krāsa variē no baltas līdz krēmkrāsai, uz kapsulas ir uzraksts "GX CC2".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Agenerase kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu preparātiem ir indicēts ar HIV-1 inficētu pieaugušo un bērnu, kuri vecāki par 4 gadiem, ārstēšanai, ja tie iepriekš ir lietojuši proteāžu inhibitorus (PI). Agenerase kapsulas parasti būtu jālieto kopā ar nelielu ritonavira- amprenavira farmakokinētikas pastiprinātāja- devu (skatīt apakšpunktu 4.2 un 4.5). Amprenavira izvēli nosaka individuālā vīrusa rezistence un pacienta iepriekšējā terapija (skatīt apakšpunktu 5.1).

Pacientiem, kuru terapijā nekad iepriekš nav izmantoti PI, ieguvums no Agenerase lietošanas, papildinot to ar ritonaviru, nav pierādīts (skatīt apakšpunktu 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija ir jāuzsāk HIV infekcijas terapijā pieredzējušam ārstam.

Visiem pacientiem ir jāizskaidro tas, cik svarīgi ir pilnībā ievērot norādījumus par dozēšanu.

Agenerase lieto perorāli, to var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Lietošanai bērniem un tiem pieaugušajiem, kuri nevar norīt kapsulas, ir pieejams Agenerase šķīdums iekšķīgai lietošanai. Amprenavira biopieejamība, lietojot to šķīduma veidā, ir par 14% zemāka nekā kapsulām; tādēļ Agenerase šķīdumu un Agenerase kapsulas nevar savstarpēji aizvietot attiecībā 1 miligrams pret 1 miligramu (skatīt apakšpunktu 5.2).

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma (ķermeņa masa virs 50 kg): ieteicamā Agenerase kapsulu deva ir 600 mg divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavira divas reizes dienā kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem.

Ja Agenerase kapsulas izmanto bez ritonavira papildinošā efekta, ir jāizmanto lielākas Agenerase devas (1200 mg divas reizes dienā).

Bērniem (no 4 līdz 12 gadu vecumam) un pacientiem, kuru ķermeņa masa mazāka par 50 kg: ieteicamā Agenerase kapsulu deva kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem ir 20 mg/kg

ķermeņa masas divas reizes dienā, kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 2400 mg (skatīt apakšpunktu 5.1).

Bērniem vēl nav izvērtēta Agenerase un mazu ritonavira vai citu proteāžu inhibitoru devu kombinācijas farmakokinētika, efektivitāte un drošība. Tādēļ pediatriiskajā praksē jāizvairās no šādām medikamentu kombinācijām.

Bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem: Agenerase neiesaka bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem, jo nav pietiekamas informācija par tā drošību un efektivitāti. (skatīt apakšpunktu 5.2).

Gados vecāki pacienti: pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, nav izvērtēta amprenavira lietošanas drošība, efektivitāte un farmakokinētika (skatīt apakšpunktu 5.2).

Pacienti ar nieru funkciju traucējumiem: pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem devas pielāgošana netiek uzskatīta par nepieciešamu (skatīt apakšpunktu 5.2).

Pacienti ar aknu funkciju traucējumiem: galvenais amprenavira metabolisms norit hepatiskā ceļā. Pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem, lietojot Agenerase kapsulas, ir jāievēro piesardzība. Šai pacientu grupai nav noteikta medikamenta klīniskā efektivitāte un drošība. Pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem ir pieejami farmakokinētikas dati par Agenerase kapsulu lietošanu bez ritonavira papildinošā efekta. Kā izriet no farmakokinētiskajiem datiem, pieaugušiem pacientiem ar mēreniem aknu funkciju traucējumiem Agenerase kapsulu deva ir jāsamazina līdz 450 mg divas reizes dienā, bet pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem – līdz 300 mg divas reizes dienā. Bērniem ar aknu funkciju traucējumiem nav iespējams ieteikt dozēšanas shēmu (skatīt apakšpunktu 5.2).

Pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem nav pētīta amprenavira lietošana kombinācijā ar ritonaviru. Nav iespējams sniegt rekomendācijas dozēšanai attiecībā uz šo kombināciju. Vienlaicīga lietošana ir piesardzīgi jāapsver pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu funkciju traucējumiem un tā ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem (skatīt apakšpunktu 4.3).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Agenerase nedrīkst lietot kopā ar medikamentiem ar šauru terapeitisko darbības platumu, kas ir citohromu P450 3A4 (CYP3A4) substrāti. Vienlaicīga lietošana var izraisīt konkurējošu šo medikamentu metabolisma inhibīciju un novest pie smagām un/vai dzīvībai bīstamām blakusparādībām, piemēram, sirdsdarbības ritma traucējumiem (piem. amiodarons, bepridils, hinidīns, terfenadīns, astemizols, cisapīds, pimoīds), elpošanas nomākuma un/vai ilgstošas sedācijas (piem. perorālais triazolāms un perorālais midazolāms (par piesardzību, lietojot kopā ar parenterāli ievadāmu midazolāmu, skatīt apakšpunktu 4.5.)) vai perifēras asinsvadu spazmas vai išēmijas un citu audu išēmijas, ieskaitot galvas smadzeņu un miokarda išēmiju (piem. melnā rudzu grauda alkaloīdi).

Agenerase kombinācijā ar ritonaviru ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem.

Rifampicīna vienlaicīga lietošana kopā ar Agenerase un mazām ritonavira devām ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.5).

Agenerase kombinācijā ar ritonaviru nedrīkst ordinēt vienlaikus ar medikamentiem ar šauru terapeitisko darbības platumu, kuru metabolisms ir lielā mērā atkarīgs no CYP2D6, piem. flekainīdu un propafenonu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Pacienti, kuri lieto amprenaviru, nedrīkst lietot augu preparātus, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), jo vienlaicīga lietošana var pazemināt amprenavira plazmas koncentrāciju un terapeitisko iedarbību (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti jāinformē, ka ne Aģenerase, ne citi pašlaik pieejamie antiretrovīrusu līdzekļi nevar izārstēt HIV infekciju, tādēļ pacientiem var turpināties oportūnistiskās infekcijas un citas HIV komplikācijas. Nav pierādīts, ka pašreiz pieejamā antiretrovīrusu terapija, ieskaitot Aģenerase, darbotos profilaktiski uz HIV transmisiju seksuāla kontakta ceļā vai ar kontaminētām asinīm. Tādēļ jāturpina ievērot atbilstošā profilakse.

Balstoties uz pašreiz pieejamajiem farmakodinamikas datiem, amprenavīrs ir jālieto kombinācijā ar vismaz diviem citiem antiretrovīrusu līdzekļiem. Ievadot amprenavīru monoterapijas veidā, strauji parādās vīrusu rezistence (skatīt apakšpunktu 5.1). Aģenerase kapsulas parasti būtu jālieto kombinācijā ar nelielu ritonavīra devu un kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu preparātiem (skatīt apakšpunktu 4.2).

Aknu slimība: pacientiem ar esošām nopietnām aknu slimībām nav noteikta amprenavīra drošība un efektivitāte. Aģenerase kapsulas, lietojot tās kombinācijā ar ritonavīru, ir kontrindicētas pacientiem ar smagiem aknu bojājumiem (skatīt apakšpunktu 4.3). Pacientiem, kuriem ir hronisks B vai C hepatīts un kuri tiek ārstēti ar kombinētu antiretrovīrusu terapiju, ir paaugstināts smagu un potenciāli letālu hepatisku nevēmanu blakusparādību risks. Ja tiek vienlaicīgi lietota antivīrusu terapija B vai C hepatīta ārstēšanai, lūdzu, izlasiet arī šo medikamentu zāļu aprakstus.

Pacientiem, kuriem ir iepriekš esoša aknu disfunkcija, ieskaitot hronisku aktīvu hepatītu, ir palielināts aknu funkciju patoloģiju biežums kombinētas antiretrovīrusu terapijas laikā, un tie ir jānovēro atbilstoši parastajai praksei. Ja šādiem pacientiem rodas pazīmes, kas liecina par aknu slimības pastiprināšanos, jāapsver terapijas pārtraukšana vai izbeigšana.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Nav ieteicams vienlaikus lietot Aģenerase ar ritonavīru un flutikazonu vai citus glikokortikoidus, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais guvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku, ieskaitot Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (skatīt apakšpunktu 4.5).

HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lovastatīna un simvastatīna metabolisms ir lielā mērā atkarīgs no CYP3A4, tādējādi vienlaicīga Aģenerase un simvastatīna vai lovastatīna lietošana netiek ieteikta palielināta miopātijas (ieskaitot rābdomiolīzi) riska dēļ. Piesardzība jāievēro, arī lietojot Aģenerase vienlaicīgi ar atorvastatīnu, kuru mazākā mērā metabolizē CYP3A4. Šādā situācijā jāapsver atorvastatīna devas samazināšana. Ja ir indicēta terapija ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Dažiem medikamentiem, kas var izraisīt smagas vai dzīvībai bīstamas blakusparādības, piem., karbamazepīnam, fenobarbitālam, fenitoīnam, tricikliskiem antidepresantiem un varfarīnam (jānovēro INR), ir jāveic koncentrācijas monitorēšana, ar kuras palīdzību var samazināt varbūtējo risku drošībai vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

Nav ieteicams lietot Aģenerase vienlaikus ar halofantrīnu vai lidokaīnu (lietojot sistēmiski) (skatīt apakšpunktu 4.5).

Piesardzīgi jālieto antikonvulsantus (karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu). Lietojot vienlaikus šos medikamentus, Aģenerase efektivitāte pacientiem var mazināties, jo pazeminās amprenavīra koncentrācija plazmā (skatīt apakšpunktu 4.5).

Ieteicams monitorēt imūnsupresijas līdzekļu (ciklosporīns, takrolimus, rapamicīns) terapeitisko koncentrāciju plazmā, ja tos lieto vienlaicīgi ar Aģenerase (skatīt apakšpunktu 4.5).

Agenerase ieteicams lietot piesardzīgi kopā ar PDE5 inhibitoriem (piem. sildenafilu un vardenafilu) (skatīt apakšpunktu 4.5).

Agenerase ieteicams lietot piesardzīgi kopā ar delaviridīnu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Ieteicams samazināt rifabutīna devu vismaz par 50%, ja to lieto kopā ar Agenerase. Ja vienlaikus tiek lietots arī rītonavīrs, var būt nepieciešama tālāka devas samazināšana (skatīt apakšpunktu 4.5).

Iespējamās metaboliskās mijiedarbības dēļ ar amprenavīru var tikt izmainīta hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte, bet nav pietiekami daudz informācijas, lai paredzētu mijiedarbības veidu. Tādēļ sievietēm, kurām iespējama grūtniecība, iesaka izmantot piemērotas alternatīvas kontracepcijas metodes (skatīt apakšpunktu 4.5).

Amprenavīra un metadona vienlaicīga lietošana izraisa metadona koncentrāciju samazināšanos. Tādēļ, nozīmējot metadonu kopā ar amprenavīru, pacienti ir jānovēro, lai novērstu opiātu abstinences sindroma rašanos, īpaši ja tiek nozīmētas arī mazas rītonavīra devas. Pašlaik nav izstrādātas rekomendācijas amprenavīra devu pielāgošanai, lietojot to kopā ar metadonu.

Agenerase kapsulas satur E vitamīnu (109 SV/150 mg kapsulā), tādēļ nav ieteicams vēl papildus lietot E vitamīnu.

Agenerase kapsulas satur arī sorbitolu (E420). Pacientiem ar retiem pārmantotiem fruktozes tolerances traucējumiem šo medikamentu nevajadzētu lietot.

Bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem, ir kontrindicēta Agenerase perorālā šķīduma lietošana, bet atsevišķām citām pacientu grupām, lietojot šķīdumu, ir jāievēro piesardzība, jo tajā ir augsta propilēnglikola koncentrācija, kas var radīt iespējamu toksisku iedarbību. Pilnīga informācija par Agenerase perorālā šķīduma lietošanu ir atrodama šī medikamenta Zāļu aprakstā.

Izsitumi/ādas reakcijas

Lielākā daļa pacientu, kuriem parādās viegli vai vidēji izteikti izsitumi, terapiju ar Agenerase var turpināt. Piemērotu antihistamīna preparātu (piem. cetirizīna hidrohlorīda) lietošana var mazināt niezi un paātrināt izsitumu izzušanu. Agenerase lietošana pavisam jāpārtrauc, ja izsitumiem pievienojas sistēmiskas iedarbības simptomātika, alerģiska simptomātika vai gļotādu iesaistīšanās (skatīt apakšpunktu 4.8).

Hiperglikēmija

Pacientiem, kuri lieto antiretrovīrusu terapiju, tai skaitā proteāžu inhibitorus, ir ziņots par cukura diabēta attīstību, hiperglikēmiju vai iepriekš eksistējoša diabēta paasinājumiem. Atsevišķos gadījumos hiperglikēmija bija smaga, dažos gadījumos tā bija saistīta arī ar ketoacidozi. Daudziem pacientiem bija blakus slimības, dažu blakus slimību ārstēšanai bija nepieciešami medikamenti, kas ir bijuši saistīti ar cukura diabēta vai hiperglikēmijas attīstību. Nepieciešams pārbaudīt glikozes līmeni asinīs pirms Agenerase lietošanas uzsākšanas un periodiski terapijas laikā.

Lipodistrofija

Kombinēta antiretrovīrusu terapija ir bijusi saistīta ar ķermeņa tauku pārsadali (lipodistrofiju) HIV pacientiem. Šī efekta ilgtermiņa sekas pašlaik nav zināmas. Zināšanas par šīs parādības mehānismu nav pilnīgas. Pastāv hipotēze, ka ir saistība starp viscerālu lipomatozi un proteāžu inhibitoriem un lipoatrofiju un nukleozīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitoriem. Augstāks lipodistrofijas risks ir saistīts ar individuāliem faktoriem, piemēram, lielāku vecumu, un ar zālēm saistītiem faktoriem, piemēram, ilgāku antiretrovīrusu terapiju un ar to saistītiem metabolisma traucējumiem. Klīniskajā izmeklēšanā jāiekļauj tauku pārsadales fizisko pazīmju izvērtēšana.

Paaugstināts lipīdu līmenis

Amprenavira terapijas rezultātā ir novērota triglicerīdu un holesterīna koncentrācijas paaugstināšanās. Nepieciešams pārbaudīt triglicerīdu un holesterīna līmeni pirms Agenerase lietošanas uzsākšanas un periodiski terapijas laikā (skatīt apakšpunktu 4.8).

Lipīdu maiņas traucējumi jāārstē klīniski piemērotā veidā.

Hemofilija

Hemofilijas A un B pacientiem, kuri terapijā saņēmuši proteāžu inhibitorus, ir ziņots par pastiprinātu asiņošanu, tai skaitā par spontānām ādas hematomām un hemartrozēm. Dažiem pacientiem papildus ievadīja VIII faktoru. Vairāk nekā pusē šo gadījumu terapija ar proteāžu inhibitoriem tika turpināta vai atsākta pēc pārtraukšanas. Kaut gan nav noskaidrots darbības mehānisms, pastāv cēloniskas sakarības varbūtība. Tādēļ hemofilijas pacienti ir jābrīdina par to, ka pastāv palielināts asiņošanas risks.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis carinii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ir veikti mijiedarbības pētījumi ar amprenaviru kā vienīgo proteāzes inhibitoru. Vienlaicīgi lietojot amprenaviru un ritonaviru, ritonavira metaboliskais zāļu mijiedarbības profils var būt noteicošais, jo ritonavirs ir spēcīgāks CYP3A4 inhibitors. Ritonavirs arī inhibē CYP2D6 un inducē CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 un glikuronoziltransferāzi. Tādēļ pirms terapijas uzsākšanas ar Agenerase un ritonaviru jāiepazīstas ar ritonavira zāļu aprakstu.

Amprenavira un ritonavira primārais metabolisms notiek aknās, izmantojot CYP3A4. Tādēļ medikamenti, kas izmaina CYP3A4 aktivitāti vai kuru metabolisms notiek tajā pašā ceļā, var izmainīt amprenavira farmakokinētiku. Tāpat arī amprenavirs un ritonavirs var ietekmēt to medikamentu farmakokinētiku, kuru metabolisms notiek tādā pašā ceļā.

Kontrindicētās kombinācijas (skatīt apakšpunktu 4.3)

CYP3A4 substrāti ar šauru terapeitisko indeksu

Agenerase nedrīkst lietot kopā ar medikamentiem ar šauru terapeitiskās darbības platumu, kas ir satur aktīvās vielas, kas ir citohroma P4503A4 (CYP3A4 substrāti). Vienlaicīga šo medikamentu lietošana var izraisīt šo aktīvo vielu metabolisma savstarpēju konkurējošu inhibīciju, tādējādi paaugstinot to līmeni plazmā un novedot pie smagām un/vai dzīvībai bīstamām blakusparādībām, kā sirds ritma traucējumi (piem. amiodarons, astemizols, bepridils, cisaprids, pimoizīds, hinidīns, terfenadīns), vai perifēras asinsvadu spazmas vai išēmija (piem. ergotamīns, dihidroergotamīns).

CYP2D6 substrāti ar šauru terapeitisko indeksu

Agenerase kombinācijā ar ritonaviru nedrīkst ordinēt vienlaikus ar medikamentiem, kas satur aktīvās vielas, kuru metabolisms ir lielā mērā atkarīgs no CYP2D6, un kuru koncentrācijas paaugstināšanās plazmā ir saistīta ar smagām un/vai dzīvībai bīstamām blakusparādībām. Pie šādām aktīvajām vielām pieder flekainīds un propafenons.

Rifampicīns

Rifampicīns ir spēcīgs CYP3A4 inducētājs un ir parādījis spēju samazināt amprenavira plazmas AUC par aptuveni 82%, kas var izraisīt viroloģisku neveiksmi un rezistences attīstību. Gadījumos, kad koncentrācijas samazināšanos tika mēģināts pārvarēt, palielinot citu proteāžu inhibitoru un ritonavira devas, bieži tika novērotas aknu reakcijas. Rifampicīna vienlaicīga lietošana kopā ar Agenerase un mazām ritonavira devām ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Asinszāle (*Hypericum perforatum*)

Vienlaicīga augu preparāta asinszāles (*Hypericum perforatum*) lietošana var samazināt amprenavira līmeni serumā. Tas saistīts ar to, ka asinszāle inducē medikamentu metabolizējošos enzīmus. Tādējādi asinszāli saturošus preparātus nedrīkst kombinēt ar Agenerase. Ja pacients jau lieto asinszāli, jānosaka amprenavira un, ja iespējams, vīrusu līmeņi un jāpārtrauc asinszāles lietošana. Pārtraucot lietot asinszāli, amprenavira līmenis var paaugstināties. Var būt nepieciešams pielāgot amprenavira devu. Inducējošais efekts var turpināties vismaz 2 nedēļas pēc asinszāles terapijas pārtraukšanas.

- Citas kombinācijas

Pieaugušajiem ir novērota šāda mijiedarbība:

Antiretrovīrusu līdzekļi

- ***Proteāžu inhibitori (PI)***

Indinavirs: lietojot kopā ar amprenviru, indinavira AUC, C_{min} un C_{max} samazinājās attiecīgi par 38%, 27% un 22%. Nav zināma šī atklājuma klīniskā nozīme. Amprenavira AUC, C_{min} un C_{max} palielinājās attiecīgi par 33%, 25% un 18%. Izmantojot indinavira un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Sakvinavirs: lietojot kopā ar amprenviru, sakvinavira AUC, C_{min} un C_{max} attiecīgi samazinājās par 19% un 48% un palielinājās par 21%. Nav zināma šī atklājuma klīniskā nozīme. Amprenavira AUC, C_{min} un C_{max} samazinājās attiecīgi par 32%, 14% un 37%. Izmantojot sakvinavira un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama..

Nelfinavirs: lietojot kopā ar amprenviru, nelfinavira AUC, C_{min} un C_{max} palielinājās attiecīgi par 15%, 14% un 12%. Amprenavira C_{max} samazinājās par 14%, bet AUC un C_{min} palielinājās attiecīgi par 9% un 189%. Izmantojot nelfinavira un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt arī sadaļu par efavirenza lietošanu).

Ritonavirs: lietojot ritonaviru (100 mg divas reizes dienā) vienlaicīgi ar amprenvira kapsulām (600 mg divas reizes dienā), amprenavira AUC un C_{min} palielinājās attiecīgi par 64% un 508%, bet C_{max} samazinājās par 30%, salīdzinot ar rādītājiem, kas iegūti pēc 1200 mg amprenavira kapsulu lietošanas divas reizes dienā. Klīniskajos pētījumos ir izmantota amprenavira deva 600 mg divas reizes dienā un ritonavira deva 100 mg divas reizes dienā, apstiprinot šīs dozēšanas shēmas efektivitāti un drošību.

Lopinavirs/ ritonavirs (Kaletra): atklātā farmakokinētiskā pētījumā, nelietojot tukšā dūšā, lopinavira AUC, C_{max} un C_{min} samazinājās attiecīgi par 38%, 28% un 52%, lietojot amprenviru (750 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar Kaletra (400 mg lopinavira+ 100 mg ritonavira divas reizes dienā). Tajā pašā pētījumā amprenavira AUC, C_{max} un C_{min} palielinājās attiecīgi par 72%, 12% un 483%, salīdzinot ar šiem rādītājiem pēc parasto amprenavira devu (1200 mg divas reizes dienā) lietošanas.

Amprenavira plazmas C_{min} lielums, kas sasniegts, lietojot amprenaviru (600 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar Kaletra (400 mg lopinavira+ 100 mg ritonavira divas reizes dienā), ir aptuveni par 40-50% zemāks, nekā lietojot amprenaviru (600 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar 100 mg ritonavira divas reizes dienā. Papildus ritonavira pievienošana amprenavira plus Kaletra shēmai paaugstina lopinavira C_{min} lielumu, bet nepaaugstina amprenavira C_{min} lielumu. Nav iespējams sniegt dozēšanas rekomendācijas amprenavira un Kaletra vienlaicīgai lietošanai, bet tiek ieteikta rūpīga novērošana, jo nav zināma šīs kombinācijas drošība un efektivitāte.

- ***Nukleozīdu analoģu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitori (NRTI)***

Zidovudīns: lietojot kopā ar amprenviru, zidovudīna AUC un C_{max} palielinājās attiecīgi par 31% un 40%. Amprenavira AUC un C_{max} nemainījās. Izmantojot zidovudīna un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lamivudīns: lietojot kopā lamivudīnu ar amprenviru, to AUC un C_{max} nemainījās. Izmantojot lamivudīna un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Abakavirs: lietojot kopā ar amprenviru, abakavira AUC, C_{min} un C_{max} nemainījās. Amprenavira AUC, C_{min} un C_{max} palielinājās attiecīgi par 29%, 27% un 47%. Izmantojot abakavira un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Didanozīns: nav veikti farmakokinētiskie pētījumi par Agenerase un didanozīna kombinētu lietošanu, tomēr, tā kā didanozīns satur antacīdu komponentu, iesaka ievadīt abus medikamentus ar vismaz vienas stundas starplaiku (skatīt sadaļu Antacīdi).

- ***Ne-nukleozīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)***

Efavirens: ir novērots, ka efavirens pieaugušiem pacientiem samazina amprenavira C_{max} , AUC un $C_{min,ss}$ par apmēram 40%. Ja amprenaviru kombinē ar ritonaviru, efavirensa ietekmi kompensē ritonavira pastiprinošais farmakokinētiskais efekts. Tādējādi, lietojot efavirensu kombinācijā ar amprenviru (600 mg divreiz dienā) un ritonaviru (100 mg divreiz dienā), devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietojo ar efavirensu kombinācijā ar amprenviru un nelfinaviru, nevienam no šiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Neiesaka izmantot efavirensa kombināciju ar amprenviru un sakvinaviru, jo samazināsies abu proteāžu inhibitoru koncentrācija.

Nevar ieteikt dozēšanas shēmu amprenavira lietošanai kopā ar citiem proteāžu inhibitoriem un efavirensu bērniem un pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem. Pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem no šādu kombināciju lietošanas ir jāizvairās.

Nevirapīns: nevirapīna ietekme uz citiem proteāžu inhibitoriem un pieejamie ierobežotie dati norāda, ka nevirapīns var samazināt amprenavira koncentrāciju serumā.

Delavirdīns: lietojot kopā ar amprenviru, delavirdīna AUC, C_{max} un C_{min} samazinājās attiecīgi par 61%, 47% un 88%. Amprenavira AUC, C_{max} un C_{min} palielinājās attiecīgi par 130%, 40% un 125%. Nevar ieteikt dozēšanas shēmu amprenavira lietošanai kopā ar delavirdīnu. Ja šie medikamenti tiek lietoti vienlaicīgi, ieteicama piesardzība, jo samazināto un potenciāli sub-terapeitisko plazmas koncentrāciju dēļ delavirdīns var būt mazāk efektīvs.

Nav iespējams sniegt dozēšanas rekomendācijas vienlaicīgai amprenavira un zemu ritonavira devu lietošanai kopā ar delavirdīnu. Ja šie medikamenti tiek lietoti vienlaikus, tiek ieteikta piesardzība un ir jāveic rūpīga klīniska un virusoloģiska novērošana, jo ir grūti paredzēt amprenavira un ritonavira kombinācijas ietekmi uz delavirdīnu.

Antibiotikas/ pretsēnu līdzekļi

Rifabutinā: vienlaicīga amprenavira un rifabutinā lietošana izraisīja rifabutinā AUC palielināšanos par 193% un rifabutinā izraisīto blakusparādību pieaugumu. Rifabutinā plazmas koncentrācijas pieaugumu, iespējams, izraisa tas, ka amprenavirs inhibē rifabutinā CYP3A4 mediēto metabolismu. Ja klīnisku indikāciju dēļ ir nepieciešams vienlaikus ievadīt rifabutīnu un Agenerase, iesaka samazināt rifabutinā devu vismaz uz pusi, kaut gan klīniski dati nav pieejami. Vienlaicīgi lietojot ritonavīru, var rasties lielāks rifabutinā koncentrācijas pieaugums.

Klaritromicīns: ievadot kopā ar amprenavīru, neizmainījās klaritromicīna C_{min} un AUC, bet C_{max} pazeminājās par 10%. Amprenavira AUC, C_{min} un C_{max} palielinājās attiecīgi par 18%, 39% un 15%. Izmantojot klaritromicīna un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Vienlaicīgi lietojot ritonavīru, var rasties klaritromicīna koncentrācijas pieaugums.

Eritromicīns: nav veikti farmakokinētiskie pētījumi par Agenerase un eritromicīna kombinēto terapiju, tomēr, lietojot vienlaicīgi, iespējama abu medikamentu plazmas līmeņa palielināšanās.

Ketokonazols / Itrakonazols: ievadot kopā ar amprenavīru vienu pašu, ketokonazola AUC un C_{max} paaugstinājās par attiecīgi 44% un 19%. Amprenavira AUC un C_{max} attiecīgi palielinājās par 31% un pazeminājās par 16%. Ir sagaidāms, ka itrakonazola koncentrācija palielināsies līdzīgi kā ketokonazolam. Izmantojot ketokonazola vai itrakonazola un amprenavira kombināciju, nevienam no medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Vienlaikus lietojot fosamprenavīru 700 mg un ritonavīru 100 mg divas reizes dienā ar ketokonazolu 200 mg vienu reizi dienā, ketokonazola C_{max} plazmā pieauga par 25 % un AUC(0- τ) pieauga līdz līmenim, kas 2,69 reizes pārsniedza to, kas tika novērots, lietojot ketokonazolu 200 mg vienu reizi dienā bez fosamprenavira un ritonavira. Amprenavira C_{max} , AUC and C_{min} nemainījās. Nav ieteicams lietot lielas (>200 mg/dienā) ketokonazola vai itrakonazola devas, ja tos lieto kopā ar Agenerase un ritonavīru.

Citi iespējamie mijiedarbības veidi

Citi zemāk norādītie, medikamenti, tai skaitā CYP3A4 substrāti, inhibitori un induktori, var mijiedarboties ar Agenerase. Iespējamās mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma un nav izpētīta. Ja šos medikamentus ievada kombinācijā ar Agenerase, jānovēro, vai pacientam neparādās ar šiem medikamentiem saistītu toksisku reakciju pazīmes.

Antacīdi: balstoties uz datiem par citiem proteāžu inhibitoriem, neiesaka lietot antacīdus vienlaicīgi ar Agenerase, jo tas var pavājināt Agenerase uzsūkšanos. Iesaka ievērot vismaz stundas starplaiku starp Agenerase un antacīdu lietošanu.

Aktīvās vielas ar pretkrampju darbību: lietojot amprenavīru vienlaicīgi ar aktīvajām vielām, kam piemīt pretkrampju darbība, pazīstamām kā enzīmu inducētāji (fenitoīns, fenobarbitāls, karbamazepīns), var samazināties amprenavira koncentrācija plazmā. Šādas kombinācijas jālieto piesardzīgi, ieteicama terapeitiskās koncentrācijas monitorēšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Kalcija kanālu blokatori: amprenavirs var palielināt kalcija kanālu blokatoru amlodipīna, diltiazema, felodipīna, isradipīna, nikardipīna, nifedipīna, nimodipīna, nisoldipīna un verapamila koncentrāciju plazmā, kas, iespējams, var pastiprināt šo medikamentu aktivitāti un toksicitāti.

Medikamenti erektilās disfunkcijas terapijai: kā izriet no datiem par citiem proteāžu inhibitoriem, jābūt piesardzīgiem, izrakstot PDE5 inhibitorus (piem. sildenafilu un vardenafilu) pacientiem, kuri saņem Agenerase. Vienlaicīga lietošana ar Agenerase var ievērojami paaugstināt PDE5 inhibitoru plazmas koncentrāciju un ar to saistītas blakusparādības, ieskaitot hipotensiju, redzes izmaiņas un priapismu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Flutikazona propionāts (mijiedarbība ar ritonaviru): klīniskā pētījumā ritonavira 100 mg kapsulas divreiz dienā ordinēja kopā ar 50 µg intranazāli flutikazona propionātu (4 reizes dienā) 7 dienas veseliem indivīdiem, un flutikazona propionāta līmenis plazmā nozīmīgi palielinājās, bet endogēnā kortizola līmenis pazeminājās apmēram par 86% (90% ticamības intervāls 82-89%). Lielāku ietekmi var sagaidīt, ja flutikazona propionātu inhalē. Ziņots par sistēmiskiem kortikosteroīdu efektiem, tostarp Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu pacientiem, kas saņēma ritonaviru un inhalēja vai intranazāli lietoja flutikazona propionātu; to var novērot arī ar citiem kortikosteroīdiem, kas tiek metabolizēti ar P450 3A, piemēram, budezonīdu. Tādējādi, vienlaikus lietot Agenerase ar ritonaviru un šos glikokortikosteroīdus nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais guvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku (skatīt apakšpunktu 4.4). Jādomā par glikokortikosteroīda devas mazināšanu un jāvēro, vai neparādās lokāli vai sistēmiski efekti, vai jāpāriet uz glikokortikosteroīdu, kurš nav CYP3A4 substrāts (piemēram, beklometazons). Bez tam, atceļot glikokortikosteroīdus, devas samazināšanu būtu jāveic progresējoši ilgākā periodā. Flutikazona lielas sistēmiskās iedarbības efekts uz ritonavira koncentrāciju plazmā pagaidām nav zināms.

HMG-CoA reduktāzes inhibitori: HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, piemēram, lovastatīna un simvastatīna metabolisms ir lielā mērā atkarīgs no CYP3A4, tādēļ, lietojot tos vienlaicīgi ar Agenerase, ir sagaidāma to plazmas koncentrācijas ievērojama paaugstināšanās. Agenerase un HMG-CoA reduktāzes inhibitoru kombinēta lietošana netiek ieteikta, jo paaugstināta HMG-CoA reduktāzes inhibitoru koncentrācija var izraisīt miopātiju, ieskaitot rhabdmiolīzi.

Atorvastatīna metabolisms ir mazākā mērā atkarīgs no CYP3A4. Lietojot kopā ar Agenerase, jāievada zemākā iespējamā atorvastatīna deva. Pravastatīna un fluvastatīna metabolisms nav atkarīgs no CYP3A4, mijiedarbība ar proteāžu inhibitoriem nav gaidāma. Ja ir indicēta terapija ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu.

Imūnsupresijas līdzekļi: ieteicama imūnsupresijas līdzekļu terapeitiskās koncentrācijas līmeņa bieža monitorēšana, kamēr līmenis ir stabilizējies, jo ciklosporīna, rapamicīna un takrolimus koncentrācijas plazmā var pieaugt, ja tos lieto vienlaicīgi ar amprenaviru (skatīt apakšpunktu 4.4).

Midazolāms: midazolāms tiek plaši metabolizēts ar CYP3A4 palīdzību. Lietošana kopā ar Agenerase ar vai bez ritonavira var stipri paaugstināt šī benzodiazepīna koncentrāciju. Nav notikuši zāļu mijiedarbības pētījumi par Agenerase lietošanu kopā ar benzodiazepīniem. Saskaņā ar datiem par citiem CYP3A4 inhibitoriem sagaidāms, ka midazolāma koncentrācija plazmā būs būtiski augstāka gadījumos, kad midazolāms tiek lietots perorāli. Tāpēc Agenerase nevajadzētu lietot kopā ar perorālo midazolāmu (skatīt apakšpunktu 4.3), bet piesardzība jāievēro, lietojot Agenerase kopā ar parenterālo midazolāmu. Dati par parenterālā midazolāma vienlaikus lietošanu ar citiem proteāžu inhibitoriem liecina, ka midazolāma koncentrācija plazmā varētu palielināties 3-4 reizes. Ja Agenerase ar vai bez ritonavira lieto kopā ar parenterālo midazolāmu, tas ir jāveic intensīvās terapijas nodaļā vai tai līdzīgos apstākļos, kur iespējams nodrošināt rūpīgu klīnisko novērošanu un atbilstošu medicīnisko terapiju gadījumā, ja rodas elpošanas nomākums un/vai ilgstoša sedācija. Ir jāapsver midazolāma devas pielāgošana, īpaši, ja tiek ievadīta vairāk nekā viena atsevišķa midazolāma deva.

Metadons un opiātu atvasinājumi: metadona un amprenavira vienlaicīga lietošana izraisīja metadona aktīvā enantiomēra (R-enantiomēra) C_{max} un AUC samazināšanos attiecīgi par 25% un 13%, bet metadona neaktīvā enantiomēra (S-enantiomēra) C_{max} , AUC un C_{min} samazinājās attiecīgi par 48%, 40% un 23%. Ordinējot metadonu kopā ar amprenaviru, pacienti ir jānovēro, lai novērstu opiātu abstinences sindroma rašanos, īpaši ja tiek nozīmētas arī mazas ritonavira devas. Salīdzinot ar neharmonizētu vēsturisku kontrolgrupu, amprenavira un metadona vienlaicīga lietošana samazināja seruma amprenavira AUC, C_{max} un C_{min} attiecīgi par 30%, 27% un 25%. Pašlaik nav iespējams sniegt rekomendācijas par amprenavira devas pielāgošanu, lietojot amprenaviru kopā ar metadonu, sakarā ar neharmonizētu vēsturisku kontrolgrupu datiem raksturīgo zemo ticamību.

Perorālie antikoagulanti: ieteicama pastiprināta International Normalised Ratio monitorēšana, ja Agenerase lieto kopā ar varfarīnu vai citiem perorālajiem antikoagulantiem, jo var samazināties vai pieaugt to antitrombotiskā darbība (skatīt apakšpunktu 4.4).

Steroīdi: estrogēni un progestīni var mijiedarboties ar amprenavīru. Tomēr pašreiz pieejamā informācija nav pietiekama, lai noteiktu mijiedarbības veidu. Vienlaicīga 0,035 mg etinilestradiola plus 1,0 mg noretindrona lietošana izraisīja amprenavīra AUC un C_{min} samazināšanos attiecīgi par 22% un 20%, C_{max} paliekot neizmainītam. Etinilestradiola C_{min} palielinājās par 32%, bet noretindrona AUC un C_{min} palielinājās attiecīgi par 18% un 45%. Sievietēm, kurām iespējama grūtniecības iestāšanās, tiek rekomendēts izmantot alternatīvas kontracepcijas metodes. Vienlaicīgi lietojot ritonavīru, nav iespējams paredzēt ietekmi uz hormonālo kontracepcijas līdzekļu koncentrācijām, tādēļ arī tiek rekomendēts izmantot alternatīvas kontracepcijas metodes.

Tricikliskie antidepresanti: ieteicama rūpīga triciklisko antidepresantu terapeitiskās darbības un blakusparādību monitorēšana, ja tie (piem. dezipramīns un nortriptilīns) tiek lietoti vienlaicīgi ar Agenerase (skatīt apakšpunktu 4.4).

Paroksetīns: lietojot paroksetīnu vienlaikus ar amprenavīru un ritonavīru, paroksetīna koncentrācija plazmā var būtiski samazināties. Šīs mijiedarbības mehānisms nav zināms. Balstoties uz vēsturisku salīdzinājumu, paroksetīns nemainīja amprenavīra farmakokinētiskos parametrus. Tādēļ, lietojot paroksetīnu kopā ar Agenerase un ritonavīru, ieteicams veikt paroksetīna devas titrēšanu, balstoties uz atbildes reakcijas pret antidepresantu klīnisku novērtējumu. Turklāt pacientiem, kuri lieto stablu paroksetīna devu un sāk ārstēšanu ar Agenerase un ritonavīru, jākontrolē atbildes reakcija pret antidepresantu.

Citas vielas: amprenavīrs var palielināt citu vielu koncentrāciju plazmā. Pie šīm vielām pieder, piemēram, klozapīns, cimetidīns, dapsons un loratadīns. Dažas vielas (piem. lidokaīnu (lietojot sistēmiski) un halofantrīnu), lietotas vienlaikus ar Agenerase, var izraisīt smagas blakusparādības. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība: nav pietiekamas informācijas par amprenavīra lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem ir parādījuši toksisku ietekmi uz reproduktivitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

Šo medikamentu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja ir rūpīgi izsvērtā attiecība starp iespējamo pozitīvo efektu un iespējamo risku auglim.

Zīdīšana: žurku pienā ir konstatēta ar amprenavīru saistīta viela, taču nav zināms, vai cilvēkiem amprenavīrs izdalās mātes pienā. Reprodukcijas pētījumā ar grūsnām žurkām, kam ievadīja amprenavīru laika posmā no uterīnās implantācijas līdz laktācijai, pierādīja, ka jaundzimušajiem zīdīšanas periodā bija pazemināts svara pieaugums. Ar šo atradni saistītā sistēmiskā amprenavīra ekspozīcija žurku mānītēm bija līdzīga tai, kādu novēro cilvēkiem, ievadot ieteicamās amprenavīra devas. Medikamenta ievadīšana mātei neietekmēja pēcnācēju turpmāko attīstību, ieskaitot fertilitāti un reproduktīvo veselību.

Tādējādi mātēm, kuras saņem Agenerase terapiju, neiesaka zīdīt bērnus. Bez tam HIV inficētām sievietēm iesaka nebarot mazuļus ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt apakšpunktu 4.8).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Agenerase drošība pieaugušajiem un bērniem no vismaz 4 gadu vecuma ir pētīta kontrolētajos klīniskajos pētījumos, kombinējot to ar dažādiem citiem antiretrovīrusu līdzekļiem. Blakusparādības, kas tiek uzskatītas par saistītām ar Agenerase lietošanu, ir gastrointestināli simptomi, izsitumi un orāla/ periorāla parestēzija. Lielākā daļa ar Agenerase lietošanu saistīto blakusparādību bija vieglas vai

vidēji smagas, ar agrīnu parādīšanos un reti ierobežoja terapiju. Daudzu blakņu gadījumos nav skaidrs, vai tās ir saistītas ar Aģenerase, citu vienlaicīgi lietotu HIV medikamentozo terapiju vai pašu slimību.

Bērniem drošības profils ir līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem.

Tālākajā tekstā ir uzskaitītas blakusparādības, sadalot pēc MedDRA ķermeņa sistēmu orgānu klasēm un pēc sastopamības biežuma. Sastopamība tiek definēta kā:

Ļoti bieži	≥ 1 no 10,
Bieži	≥ 1 no 100 un <1 no 10,
Retāk	≥ 1 no 1000 un <1 no 100,
Reti	≥ 1 no 10 000 un <1 no 1000.

Sastopamības kategorijas zemāk uzskaitītajām blakusparādībām ir balstītas uz klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas datiem.

Lielākā daļa zemāk uzskaitīto blakusparādību ir novērotas divos klīniskajos pētījumos (PROAB3001, PROAB3006), kuros piedalījās agrāk PI nesaņēmuši pacienti, kuri lietoja 1200 mg Aģenerase divas reizes dienā. Ir iekļautas blakusparādības (2.-4. pakāpe), par kurām pētnieki ir ziņojuši, ka tās izskaidrojamas ar pētījuma medikamenta lietošanu, un kuras radušās >1% pacientu, kā arī 3.-4. pakāpes laboratoriskās izmaiņas, kas radušās terapijas laikā. Jāpiezīmē, ka nav ņemti vērā fona rādītāji citās grupās.

Metabolisma un barošanās traucējumi

Ļoti bieži:	hiperholesterinēmija
Bieži:	paaugstināts triglicerīdu līmenis, paaugstināts amilāzes līmenis, patoloģiska tauku pārsadale, anoreksija
Retāk:	hiperglikēmija

Paaugstināts triglicerīdu līmenis, paaugstināts amilāzes līmenis un hiperglikēmija (3.-4. pakāpe) galvenokārt tika ziņoti attiecībā uz pacientiem, kuriem jau pētījuma sākumā bija patoloģiski rādītāji. Holesterīna paaugstināšanās atbilda 3.-4. intensitātes pakāpei.

Kombinēta antiretrovīrusu terapija HIV pacientiem ir bijusi saistīta ar ķermeņa tauku pārsadali (lipodistrofiju), ieskaitot perifēro un sejas zemādas tauku zudumu, intraabdominālo un viscerālo tauku daudzuma palielināšanos, krūšu hipertrofiju un tauku uzkrāšanos kakla mugurējā daļā (bifeļa kupris).

Lietojot amprenavīru pētījumā PROAB3001, patoloģiska tauku pārsadale ir novērota reti. No 113 pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši antiretrovīrusu terapiju un vidēji 36 nedēļas ilgi lietoja amprenavīru kombinācijā ar lamivudīnu/ zidovudīnu, ziņoja tikai par vienu patoloģiskas tauku pārsadales ("bifeļa kupris") gadījumu (<1%). Pētījumā PROAB3006 ziņoja par septiņiem gadījumiem (3%) no 245 iepriekš NRTI saņēmušiem pacientiem, kuri pētījumā vidēji 56 nedēļas ilgi saņēma amprenavīru kombinācijā ar citiem NRTI, un 27 gadījumiem (11%) no 241 pacienta, kuri vidēji 56 nedēļas ilgi saņēma indinavīru kombinācijā ar citiem NRTI (p<0,001).

Kombinēta antiretrovīrusu terapija ir bijusi saistīta ar tādām metabolisma patoloģijām kā hipertrigliceridēmiju, hiperholesterinēmiju, insulīna rezistenci, hiperglikēmiju un hiperlaktātēmiju (skatīt apakšpunktu 4.4).

Psihiskie traucējumi

Bieži: garastāvokļa svārstības, depresīvi traucējumi

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži:	galvassāpes
Bieži:	orāla/ periorāla parestēzija, trīce, miega traucējumi

Kuņģa- zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: caureja, slikta dūša, meteorisms, vemšana
Bieži: sāpes vēderā, diskomforta sajūta vēderā, dispepsijas simptomi, šķidra vēdera izeja

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Bieži: paaugstināts transamināžu līmenis
Retāk: hiperbilirubinēmija

Paaugstināti transamināžu līmeņi un hiperbilirubinēmija (3.-4. pakāpe) galvenokārt tika ziņoti attiecībā uz pacientiem, kuriem jau pētījuma sākumā bija patoloģiski rādītāji. Gandrīz visi pacienti, kuriem bija izmainīti aknu funkciju rādītāji, bija inficēti arī ar hepatītu B vai C.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti bieži: izsitumi
Retāk: angioneirotiskā tūska
Reti: Stīvensa- Džonsona sindroms

Izsitumi parasti bija viegli vai vidēji smagi, eritematozi vai makulopapulāri ādas bojājumi, ar niezi vai bez tās, parādījās terapijas otrās nedēļas laikā un, nepārtraucot amprenavīra terapiju, spontāni izzuda divu nedēļu laikā. Izsitumi biežāk radās pacientiem, kuri saņēma amprenavīru kombinācijā ar efavirenzu. Pacientiem, kuri saņēma amprenavīra terapiju, radās arī smagas vai dzīvībai bīstamas ādas reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Lietojot proteāžu inhibitorus, īpaši kombinācijā ar nukleozīdu analogiem, ir ziņots par kreatinīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanos, mialģiju, miozītu un retos gadījumos rabdomiolīzi.

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt apakšpunktu 4.4).

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: nogurums

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

PI agrāk saņēmušiem pacientiem, kuri saņem Agenerase kapsulas 600 mg divas reizes dienā un nelielu ritonavīra devu- 100 mg divas reizes dienā, blakusparādību (2.-4. pakāpes) un 3./4. pakāpes laboratoro izmaiņu veids un sastopamība bija līdzīgi tiem, kas novēroti ar Agenerase vienu pašu, izņemot paaugstinātu triglicerīdu līmeni un paaugstinātu KFK līmeni, kas pacientiem, kuri saņēma Agenerase un nelielu ritonavīra devu, bija ļoti bieži sastopami.

4.9 Pārdozēšana

Ir ierobežots skaits ziņojumu par Agenerase pārdozēšanu. Pārdozēšanas gadījumā jānovēro, vai pacientam rodas toksicitātes pazīmes (skatīt apakšpunktu 4.8) un pēc nepieciešamības jānodrošina standarta balstterapija. Tā kā amprenavīrs lielā mērā saistās ar plazmas olbaltumvielām, nav ticams, ka dialīze varētu palīdzēt samazināt amprenavīra līmeni asinīs.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: proteāžu inhibitori, ATK kods: J05A E05

Darbības mehānisms

Amprenavirs ir konkurējošs HIV-1 proteāzes inhibitors. Amprenavirs saistās pie HIV-1 proteāzes aktīvās vietas un tādējādi novērš vīrusu *gag* un *gag-pol* poliproteīna prekursoru veidošanos, kā rezultātā veidojas nenobriedušas neinfekciozas vīrusu daļiņas. Ar fosamprenavīru novērotā pretvīrusu aktivitāte *in vitro* skaidrojama ar nelielu amprenavīra klātbūtni.

Pretvīrusu darbība *in vitro*

Amprenavīra pretvīrusu aktivitāte *in vitro* tika vērtēta pret HIV-1 IIIB gan akūti, gan hroniski inficētu limfoblastisku šūnu līnijās (MT-4, CEM-CCRF, H9) un perifēro asiņu limfocītos. 50% amprenavīra inhibitorās koncentrācijas (IK50) ir robežās no 0,012 līdz 0,08 µM akūti inficētās šūnās un 0,41 µM hroniski inficētās šūnās (1 µM = 0,50 µg/ml). Saistība starp amprenavīra pretHIV-1 aktivitāti *in vitro* un HIV-1 replikācijas inhibēšanu cilvēkiem nav noskaidrota.

Rezistence

In vitro

Virknē pasāžas eksperimentu *in-vitro* tika izdalīti HIV-1 izolāti ar pazeminātu jutību pret amprenavīru. Samazinātā jutība pret amprenavīru bija saistīta ar vīrusu, kas bija izveidojis I50V vai I84V vai V321+I47V vai I54M mutācijas.

In vivo

a) Ar ART vai PI neārstēti pacienti

(Piezīme: Agenerase nav apstiprināta lietošanai pacientiem, kas nav ārstēti ar ART vai PI).

Amprenavīra/fosamprenavīra izstrādes programmu gaitā ir novērtētas dažādas ārstēšanas shēmas gan ar ritonavīra vienlaicīgu lietošanu, gan bez tās. Veicot viroloģiski nesekmīgu paraugu analīzes šo shēmu ietvaros, tika noteikti četri galvenie rezistences mehānismi: V321+I47V, I50V, I54L/M un I84V. Citas novērotās mutācijas, kas varētu būt saistītas ar rezistenci, bija L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V un I93L.

Ar ART neārstētus pacientus ārstējot ar pašreiz apstiprinātajām fosamprenavīra/ritonavīra devām, tāpat kā citu ar ritonavīru papildinātu PI shēmu gadījumā, minētās mutācijas nebija bieži sastopamas. Pētījumā ESS100732 sešpadsmit no 434 pacientiem, kas iepriekš nebija ārstēti ar ART un saņēma 700 mg fosamprenavīra un 100 mg ritonavīra divreiz dienā, 48. nedēļā tika konstatēts, ka ārstēšana ir viroloģiski nesekmīga, un 14 izolātiem tika veikta genotipa pārbaude. Trijos no 14 izolātiem bija proteāžu rezistences mutācijas. Katrā no šiem trim izolātiem tika konstatēta viena rezistences mutācija: attiecīgi K20K/R, I54I/L un I93I/L.

Veicot genotipa analīzes izolātiem, kas iegūti no 13 bērniem ar viroloģiski nesekmīgu ārstēšanu pētījumā, kurā bija iesaistīti 59 pacienti (14 bērni), kas iepriekš nebija ārstēti ar PI, tika konstatēts, ka rezistences modelis ir līdzīgs kā pieaugušajiem.

b) PI lietojuši pacienti

Amprenavirs

Pētījumos ar PI lietojušiem pacientiem PRO30017 (600 mg amprenavira/100 mg ritonavira divas reizes dienā A un B apakšpētījumā ar attiecīgi 80 un 37 pacientiem), pacientiem ar viroloģisku neveiksmi radās šādas mutācijas: 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 un I93L/M.

Fosamprenavirs

Pētījumos ar PI lietojušiem pacientiem APV30003 un tā pagarinājumā, APV30005 (700 mg fosamprenavira/100 mg ritonavira divas reizes dienā: n=107, pacientiem ar viroloģisku neveiksmi 96 nedēļu laikā radās šādas mutācijas: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73/S, V82A, I84V un L90M.

Pētījumos APV20003 un APV29005, kuros piedalījās bērni, 67 PI lietojuši pacienti tika ārstēti ar fosamprenaviru / ritonaviru, bet no 22 viroloģiski neveiksmīgiem izolātiem, kam noteica genotipu, deviņiem pacientiem tika atklātas terapijas izraisītas proteāzes mutācijas. Mutācijas profili bija līdzīgi tiem, kādi aprakstīti PI lietojušiem pieaugušajiem, kas ārstēti ar fosamprenaviru / ritonaviru.

Uz genotipa rezistences pārbaudi balstītas analīzes

Genotipa interpretēšanas sistēmas var tikt lietotas, lai novērtētu amprenavira/ritonavira vai fosamprenavira/ritonavira aktivitāti pacientiem ar PI rezistentiem izolātiem. Pašlaik lietojamais (2006. gada jūlijs) ANRS AC-11 algoritms fosamprenaviram/ritonaviram definē rezistenci ar mutāciju V32I+I47A/V vai I50V klātbūtni, vai vismaz četras no šīm mutācijām: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V un L90M, un saistīts ar palielinātu fenotipisku rezistenci pret fosamprenaviru kopā ar ritonaviru, kā arī samazinātu viroloģiskas atbildreakcijas (rezistences) iespējamību. Secinājumi par īpašu mutāciju vai mutāciju modeļa saistību ir jautājums, kas var mainīties pēc papildus datu iegūšanas, un ieteicams vienmēr izmantot esošās interpretācijas sistēmas, lai analizētu rezistences testa rezultātus.

Uz fenotipiskās rezistences pārbaudi balstītas analīzes

Amprenavira / ritonavira vai fosamprenavira / ritonavira aktivitātes vērtēšanai pacientiem, no kuriem izolēti pret PI rezistenti vīrusi, kopā ar datiem par genotipu var izmantot klīniski aprobētas fenotipa interpretācijas sistēmas. Rezistencei noteicošo diagnostikas līdzekļu firmas FPV/RTV gadījumā izstrādājušas klīniski fenotipiskās robežvērtības, ko var izmantot rezistences pārbaudes rezultātu interpretēšanai.

Krusteniskā rezistence

HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret amprenaviru tika izvēlēti *in vitro* sērijveida pasāžas eksperimentos. Samazināta jutība pret amprenaviru tika saistīta ar vīrusu, kam bija izveidojušās I50V vai I84V, vai V32I+I47V, vai I54M mutācijas. Katrs no šiem četriem ģenētiskiem modeļiem, kas saistīts ar samazinātu jutību pret amprenaviru, rada zināmu krustenisku rezistenci pret ritonaviru, bet jutība pret indinaviru, nelfinaviru un sakvinaviru parasti saglabājas. Pašlaik ir dati par krustenisko rezistenci starp amprenaviru un citiem proteāzes inhibitoriem visos 4 fosamprenavira rezistences ceļos, gan tad, ja ir tikai viena mutācija, gan kombinācijā ar citām mutācijām. Balstoties uz datiem par divdesmit pieciem pacientiem, kas nebija saņēmuši pretretrovīrusu terapiju un kam bija neveiksmīga ārstēšana ar fosamprenaviru saturošu shēmu (vienam no viņiem pētījuma sākumā bija pret lopinaviru un sakvinaviru, citam – pret tipranaviru rezistents vīruss), ar amprenaviru saistīti rezistences attīstīšanās ceļi rada ierobežotu krustenisku rezistenci pret atazanaviru/ritonaviru (trīs no 25 izolātiem), darunaviru/ritonaviru (četri no 25 izolātiem), indinaviru/ritonaviru (trīs no 25 izolātiem), lopinaviru/ritonaviru (trīs no 24 izolātiem), sakvinaviru (trīs no 24 izolātiem) un tipranaviru/ritonaviru (četri no 24 izolātiem). Turpretī amprenavirs saglabā aktivitāti pret dažiem izolātiem ar rezistenci pret

citiem PI, un saglabātā aktivitāte varētu būt atkarīga no proteāzes rezistences mutāciju daudzuma un veida izolātos.

Galveno PI rezistences mutāciju klātbūtne ievērojami pieaug, ja neefektīvo PI terapiju turpina. Lai izvairītos no multiplu mutāciju veidošanās, kas varētu padarīt neefektīvu vēlāko terapiju, iesaka agrīni pārtraukt neefektīvo terapijas shēmu.

Iespēja, ka attīstīsies krusteniskā rezistence starp amprenavīru un reversās transkriptāzes inhibitoriem, ir niecīga, jo enzīmu mērķi atšķiras.

Agenerase neiesaka izmantot monoterapijā sakarā ar straujo rezistentā vīrusa rašanos.

Klīniskā pieredze:

PI lietojuši pieaugušie, Agenerase kapsulas kombinācijā ar citu līdzekli

Pierādījumi par Agenerase efektivitāti kombinācijā ar ritonavīru pa 100 mg divas reizes dienā ir pamatoti pētījumā PRO300017. Tas ir nejaušināts atklāts pētījums, kurā PI lietojuši pieaugušie, kam bijusi virusoloģiska neveiksme (vīrusu slodze ≥ 1000 kopijas/ml), lietoja Agenerase (pa 600 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar ritonavīru (pa 100 mg divas reizes dienā) un nukleozīdu analogiem (NRTI) vai standartterapiju (SOC) ar PI, kas kombinēti galvenokārt ar RTV mazā devā.

PRO300017 A apakšpētījumā piedalījās viens simts un sešdesmit trīs (163) pacienti ar vīrusu, kas jutīgs pret Agenerase, vismaz vienu citu PI un vismaz vienu NRTI. Primārā analīzē tika vērtēta APV/r līdzvērtība SOC PI grupai, izmantojot pēc laika standartizētas vīrusu slodzes (HIV-1 RNS) vidējās pārmaiņas, salīdzinot ar vīrusu slodzi pētījuma sākumā, plazmā (AAUCMB) pēc 16 nedēļām, par līdzvērtības robežu noteicot 0,4 log₁₀ kopijas/ml.

Rezultāti 16. nedēļā

	Amprenavirs / ritonavirs (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavirs / RTV (29%) Lopinavirs / RTV (36%) Sakvinavirs / RTV(20%)	Terapijas atšķirība
<i>Raksturojums pētījuma sākumā</i>			
Vidējais HIV-1 RNS daudzums (log ₁₀ kopijas/ml) (intervāls)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Vidējais CD4 (šūnas/ml) (intervāls)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Iepriekš lietoto PI skaits [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Vidējais PI primāro mutāciju skaits ¹	1,0 (intervāls 0-2)	1,0 (intervāls 0-2)	
Iepriekš lietoto NRTI skaits [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
≥ 4			
<i>Galarezultāti</i> ^a			
Vidējais HIV-1 RNS daudzums plazmā AAUCMB (log ₁₀ kopijas/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (–0,250, 0,335) ^c
HIV-1 RNS daudzums plazmā, kas mazāks par 400 kopijām/ml (%)	66	70	6 (–21, 9) ^c

^a Ārstēt paredzēto pacientu grupa: novērotā analīze

^b Vidējā stratificētā starpība

^c 95% ticamības intervāls

¹ Primārās mutācijas noteica IAS ASV sākotnējās analīzes laikā, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Bērni, kas iepriekš saņēmuši masīvu terapiju, ar citu līdzekli, nekombinēts Agenerase

Pierādījumi par nekombinēta Agenerase efektivitāti pamatoti ar diviem nekontrolētiem klīniskiem pētījumiem, kuros piedalījušies 288 ar HIV inficēti bērni vecumā no 2 līdz 18 gadiem, no tiem PI bija lietojuši 152. Pētījumos tika vērtēts Agenerase šķīdums iekšķīgai lietošanai un kapsulas devās pa 15 mg/kg trīs reizes dienā, 20 mg/kg trīs reizes dienā, 20 mg/kg divas reizes dienā un 22,5 mg/kg divas reizes dienā, lai arī vairums pētījuma dalībnieku lietoja līdzekli pa 20 mg/kg divas reizes dienā. Vismaz 13 gadus vecie bērni, kuru ķermeņa masa bija vismaz 50 kg, lietoja 1200 mg Agenerase divas reizes dienā. Vienlaikus lietošanai netika ordinēts ritonavirs mazā devā, un vairums PI lietojušo pētījuma dalībnieku vienlaikus ar Agenerase iepriekš bija saņēmuši vismaz vienu (78%) vai divus (42%) NRTI. Pēc 48 nedēļām aptuveni 25% pētījumā iesaistīto bērnu HIV-1 RNS daudzums plazmā bija < 10 000 kopijas/ml, bet 9% – < 400 kopijas/ml, un vidējās CD4+ šūnu skaita pārmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 26 šūnas/mm³ (n=74).

Balstoties uz šiem datiem, rūpīgi jāapsver sagaidāmais ar citiem līdzekļiem nekombinēta Agenerase lietošanas sniegtais ieguvums, optimizējot terapiju PI lietojušiem bērniem.

Nav datu par Agenerase, kas kombinēts ar citu līdzekli, efektivitāti bērniem.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās: amprenavirs ātri un labi uzsūcas pēc perorālas ievades. Absolūtā biopieejamība nav zināma, jo nav pieejama piemērota intravenoza forma lietošanai cilvēkiem. Aptuveni 90% perorāli ievadītas radioaktīvi iezīmēta amprenavira devas tika atrasts urīnā un fecēs, galvenokārt amprenavira metabolītu formā. Pēc perorālas ievades vidējais laiks (t_{max}), līdz tiek sasniegta amprenavira maksimālā seruma koncentrācija, kapsulām ir 1-2 stundas, bet perorālajam šķīdumam 0,5–1 stunda. Otrais maksimums parādās pēc 10–12 stundām, un tas var liecināt vai nu par kavētu uzsūkšanos, vai arī par enterohepatisko recirkulāciju.

Terapeitiskās devās (1200 mg/divas reizes dienā) amprenavira kapsulām vidējā maksimālā līdzsvara koncentrācija ($C_{max,ss}$) ir 5,36 µg/ml (0,92–9,81) un minimālā līdzsvara koncentrācija ($C_{min,ss}$) ir 0,28 µg/ml (0,12–0,51). Vidējais AUC pēc 12 stundu ievades intervāla ir 18,46 µg.h/ml (3,02–32,95). Ir konstatēts, ka 50 mg un 150 mg kapsulas ir bioekvivalentas. Perorālā šķīduma biopieejamība pie ekvivalentām devām ir mazāka nekā kapsulām, AUC un C_{max} ir zemāki attiecīgi par 14% un 19% (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lietojot ritonaviru (100 mg divas reizes dienā) vienlaicīgi ar amprenviru (600 mg divas reizes dienā), amprenavira AUC un C_{min} palielinājās attiecīgi par 64% un 508%, bet C_{max} samazinājās par 30%, salīdzinot ar rādītājiem, kas iegūti pēc 1200 mg amprenavira lietošanas divas reizes dienā.

Kaut arī ievadot amprenaviru kopā ar ēdienu, AUC pazeminās par 25%, tas neietekmē amprenavira koncentrāciju 12 stundas pēc ievades (C_{12}). Tādēļ, kaut arī ēdiens ietekmē uzsūkšanās apjomu un ātrumu, tas neietekmē caurmēra līdzsvara koncentrāciju ($C_{min,ss}$).

Izkliede: šķīstamais sadales tilpums ir apmēram 430 litri (6 l/kg, pieņemot, ka ķermeņa masa ir 70 kg), kas norāda uz lielu izklijes tilpumu, amprenaviram brīvi penetrējot audos arī ārpus sistēmiskās cirkulācijas. Amprenavira koncentrācija cerebrospinālajā šķīdumā ir mazāka par 1% no koncentrācijas plazmā.

In vitro pētījumos amprenavira saistīšanās ar olbaltumvielām ir apmēram 90%. Amprenavirs galvenokārt saistās ar alfa-1-skābo glikoproteīnu (AAG), bet arī ar albumīnu. Ir novērots, ka antiretrovīrusu terapijas laikā AAG koncentrācija samazinās. Šīs izmaiņas noved pie kopējās aktīvās substances plazmas koncentrācijas pazemināšanās, tomēr brīvā amprenavira – darbīgās vielas – daudzums paliek nemainīgs. Kaut gan absolūtā brīvās aktīvās vielas koncentrācija paliek nemainīga, brīvās aktīvās vielas procentuālās attiecības visā dozēšanas intervāla laikā svārstās, kopējai aktīvās vielas līdzsvara koncentrācijai mainoties no $C_{max,ss}$ līdz $C_{min,ss}$. Tas izraisa kopējās darbīgās vielas šķīstamā sadales tilpuma izmaiņas, bet brīvās darbīgās vielas sadales tilpums paliek nemainīgs.

Klīniski nozīmīgas saistīšanās izmaiņas, kurās piedalās medikamenti, kas primāri saistās ar AAG, parasti nav novērotas. Tādēļ iespēja, ka proteīnu piesaistes izmaiņas dēļ varētu notikt mijiedarbība ar amprenaviru, ir niecīga.

Metabolisms: primārais amprenavira metabolisms notiek aknās, mazāk par 3% neizmainītā veidā izdalās ar urīnu. Primārais metabolisma ceļš ietver citohroma P450 enzīmu CYP3A4. Amprenavirs ir CYP3A4 substrāts un arī tā inhibitors. Tādējādi, kopā ar Agenerase lietojot medikamentus, kas darbojas kā CYP3A4 inhibitori, substrāti vai induktori, jāievēro piesardzība (skatīt apakšpunktu 4.3, 4.4 un 4.5).

Eliminācija: plazmas eliminācijas pusperiods svārstās no 7,1 līdz 10,6 stundām. Amprenavira eliminācijas pusperiods plazmā pagarinās, ja Agenerase kapsulas lieto vienlaicīgi ar ritonaviru. Pēc atkārtotām perorālām amprenavira devām (1200 mg divas reizes dienā) netiek novērota nozīmīga aktīvās vielas uzkrāšanās. Primārais amprenavira eliminācijas ceļš ir saistīts ar aknu metabolismu, mazāk par 3% neizmainītā veidā izdalās ar urīnu. Metabolīti un neizmainītais amprenavirs veido apmēram 14% no ievadītās amprenavira devas urīnā, bet fecēs apmēram 75%.

Īpašas pacientu grupas

Bērni: amprenavira farmakokinētika bērniem (no 4 gadu vecuma) ir līdzīga tai, kādu novēro pieaugušajiem. Līdzīgu ekspozīciju ar amprenaviru kā sasniedz pieaugušajiem, ievadot Agenerase kapsulas pa 1200 mg divas reizes diena, bērniem iespējams sasniegt, ievadot 20 mg/kg divas reizes dienā vai 15 mg/kg trīs reizes dienā. Amprenavirs perorālā šķīduma formā ir par 14% mazāk biopieejams nekā kapsulās, tādēļ Agenerase šķīdumu un Agenerase kapsulas nevar savstarpēji aizvietot attiecībā 1 miligramms : 1 miligramu.

Gados vecāki pacienti: amprenavira farmakokinētika pacientiem pēc 65 gadu vecuma nav pētīta.

Nieru funkciju traucējumi: pacienti ar nieru funkciju traucējumiem nav atsevišķi pētīti. Mazāk par 3% amprenavira tiek izdalīti ar urīnu neizmainītā veidā. Tādējādi nieru funkciju traucējumu ietekmei uz amprenavira elimināciju vajadzētu būt minimālai, tādēļ sākotnēji devas pielāgošanu neuzskata par nepieciešamu. Arī ritonavira renālais klīrenss ir niecīgs, tāpēc nieru funkciju traucējumu ietekmei uz amprenavira un ritonavira elimināciju vajadzētu būt minimālai.

Aknu funkciju traucējumi: pacientiem ar vidējiem un smagiem aknu funkciju traucējumiem amprenavira farmakokinētika ir ievērojami izmainīta. Pacientiem ar vidēji izteiktiem aknu funkciju traucējumiem amprenavira AUC pieaug gandrīz trīskārt, bet pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem - četrkārt. Atbilstoši AUC pieaugumam samazinās arī klīrenss. Tādēļ šai pacientu grupai iesaka samazināt devu (skatīt apakšpunktu 4.2). Šīs dozēšanas shēmas nodrošinās amprenavira līmeni plazmā, kas salīdzināms ar veseliem cilvēkiem sasniegto, lietojot 1200 mg devu divas reizes dienā bez vienlaicīgas ritonavira lietošanas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ilgtermiņa karcinogenitātes pētījumos, lietojot amprenaviru žurkām un pelēm, tēviņiem tika konstatētas labdabīgas hepatocelulāras adenomas pie ekspozīcijas, kas ir 2,0 reizes (pelēm) vai 3,8 reizes (žurkām) lielāka kā cilvēkiem, kuri saņem 1200 mg amprenaviru viena paša divas reizes dienā. Peļu tēviņiem hepatocelulāro izmaiņu perēkli tika konstatēti pie devām, kas vismaz 2,0 reizes pārsniedz terapeitisko ekspozīciju cilvēkiem.

Lielāks hepatocelulārās karcinomas sastopamības biežums tika konstatēts visās peļu tēviņu amprenavira terapijas grupās. Tomēr šis palielinājums nebija statistiski nozīmīgi atšķirīgs kontroles peļu tēviņiem attiecīgos testos. Šajos pētījumos konstatēto hepatocelulāro adenomu un karcinomu rašanās mehānisms nav noskaidrots un novērotā efekta nozīmība cilvēkiem nav skaidra. Tomēr ir pārāk maz pierādījumu par zāļu ietekmi uz cilvēkiem gan klīniskajos pētījumos, gan pēc laišanas tirgū, lai varētu uzskatīt šīs atradnes par klīniski nozīmīgām.

Virknē *in vitro* un *in vivo* ģenētiskās toksicitātes pārbaudē, ieskaitot baktēriju reversās mutācijas (*Ames Test*), peles limfomas, žurku mikrokodola un cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testus, amprenavirs nebija mutagēns vai genotoksisks.

Toksikoloģijas pētījumos ar pieaugušiem dzīvniekiem klīniski nozīmīgās atradnes galvenokārt bija saistītas ar aknu un gastrointestināliem traucējumiem. Par hepatotoksisko iedarbību liecināja aknu enzīmu līmeņa un aknu svara paaugstināšanās un mikroskopiskā aina, ieskaitot hepatocītu nekrozi. Hepatotoksisko iedarbību klīniskajā praksē iespējams izvērtēt un monitorēt, nosakot ALAT, ASAT un sārmainās fosfatāzes aktivitāti. Tomēr pacientiem, kurus novēroja klīniskos pētījumos, netika atklāta nozīmīga hepatotoksicitāte ne Agenerase lietošanas laikā, ne pēc tās.

Amprenavirs neietekmēja auglību. Dzīvnieku pētījumos neatklāja lokāli toksisku vai sensibilizējošu iedarbību, tomēr atklāja viegli kairinošas īpašības attiecībā uz truša aci.

Toksicitātes pētījumos ar jauniem dzīvniekiem, ko novēroja no 4 dienu vecuma, gan kontrolgrupā, gan amprenavira grupā novēroja lielu mortalitāti. Tas liecina par to, ka jauniem dzīvniekiem nav pilnībā

izveidojušies metabolisma ceļi, tādēļ tie nav spējīgi izdalīt amprenaviru un dažas svarīgās medikamenta sastāvdaļas (piem. propilēnglikolu, PEG 400). Tomēr nav iespējams izslēgt ar PEG 400 saistītas anafilaktiskās reakcijas iespējamību. Klīniskos pētījumos pagaidām nav noteikta amprenavira lietošanas drošība un efektivitāte bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem.

Grūsnām peļu, trušu un žurku mātītēm neradās nozīmīga ietekme uz embriofetālo attīstību. Tomēr pie sistēmiskajām koncentrācijām, kas bija ievērojami zemākas (truši) vai nebija ievērojami augstākas (žurkas) nekā sagaidāmas cilvēkam pie terapeitiskām devām, novēroja virkni sīko pazīmju, piem. aizkrūts dziedzeru pagarināšanās, nelielas skeleta variācijas, kas liecina par attīstības aizkavēšanos. Trušiem un žurkām atklāja devas atkarīgu placentas masas pieaugumu, un tas var liecināt par ietekmi uz placentas funkcijām. Tādēļ sievietēm, kurām iespējama grūtniecības iestāšanās un kuras lieto Agenerase, iesaka izmantot drošu kontracepciju (piem. barjermetodes).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas apvalks:

želatīns,
glicerīns,
d-sorbitola (E420) un sorbitāna šķīdums,
titāna dioksīds,
sarkanā apdrukas tinte.

Kapsulas saturs:

d-alfa tokoferola polietilēna glikola 1000 sukcināts (TPGS),
makrogols 400 (PEG 400),
propilēnglikols.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Viena vai divas baltas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelītes, kas katra satur 240 kapsulas.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 20. oktobris
Pārreģistrācijas datums: 2005. gada 17. novembris.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Agenerase 15 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Agenerase šķīdums iekšķīgai lietošanai satur 15 mg/ml amprenavira (*amprenavir*).

Palīgvielas:

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Šķīdums iekšķīgai lietošanai ir dzidrs, bāli dzeltens līdz dzeltens, ar vīnogu, košļājamās gumijas un piparmētru garšu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Agenerase šķīdums iekšķīgai lietošanai kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu preparātiem ir indicēts ar HIV-1 inficētu pieaugušo un bērnu, kuri vecāki par 4 gadiem, ārstēšanai, ja tie iepriekš ir lietojuši proteāžu inhibitorus. Amprenavira izvēli nosaka individuālā vīrusa rezistence un pacienta iepriekšējā terapija (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ar ritonavīru kombinēta Agenerase šķīduma iekšķīgai lietošanai sniegtais ieguvums nav pierādīts ne PI iepriekš nelietojušiem pacientiem, ne PI lietojušiem pacientiem.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapija ir jāuzsāk HIV infekcijas terapijā pieredzējušam ārstam.

Visiem pacientiem ir jāizskaidro tas, cik svarīgi ir pilnībā ievērot norādījumus par dozēšanu.

Agenerase šķīdumu lieto perorāli, to var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Agenerase ir pieejams arī kapsulu veidā. Amprenavira biopieejamība, lietojot to Agenerase šķīduma veidā, ir par 14% zemāka nekā kapsulām; tādēļ Agenerase šķīdumu un Agenerase kapsulas nevar savstarpēji aizvietot attiecībā 1 miligrams pret 1 miligramu (skatīt apakšpunktu 5.2).

Pacientiem jāpārtrauc Agenerase perorālā šķīduma lietošana, tiklīdz tie spēj norīt kapsulas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacientiem no 4 gadu vecuma, kuri nevar norīt Agenerase kapsulas: ieteicamā Agenerase šķīduma deva kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu līdzekļiem ir 17 mg (1,1 ml)/kg trīs reizes dienā, kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 2800 mg (skatīt apakšpunktu 5.1).

Bērniem vēl nav izvērtēta farmakokinētiskā mijiedarbība starp amprenavīru un mazām ritonavīra vai citu proteāžu inhibitoru devām. Bez tam, tā kā nevar tikt sniegtas dozēšanas rekomendācijas attiecībā

uz vienlaicīgu Agenerase šķīduma un nelielu ritonavira devu lietošanu, ir jāizvairās no šīs kombinācijas lietošanas šai pacientu grupai.

Bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem: Agenerase šķīdums ir kontrindicēts bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem (skatīt apakšpunktu 4.3 un 5.3).

Gados vecāki pacienti: pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, nav izvērtēta amprenavira lietošanas drošība, efektivitāte un farmakokinētika (skatīt apakšpunktu 5.2).

Pacienti ar nieru funkciju traucējumiem: kaut arī amprenavira devas pielāgošana netiek uzskatīta par nepieciešamu, Agenerase šķīdums perorālai lietošanai ir kontrindicēts pacientiem ar nieru mazspēju (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pacienti ar aknu funkciju traucējumiem: Agenerase šķīdums iekšķīgai lietošanai ir kontrindicēts pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem vai aknu mazspēju (skatīt apakšpunktu 4.3) (dozēšanas shēmu skat. Agenerase kapsulu Zāļu aprakstā).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām.

Tā kā šķīdumā ir augsta palīgvielas propilēnglikola koncentrācija, kas var radīt iespējamu toksisku iedarbību, Agenerase perorālā šķīduma lietošana ir kontrindicēta zīdaiņiem un bērniem, kas jaunāki par 4 gadiem, grūtniecēm, pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem vai nepietiekamību un pacientiem ar nieru mazspēju. Agenerase perorālā šķīduma lietošana ir kontrindicēta arī pacientiem, kuri lieto disulfirāmu vai citus medikamentus, kas samazina alkohola metabolismu (piem., metronidazolu), un preparātus, kas satur alkoholu (piem., ritonavira šķīdumu perorālai lietošanai) vai papildus propilēnglikolu (skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.1).

Agenerase nedrīkst lietot kopā ar medikamentiem ar šauru terapeitiskās darbības platumu, kas ir citohromu P450 3A4 (CYP3A4) substrāti. Vienlaicīga lietošana var izraisīt konkurējošu šo medikamentu metabolisma inhibīciju un novest pie smagām un/vai dzīvībai bīstamām blakusparādībām, piemēram, sirds darbības ritma traucējumiem (piem. amiodarons, bepridils, hinidīns, terfenadīns, astemizols, cisaprīds, pīmozīds), elpošanas nomākuma un/vai ilgstošas sedācijas (piem. perorālais triazolāms un perorālais midazolāms (par piesardzību, lietojot kopā ar parenterāli ievadāmu midazolāmu, skatīt apakšpunktu 4.5.)) vai perifēras asinsvadu spazmas vai išēmijas un citu audu išēmijas, ieskaitot galvas smadzeņu un miokarda išēmiju (piem. melnā rudzu grauda alkaloīdi).

Rifampicīna vienlaicīga lietošana kopā ar Agenerase un mazām ritonavira devām ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.5).

Pacienti, kuri lieto amprenaviru, nedrīkst lietot augu preparātus, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), jo vienlaicīga lietošana var pazemināt amprenavira plazmas koncentrāciju un terapeitisko iedarbību (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti jāinformē, ka ne Agenerase, ne citi pašlaik pieejamie antiretrovīrusu līdzekļi nevar izārstēt HIV infekciju, tādēļ pacientiem var turpināties oportūnistiskās infekcijas un citas HIV komplikācijas. Nav pierādīts, ka pašreiz pieejamā antiretrovīrusu terapija, ieskaitot Agenerase, darbotos profilaktiski uz HIV transmisiju seksuāla kontakta ceļā vai ar kontaminētām asinīm. Tādēļ jāturpina ievērot atbilstošā profilakse.

Balstoties uz pašreiz pieejamajiem farmakodinamikas datiem, amprenavirs ir jālieto kombinācijā ar vismaz diviem citiem antiretrovīrusu līdzekļiem. Ievadot amprenaviru monoterapijas veidā, strauji parādās vīrusu rezistence (skatīt apakšpunktu 5.1).

Aknu slimība: galvenais amprenavira un palīgvielas propilēnglikola metabolisms norit hepatiskā ceļā, Agenerase perorālais šķīdums ir kontrindicēts pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem vai mazspēju (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pacienti, kuri lieto Agenerase šķīdumu, īpaši tie, kuriem ir nieru funkciju traucējumi vai pazemināta spēja metabolizēt propilēnglikolu (piem. aziāti), ir jānovēro, lai noteiktu, vai nerodas blakusefekti, kas var būt saistīti ar augsto propilēnglikola koncentrāciju (550 mg/ml), piemēram krampji, stupors, tahikardija, hiperosmolaritāte, laktacidoze, nefrotoksicitāte, hemolīze. Attiecībā uz pacientiem ar nieru mazspēju, aknu funkciju traucējumiem vai mazspēju, bērniem, grūtniecēm skat. apakšpunktu 4.3. Agenerase šķīduma lietošana vienlaikus ar disulfirāmu vai citiem medikamentiem, kas samazina alkohola metabolismu (piem., metronidazolu), un preparātiem, kas satur alkoholu (piem., ritonavira šķīdumu perorālai lietošanai) vai papildus propilēnglikolu, ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.5).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Nav ieteicams vienlaikus lietot Agenerase ar ritonaviru un flutikazonu vai citus glikokortikoīdus, kas tiek metabolizēti ar CYP3A4, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais guvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku, ieskaitot Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (skatīt apakšpunktu 4.5).

HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lovastatīna un simvastatīna metabolisms ir lielā mērā atkarīgs no CYP3A4, tādējādi vienlaicīga Agenerase un simvastatīna vai lovastatīna lietošana netiek ieteikta palielināta miopātijas (ieskaitot rhabdomiolīzi) riska dēļ. Piesardzība jāievēro, arī lietojot Agenerase vienlaicīgi ar atorvastatīnu, kuru mazākā mērā metabolizē CYP3A4. Šādā situācijā jāapsver atorvastatīna devas samazināšana. Ja ir indicēta terapija ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Dažiem medikamentiem, kas var izraisīt smagas vai dzīvībai bīstamas blakusparādības, piem., karbamazepīnam, fenobarbitālam, fenitoīnam, tricīkliskiem antidepresantiem un varfarīnam (jānovēro INR), jāveic koncentrācijas monitorēšana, ar kuras palīdzību var samazināt varbūtējo risku drošībai vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

Nav ieteicams lietot Agenerase vienlaikus ar halofantrīnu vai lidokaīnu (lietojot sistēmiski) (skatīt apakšpunktu 4.5).

Piesardzīgi jālieto antikonvulsantus (karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu). Lietojot vienlaikus šos medikamentus, Agenerase efektivitāte pacientiem var mazināties, jo pazeminās amprenavira koncentrācija plazmā (skatīt apakšpunktu 4.5).

Ieteicams monitorēt imūnsupresijas līdzekļu (ciklosporīns, takrolimus, rapamicīns) terapeitisko koncentrāciju plazmā, ja tos lieto vienlaicīgi ar Agenerase (skatīt apakšpunktu 4.5).

Agenerase ieteicams lietot piesardzīgi kopā ar PDE5 inhibitoriem (piem. sildenafilu un vardenafilu) (skatīt apakšpunktu 4.5).

Agenerase ieteicams lietot piesardzīgi kopā ar delaviridīnu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Ieteicams samazināt rifabutīna devu vismaz par 50%, ja to lieto kopā ar Agenerase. Ja vienlaikus tiek lietots arī ritonavirs, var būt nepieciešama tālāka devas samazināšana (skatīt apakšpunktu 4.5).

Iespējamās metaboliskas mijiedarbības dēļ ar amprenaviru var tikt izmainīta hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte, bet nav pietiekami daudz informācijas, lai paredzētu mijiedarbības veidu. Tādēļ sievietēm, kurām iespējama grūtniecība, iesaka izmantot piemērotas alternatīvas kontracepcijas metodes (skatīt apakšpunktu 4.5).

Amprenavira un metadona vienlaicīga lietošana izraisa metadona koncentrāciju samazināšanos. Tādēļ, nozīmējot metadonu kopā ar amprenaviru, pacienti ir jānovēro, lai novērstu opiātu abstinences sindroma rašanos, īpaši ja tiek nozīmētas arī mazas ritonavira devas. Pašlaik nav izstrādātas rekomendācijas amprenavira devu pielāgošanai, lietojot to kopā ar metadonu.

Agenerase šķīdums perorālai lietošanai satur E vitamīnu (46 SV/ml), tādēļ nav ieteicams vēl papildus lietot E vitamīnu.

1 ml Agenerase šķīduma perorālai lietošanai satur 1 mg kālija. Tas jāņem vērā parakstot zāles pacientiem, kam samazināta nieru funkcija, vai kam diētā ierobežots kālija daudzums.

1 ml Agenerase šķīduma perorālai lietošanai satur arī 4 mg nātrija. Tas jāņem vērā parakstot zāles pacientiem, kam diētā ierobežots nātrija daudzums.

Izsitumi/ādas reakcijas

Lielākā daļa pacientu, kuriem parādās viegli vai vidēji izteikti izsitumi, terapiju ar Agenerase var turpināt. Piemērotu antihistamīna preparātu (piem. cetirizīna hidrohlorīda) lietošana var mazināt niezi un paātrināt izsitumu izzušanu. Agenerase lietošana pavisam jāpārtrauc, ja izsitumiem pievienojas sistēmiskās iedarbības simptomātika, alerģiska simptomātika vai gļotādu iesaistīšanās (skatīt apakšpunktu 4.8).

Hiperglikēmija

Pacientiem, kuri lieto antiretrovīrusu terapiju, tai skaitā proteāžu inhibitorus, ir ziņots par cukura diabēta attīstību, hiperglikēmiju vai iepriekš eksistējoša diabēta paasinājumiem. Atsevišķos gadījumos hiperglikēmija bija smaga, dažos gadījumos tā bija saistīta arī ar ketoacidozi. Daudziem pacientiem bija blakus slimības, dažu blakus slimību ārstēšanai bija nepieciešami medikamenti, kas ir bijuši saistīti ar cukura diabēta vai hiperglikēmijas attīstību. Nepieciešams pārbaudīt glikozes līmeni asinīs pirms Agenerase lietošanas uzsākšanas un periodiski terapijas laikā.

Lipodistrofija

Kombinēta antiretrovīrusu terapija ir bijusi saistīta ar ķermeņa tauku pārsadali (lipodistrofiju) HIV pacientiem. Šī efekta ilgtermiņa sekas pašlaik nav zināmas. Zināšanas par šīs parādības mehānismu nav pilnīgas. Pastāv hipotēze, ka ir saistība starp viscerālu lipomatozi un proteāžu inhibitoriem un lipoatrofiju un nukleozīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitoriem. Augstāks lipodistrofijas risks ir saistīts ar individuāliem faktoriem, piemēram, lielāku vecumu, un ar zālēm saistītiem faktoriem, piemēram, ilgāku antiretrovīrusu terapiju un ar to saistītiem metabolisma traucējumiem. Klīniskajā izmeklēšanā jāiekļauj tauku pārsadales fizisko pazīmju izvērtēšana.

Paaugstināts lipīdu līmenis

Amprenavira terapijas rezultātā ir novērota triglicerīdu un holesterīna koncentrācijas paaugstināšanās. Nepieciešams pārbaudīt triglicerīdu un holesterīna līmeni pirms Agenerase lietošanas uzsākšanas un periodiski terapijas laikā (skatīt apakšpunktu 4.8).

Lipīdu maiņas traucējumi jāārstē klīniski piemērotā veidā.

Hemofilija

Hemofilijas A un B pacientiem, kuri terapijā saņēmuši proteāžu inhibitorus, ir ziņots par pastiprinātu asiņošanu, tai skaitā par spontānām ādas hematomām un hemartrozēm. Dažiem pacientiem papildus ievadīja VIII faktoru. Vairāk nekā pusē šo gadījumu terapija ar proteāžu inhibitoriem tika turpināta vai atsākta pēc pārtraukšanas. Kaut gan nav noskaidrots darbības mehānisms, pastāv cēloniskas sakarības varbūtība. Tādēļ hemofilijas pacienti ir jābrīdina par to, ka pastāv palielināts asiņošanas risks.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis carinii* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Amprenavira primārais metabolisms notiek aknās, izmantojot CYP3A4. Tādēļ medikamenti, kas izmaina CYP 3A4 aktivitāti vai kuru metabolisms notiek tajā pašā ceļā, var izmainīt amprenavira farmakokinētiku. Tāpat arī amprenavirs var ietekmēt to medikamentu farmakokinētiku, kuru metabolisms notiek tādā pašā ceļā.

Kontrindicētās kombinācijas (skatīt apakšpunktu 4.3)

CYP3A4 substrāti ar šauru terapeitisko indeksu

Agenerase nedrīkst lietot kopā ar medikamentiem ar šauru terapeitiskās darbības platumu, kas ir satur aktīvās vielas, kas ir citohroma P4503A4 (CYP3A4 substrāti). Vienlaicīga šo medikamentu lietošana var izraisīt šo aktīvo vielu metabolisma savstarpēju konkurējošu inhibīciju, tādējādi paaugstinot to līmeni plazmā un novedot pie smagām un/vai dzīvībai bīstamām blakusparādībām, kā sirds ritma traucējumi (piem. amiodarons, astemizols, bepridils, cisapīds, pimoizīds, hinidīns, terfenadīns), vai perifēras asinsvadu spazmas vai išēmija (piem. ergotamīns, dihidroergotamīns) (skatīt apakšpunktu 4.3).

Rifampicīns

Rifampicīns ir spēcīgs CYP3A4 inducētājs un ir parādījis spēju samazināt amprenavira plazmas AUC par aptuveni 82%, kas var izraisīt viroloģisku neveiksmi un rezistences attīstību. Gadījumos, kad koncentrācijas samazināšanos tika mēģināts pārvarēt, palielinot citu proteāžu inhibitoru un ritonavira devas, bieži tika novērotas aknu reakcijas. Rifampicīna vienlaicīga lietošana kopā ar Agenerase un mazām ritonavira devām ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Asinszāle (*Hypericum perforatum*)

Vienlaicīga augu preparāta asinszāles (*Hypericum perforatum*) lietošana var samazināt amprenavira līmeni serumā. Tas saistīts ar to, ka asinszāle inducē medikamentu metabolizējošos enzīmus. Tādējādi asinszāli saturošus preparātus nedrīkst kombinēt ar Agenerase. Ja pacients jau lieto asinszāli, jānosaka amprenavira un, ja iespējams, vīrusu līmeņi un jāpārtrauc asinszāles lietošana. Pārtraucot lietot asinszāli, amprenavira līmenis var paaugstināties. Var būt nepieciešams pielāgot amprenavira devu. Inducējošais efekts var turpināties vismaz 2 nedēļas pēc asinszāles terapijas pārtraukšanas (skatīt apakšpunktu 4.3).

• Citas kombinācijas

Pieaugušajiem ir novērota šāda mijiedarbība:

Antiretrovīrusu līdzekļi

- ***Proteāžu inhibitori (PI)***

Indinavirs: lietojot kopā ar amprenviru, indinavira AUC, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ samazinājās attiecīgi par 38%, 27% un 22%. Nav zināma šī atklājuma klīniskā nozīme. Amprenavira AUC, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ palielinājās attiecīgi par 33%, 25% un 18%. Izmantojot indinavira un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Sakvinavirs: lietojot kopā ar amprenviru, sakvinavira AUC, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ attiecīgi samazinājās par 19% un 48% un palielinājās par 21%. Nav zināma šī atklājuma klīniskā nozīme. Amprenavira AUC, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ samazinājās attiecīgi par 32%, 14% un 37%. Izmantojot sakvinavira un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nelfinavirs: lietojot kopā ar amprenviru, nelfinavira AUC, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ palielinājās attiecīgi par 15%, 14% un 12%. Amprenavira $C_{\max}$ samazinājās par 14%, bet AUC un $C_{\min}$ palielinājās attiecīgi par 9% un 189%. Izmantojot nelfinavira un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt arī sadaļu par efavirenza lietošanu).

Ritonavirs: lietojot ritonaviru (100 mg divas reizes dienā) vienlaicīgi ar amprenvira kapsulām (600 mg divas reizes dienā), amprenavira AUC un $C_{\min}$ palielinājās attiecīgi par 64% un 508%, bet $C_{\max}$ samazinājās par 30%, salīdzinot ar rādītājiem, kas iegūti pēc 1200 mg amprenavira kapsulu lietošanas divas reizes dienā. Klīniskajos pētījumos ir izmantota amprenavira deva 600 mg divas reizes dienā un ritonavira deva 100 mg divas reizes dienā, apstiprinot šīs dozēšanas shēmas efektivitāti un drošību.

Agenerase šķīdums perorālai lietošanai nedrīkst tikt lietots vienlaicīgi ar ritonavira šķīdumu perorālai lietošanai (skatīt apakšpunktu 4.3).

Lopinavirs/ ritonavirs (Kaletra): atklātā farmakokinētiskā pētījumā, nelietojot tukšā dūšā, lopinavira AUC, $C_{\max}$ un $C_{\min}$ samazinājās attiecīgi par 38%, 28% un 52%, lietojot amprenviru (750 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar Kaletra (400 mg lopinavira+ 100 mg ritonavira divas reizes dienā). Tajā pašā pētījumā amprenavira AUC, $C_{\max}$ un $C_{\min}$ palielinājās attiecīgi par 72%, 12% un 483%, salīdzinot ar šiem rādītājiem pēc parasto amprenavira devu (1200 mg divas reizes dienā) lietošanas.

Amprenavira plazmas $C_{\min}$ lielums, kas sasniegts, lietojot amprenviru (600 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar Kaletra (400 mg lopinavira+ 100 mg ritonavira divas reizes dienā), ir aptuveni par 40-50% zemāks, nekā lietojot amprenviru (600 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar 100 mg ritonavira divas reizes dienā. Papildus ritonavira pievienošana amprenavira plus Kaletra shēmai paaugstina lopinavira $C_{\min}$ lielumu, bet nepaaugstina amprenavira $C_{\min}$ lielumu. Nav iespējams sniegt dozēšanas rekomendācijas amprenavira un Kaletra vienlaicīgai lietošanai, bet tiek ieteikta rūpīga novērošana, jo nav zināma šīs kombinācijas drošība un efektivitāte.

- ***Nukleozīdu analogu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitori (NRTI)***

Zidovudīns: lietojot kopā ar amprenviru, zidovudīna AUC un $C_{\max}$ palielinājās attiecīgi par 31% un 40%. Amprenavira AUC un $C_{\max}$ nemainījās. Izmantojot zidovudīna un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lamivudīns: lietojot kopā lamivudīnu ar amprenviru, to AUC un $C_{\max}$ nemainījās. Izmantojot lamivudīna un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Abakavirs: lietojot kopā ar amprenviru, abakavira AUC, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ nemainījās. Amprenavira AUC, $C_{\min}$ un $C_{\max}$ palielinājās attiecīgi par 29%, 27% un 47%. Izmantojot abakavira un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Didanozīns: nav veikti farmakokinētiskie pētījumi par Agenerase un didanozīna kombinētu lietošanu, tomēr, tā kā didanozīns satur antacīdu komponentu, iesaka ievadīt abus medikamentus ar vismaz vienas stundas starplaiku (skatīt sadaļu Antacīdi).

- ***Ne-nukleozīdu atgriezeniskās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)***

Efavirens: ir novērots, ka efavirens pieaugušiem pacientiem samazina amprenavira C_{max} , AUC un $C_{min,ss}$ par apmēram 40%. Ja amprenaviru kombinē ar ritonaviru, efavirensa ietekmi kompensē ritonavira pastiprinošais farmakokinētiskais efekts. Tādējādi, lietojot efavirensu kombinācijā ar amprenaviru (600 mg divreiz dienā) un ritonaviru (100 mg divreiz dienā), devas pielāgošana nav nepieciešama.

Lietojo ar efavirensu kombinācijā ar amprenaviru un nelfinaviru, nevienam no šiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Neiesaka izmantot efavirensu kombinācijā ar amprenaviru un sakvinaviru, jo samazināsies abu proteāžu inhibitoru koncentrācija.

Nevar ieteikt dozēšanas shēmu amprenavira lietošanai kopā ar citiem proteāžu inhibitoriem un efavirensu bērniem.

Nevirapīns: nevirapīna ietekme uz citiem proteāžu inhibitoriem un pieejamie ierobežotie dati norāda, ka nevirapīns var samazināt amprenavira koncentrāciju serumā.

Delavirdīns: lietojot kopā ar amprenaviru, delavirdīna AUC, C_{max} un C_{min} samazinājās attiecīgi par 61%, 47% un 88%. Amprenavira AUC, C_{max} un C_{min} palielinājās attiecīgi par 130%, 40% un 125%.

Nevar ieteikt dozēšanas shēmu amprenavira lietošanai kopā ar delavirdīnu. Ja šie medikamenti tiek lietoti vienlaicīgi, ieteicama piesardzība, jo samazināto un potenciāli sub-terapeitisko plazmas koncentrāciju dēļ delavirdīns var būt mazāk efektīvs.

Antibiotikas/ pretsēņu līdzekļi

Rifabutīns: vienlaicīga amprenavira un rifabutīna lietošana izraisīja rifabutīna AUC palielināšanos par 193% un rifabutīna izraisīto blakusparādību pieaugumu. Rifabutīna plazmas koncentrācijas pieaugumu, iespējams, izraisa tas, ka amprenavirs inhibē rifabutīna CYP3A4 mediēto metabolismu. Ja klīnisku indikāciju dēļ ir nepieciešams vienlaikus ievadīt rifabutīnu un Agenerase, iesaka samazināt rifabutīna devu vismaz uz pusi, kaut gan klīniski dati nav pieejami.

Klaritromicīns: ievadot kopā ar amprenaviru, neizmainījās klaritromicīna C_{min} un AUC, bet C_{max} pazeminājās par 10%. Amprenavira AUC, C_{min} un C_{max} palielinājās attiecīgi par 18%, 39% un 15%. Izmantojot klaritromicīna un amprenavira kombināciju, nevienam no abiem medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Eritromicīns: nav veikti farmakokinētiskie pētījumi par Agenerase un eritromicīna kombinēto terapiju, tomēr, lietojot vienlaicīgi, iespējama abu medikamentu plazmas līmeņa palielināšanās.

Ketokonazols / Itrakonazols: ievadot kopā ar amprenaviru vienu pašu, ketokonazola AUC un C_{max} paaugstinājās par attiecīgi 44% un 19%. Amprenavira AUC un C_{max} attiecīgi palielinājās par 31% un pazeminājās par 16%. Ir sagaidāms, ka itrakonazola koncentrācija palielināsies līdzīgi kā ketokonazolam. Izmantojot ketokonazola un amprenavira kombināciju, nevienam no medikamentiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Metronidazols: Agenerase šķīdums perorālai lietošanai ir kontrindicēts pacientiem, kuri saņem metronidazolu (skatīt apakšpunktu 4.3).

Citi iespējamie mijiedarbības veidi

Citi zemāk norādītie, medikamenti, tai skaitā CYP3A4 substrāti, inhibitori un induktori, var mijiedarboties ar Agenerase. Iespējamās mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma un nav izpētīta. Ja šos medikamentus ievada kombinācijā ar Agenerase, jānovēro, vai pacientam neparādās ar šiem medikamentiem saistītu toksisku reakciju pazīmes.

Alkohols un alkohola metabolisma inhibitori: Agenerase šķīdums perorālai lietošanai satur propilēnglikolu (550 mg/ml), ko primāri metabolizē alkohola dehidrogenāze. Tādējādi tā lietošana vienlaikus ar disulfīrāmu vai citiem medikamentiem, kas samazina alkohola metabolismu (piem., metronidazolu), un preparātiem, kas satur alkoholu (piem., ritonavira šķīdumu perorālai lietošanai) vai propilēnglikolu, ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3 un 4.4).

Antacīdi: balstoties uz datiem par citiem proteāžu inhibitoriem, neiesaka lietot antacīdus vienlaicīgi ar Agenerase, jo tas var pavājināt Agenerase uzsūkšanos. Iesaka ievērot vismaz stundas starplaiku starp Agenerase un antacīdu lietošanu.

Aktīvās vielas ar pretkrampju darbību: lietojot amprenaviru vienlaicīgi ar aktīvajām vielām, kam piemīt pretkrampju darbība, pazīstamām kā enzīmu inducētāji (fenitoīns, fenobarbitāls, karbamazepīns), var samazināties amprenavira koncentrācija plazmā. Šādas kombinācijas jālieto piesardzīgi, ieteicama terapeitiskās koncentrācijas monitorēšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Kalcija kanālu blokatori: amprenavirs var palielināt kalcija kanālu blokatoru amlodipīna, diltiazema, felodipīna, isradipīna, nikardipīna, nifedipīna, nimodipīna, nisoldipīna un verapamila koncentrāciju plazmā, kas, iespējams, var pastiprināt šo medikamentu aktivitāti un toksicitāti.

Medikamenti erektilās disfunkcijas terapijai: kā izriet no datiem par citiem proteāžu inhibitoriem, jābūt piesardzīgiem, izrakstot PDE5 inhibitorus (piem. sildenafilu un vardenafilu) pacientiem, kuri saņem Agenerase. Vienlaicīga lietošana ar Agenerase var ievērojami paaugstināt PDE5 inhibitoru plazmas koncentrāciju un ar to saistītas blakusparādības, ieskaitot hipotensiju, redzes izmaiņas un priapismu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Flutikazona propionāts (mijiedarbība ar ritonaviru): klīniskā pētījumā ritonavira 100 mg kapsulas divreiz dienā ordinēja kopā ar 50 µg intranazāli flutikazona propionātu (4 reizes dienā) 7 dienas veselīgiem indivīdiem, un flutikazona propionāta līmenis plazmā nozīmīgi palielinājās, bet endogēnā kortizola līmenis pazeminājās apmēram par 86% (90% ticamības intervāls 82-89%). Lielāku ietekmi var sagaidīt, ja flutikazona propionātu inhalē. Ziņots par sistēmiskiem kortikosteroīdu efektiem, tostarp Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu pacientiem, kas saņēma ritonaviru un inhalēja vai intranazāli lietoja flutikazona propionātu; to var novērot arī ar citiem kortikosteroīdiem, kas tiek metabolizēti ar P450 3A, piemēram, budezonīdu. Tādējādi, vienlaikus lietojot Agenerase ar ritonaviru un šos glikokortikosteroīdus nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais guvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku (skatīt apakšpunktu 4.4). Jādomā par glikokortikosteroīda devas mazināšanu un jāvēro, vai neparādās lokāli vai sistēmiski efekti, vai jāpāriet uz glikokortikosteroīdu, kurš nav CYP3A4 substrāts (piemēram, beklometazons). Bez tam, atceļot glikokortikosteroīdus, devas samazināšanu būtu jāveic progresējoši ilgākā periodā. Flutikazona lielas sistēmiskās iedarbības efekts uz ritonavira koncentrāciju plazmā pagaidām nav zināms.

HMG-CoA reduktāzes inhibitori: HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, piemēram, lovastatīna un simvastatīna metabolisms ir lielā mērā atkarīgs no CYP3A4, tādēļ, lietojot tos vienlaicīgi ar Agenerase, ir sagaidāma to plazmas koncentrācijas ievērojama paaugstināšanās. Agenerase un HMG-CoA reduktāzes inhibitoru kombinēta lietošana netiek ieteikta, jo paaugstināta HMG-CoA reduktāzes inhibitoru koncentrācija var izraisīt miopātiju, ieskaitot rhabdmiolīzi.

Atorvastatīna metabolisms ir mazākā mērā atkarīgs no CYP3A4. Lietojot kopā ar Agenerase, jāievada zemākā iespējamā atorvastatīna deva. Pravastatīna un fluvastatīna metabolisms nav atkarīgs no CYP3A4, mijiedarbība ar proteāžu inhibitoriem nav gaidāma. Ja ir indicēta terapija ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu.

Imūnsupresijas līdzekļi: ieteicama imūnsupresijas līdzekļu terapeitiskās koncentrācijas līmeņa bieža monitorēšana, kamēr līmenis ir stabilizējies, jo ciklosporīna, rapamicīna un takrolimus koncentrācijas plazmā var pieaugt, ja tos lieto vienlaicīgi ar amprenaviru (skatīt apakšpunktu 4.4).

Midazolāms: midazolāms tiek plaši metabolizēts ar CYP3A4 palīdzību. Lietošana kopā ar Agenerase ar vai bez ritanovira var stipri paaugstināt šī benzodiazepīna koncentrāciju. Nav notikuši zāļu mijiedarbības pētījumi par Agenerase lietošanu kopā ar benzodiazepīniem. Saskaņā ar datiem par citiem CYP3A4 inhibitoriem sagaidāms, ka midazolāma koncentrācija plazmā būs būtiski augstāka gadījumos, kad midazolāms tiek lietots perorāli. Tāpēc Agenerase nevajadzētu lietot kopā ar perorālo midazolāmu (skatīt apakšpunktu 4.3), bet piesardzība jāievēro, lietojot Agenerase kopā ar parenterālo midazolāmu. Dati par parenterālā midazolāma vienlaikus lietošanu ar citiem proteāžu inhibitoriem liecina, ka midazolāma koncentrācija plazmā varētu palielināties 3-4 reizes. Ja Agenerase ar vai bez ritanovira lieto kopā ar parenterālo midazolāmu, tas ir jāveic intensīvās terapijas nodaļā vai tai līdzīgos apstākļos, kur iespējams nodrošināt rūpīgu klīnisko novērošanu un atbilstošu medicīnisko terapiju gadījumā, ja rodas elpošanas nomākums un/vai ilgstoša sedācija. Ir jāapsver midazolāma devas pielāgošana, īpaši, ja tiek ievadīta vairāk nekā viena atsevišķa midazolāma deva.

Metadons un opiātu atvasinājumi: metadona un amprenavira vienlaicīga lietošana izraisīja metadona aktīvā enantiomēra (R-enantiomēra) C_{max} un AUC samazināšanos attiecīgi par 25% un 13%, bet metadona neaktīvā enantiomēra (S-enantiomēra) C_{max} , AUC un C_{min} samazinājās attiecīgi par 48%, 40% un 23%. Ordinējot metadonu kopā ar amprenaviru, pacienti ir jānovēro, lai novērstu opiātu abstinences sindroma rašanos, īpaši ja tiek nozīmētas arī mazas ritonavīra devas. Salīdzinot ar neharmonizētu vēsturisku kontrolgrupu, amprenavira un metadona vienlaicīga lietošana samazināja seruma amprenavira AUC, C_{max} un C_{min} attiecīgi par 30%, 27% un 25%. Pašlaik nav iespējams sniegt rekomendācijas par amprenavira devas pielāgošanu, lietojot amprenaviru kopā ar metadonu, sakarā ar neharmonizētu vēsturisku kontrolgrupu datiem raksturīgo zemo ticamību.

Perorālie antikoagulanti: ieteicama pastiprināta International Normalised Ratio monitorēšana, ja Agenerase lieto kopā ar varfarīnu vai citiem perorālajiem antikoagulantiem, jo var samazināties vai pieaugt to antitrombotiskā darbība (skatīt apakšpunktu 4.4).

Steroīdi: estrogēni un progestīni var mijiedarboties ar amprenaviru. Tomēr pašreiz pieejamā informācija nav pietiekama, lai noteiktu mijiedarbības veidu. Vienlaicīga 0,035 mg etinilestradiola plus 1,0 mg noretindrona lietošana izraisīja amprenavira AUC un C_{min} samazināšanos attiecīgi par 22% un 20%, C_{max} paliekot neizmainītam. Etinilestradiola C_{min} palielinājās par 32%, bet noretindrona AUC un C_{min} palielinājās attiecīgi par 18% un 45%. Sievietēm, kurām iespējama grūtniecības iestāšanās, tiek rekomendēts izmantot alternatīvas kontracepcijas metodes.

Tricikliskie antidepresanti: ieteicama rūpīga triciklisko antidepresantu terapeitiskās darbības un blakusparādību monitorēšana, ja tie (piem. dezipramīns un nortriptilīns) tiek lietoti vienlaicīgi ar Agenerase (skatīt apakšpunktu 4.4).

Paroksetīns: lietojot paroksetīnu vienlaikus ar amprenaviru un ritonaviru, paroksetīna koncentrācija plazmā var būtiski samazināties. Šīs mijiedarbības mehānisms nav zināms. Balstoties uz vēsturisku salīdzinājumu, paroksetīns nemainīja amprenavira farmakokinētiskos parametrus. Tādēļ, lietojot paroksetīnu kopā ar Agenerase un ritonaviru, ieteicams veikt paroksetīna devas titrēšanu, balstoties uz atbildes reakcijas pret antidepresantu klīnisku novērtējumu. Turklāt pacientiem, kuri lieto stabili paroksetīna devu un sāk ārstēšanu ar Agenerase un ritonaviru, jākontrolē atbildes reakcija pret antidepresantu.

Citas vielas: amprenavirs var palielināt citu vielu koncentrāciju plazmā. Pie šīm vielām pieder, piemēram, klopazīns, cimetidīns, dapsons un loratadīns. Dažas vielas (piem. lidokaīnu (lietojot sistēmiski) un halofantrīnu), lietotas vienlaikus ar Agenerase, var izraisīt smagas blakusparādības. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība: nav pietiekamas informācijas par amprenavira lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem ir parādījuši toksisku ietekmi uz reproduktivitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

Sakarā ar iespējamo propilēnglikola toksisko iedarbību uz augli Agenerase perorālo šķīdumu nedrīkst lietot grūtniecības laikā (skatīt apakšpunktu 4.3).

Zīdīšana: žurku pienā ir konstatēta ar amprenaviru saistīta viela, taču nav zināms, vai cilvēkiem amprenavirs izdalās mātes pienā. Reprodukcijas pētījumā ar grūsnām žurkām, kam ievadīja amprenaviru laika posmā no uterīnās implantācijas līdz laktācijai, pierādīja, ka jaundzimušajiem zīdīšanas periodā bija pazemināts svara pieaugums. Ar šo atradni saistītā sistēmiskā amprenavira ekspozīcija žurku mātiņēm bija līdzīga tai, kādu novēro cilvēkiem, ievadot ieteicamās amprenavira devas. Medikamenta ievadīšana mātei neietekmēja pēcnācēju turpmāko attīstību, ieskaitot fertilitāti un reproduktīvo veselību.

Tādējādi mātiņēm, kuras saņem Agenerase terapiju, neiesaka zīdīt bērnus. Bez tam HIV inficētām sievietēm iesaka nebarot mazulius ar krūti, lai izvairītos no HIV transmisijas.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt apakšpunktu 4.8).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Agenerase drošība pieaugušajiem un bērniem no vismaz 4 gadu vecuma ir pētīta kontrolētajos klīniskajos pētījumos, kombinējot to ar dažādiem citiem antiretrovīrusu līdzekļiem. Blakusparādības, kas tiek uzskatītas par saistītām ar Agenerase lietošanu, ir gastrointestināli simptomi, izsitumi un orāla/ periorāla parestēzija. Lielākā daļa ar Agenerase lietošanu saistīto blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas, ar agrīnu parādīšanos un reti ierobežoja terapiju. Daudzu blakņu gadījumos nav skaidrs, vai tās ir saistītas ar Agenerase, citu vienlaicīgi lietotu HIV medikamentozo terapiju vai pašu slimību.

Bērniem drošības profils ir līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem.

Tālākajā tekstā ir uzskaitītas blakusparādības, sadalot pēc MedDRA ķermeņa sistēmu orgānu klasēm un pēc sastopamības biežuma. Sastopamība tiek definēta kā:

Ļoti bieži	≥ 1 no 10,
Bieži	≥ 1 no 100 un <1 no 10,
Retāk	≥ 1 no 1000 un <1 no 100,
Reti	≥ 1 no 10 000 un <1 no 1000.

Sastopamības kategorijas zemāk uzskaitītajām blakusparādībām ir balstītas uz klīniskiem pētījumiem un pēcreģistrācijas datiem.

Lielākā daļa zemāk uzskaitīto blakusparādību ir novērotas divos klīniskajos pētījumos (PROAB3001, PROAB3006), kuros piedalījās agrāk PI nesaņēmuši pacienti, kuri lietoja 1200 mg Agenerase divas reizes dienā. Ir iekļautas blakusparādības (2.-4. pakāpe), par kurām pētnieki ir ziņojuši, ka tās izskaidrojamas ar pētījuma medikamenta lietošanu, un kuras radušās >1% pacientu, kā arī 3.-4. pakāpes laboratoriskās izmaiņas, kas radušās terapijas laikā. Jāpiezīmē, ka nav ņemti vērā fona rādītāji citās grupās.

Metabolisma un barošanās traucējumi

Ļoti bieži:	hiperholesterinēmija
Bieži:	paaugstināts triglicerīdu līmenis, paaugstināts amilāzes līmenis, patoloģiska tauku pārsadale, anoreksija

Retāk: hiperglikēmija

Paaugstināts triglicerīdu līmenis, paaugstināts amilāzes līmenis un hiperglikēmija (3.-4. pakāpe) galvenokārt tika ziņoti attiecībā uz pacientiem, kuriem jau pētījuma sākumā bija patoloģiski rādītāji.

Holesterīna paaugstināšanās atbilda 3.-4. intensitātes pakāpei.

Kombinēta antiretrovīrusu terapija HIV pacientiem ir bijusi saistīta ar ķermeņa tauku pārsadali (lipodistrofiju), ieskaitot perifēro un sejas zemādas tauku zudumu, intraabdominālo un viscerālo tauku daudzuma palielināšanos, krūšu hipertrofiju un tauku uzkrāšanos kakla mugurējā daļā („bifeļa kupris”).

Lietojot amprenavīru pētījumā PROAB3001, patoloģiska tauku pārsadale ir novērota reti. No 113 pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši antiretrovīrusu terapiju un vidēji 36 nedēļas ilgi lietoja amprenavīru kombinācijā ar lamivudīnu/ zidovudīnu, ziņoja tikai par vienu patoloģiskas tauku pārsadales („bifeļa kupris”) gadījumu (<1%). Pētījumā PROAB3006 ziņoja par septiņiem gadījumiem (3%) no 245 iepriekš NRTI saņēmušiem pacientiem, kuri pētījumā vidēji 56 nedēļas ilgi saņēma amprenavīru kombinācijā ar citiem NRTI, un 27 gadījumiem (11%) no 241 pacienta, kuri vidēji 56 nedēļas ilgi saņēma indinavīru kombinācijā ar citiem NRTI ($p<0,001$).

Kombinēta antiretrovīrusu terapija ir bijusi saistīta ar tādām metabolisma patoloģijām kā hipertrigliceridēmiju, hiperholesterinēmiju, insulīna rezistenci, hiperglikēmiju un hiperlaktātēmiju (skatīt apakšpunktu 4.4).

Psihiskie traucējumi

Bieži: garastāvokļa svārstības, depresīvi traucējumi

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes

Bieži: orāla/ periorāla parestēzija, trīce, miega traucējumi

Kuņģa- zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži: caureja, slikta dūša, meteorisms, vemšana

Bieži: sāpes vēderā, diskomforta sajūta vēderā, dispepsijas simptomi, šķidra vēdera izeja

Aknu un/vai žults ceļu traucējumi

Bieži: paaugstināti transamināžu līmeņi

Retāk: hiperbilirubinēmija

Paaugstināti transamināžu līmeņi un hiperbilirubinēmija (3.-4. pakāpe) galvenokārt tika ziņoti attiecībā uz pacientiem, kuriem jau pētījuma sākumā bija patoloģiski rādītāji. Gandrīz visi pacienti, kuriem bija izmainīti aknu funkciju rādītāji, bija inficēti arī ar hepatītu B vai C.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti bieži: izsitumi

Retāk: angioneirotiskā tūska

Reti: Stīvensa- Džonsona sindroms

Izsitumi parasti bija viegli vai vidēji smagi, eritematozi vai makulopapulāri ādas bojājumi, ar niezi vai bez tās, parādījās terapijas otrās nedēļas laikā un, nepārtraucot amprenavīra terapiju, spontāni izzuda divu nedēļu laikā. Izsitumi biežāk radās pacientiem, kuri saņēma amprenavīru kombinācijā ar

efavirenzu. Pacienti, kuri saņem amprenavira terapiju, radās arī smagas vai dzīvībai bīstamas ādas reakcijas (skatīt apakšpunktu 4.4).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Lietojot proteāzu inhibitorus, īpaši kombinācijā ar nukleozīdu analogiem, ir ziņots par kreatinīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanos, mialģiju, miozītu un retos gadījumos rabdomiolīzi.

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt apakšpunktu 4.4).

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: nogurums

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy* - CART), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ierobežotā pieredze Agenerase perorālā šķīduma lietošanā rāda, ka tā drošības profils ir līdzīgs kā kapsulām.

PI agrāk saņēmušiem pacientiem, kuri saņem Agenerase kapsulas 600 mg divas reizes dienā un nelielu ritonavira devu- 100 mg divas reizes dienā-, blakusparādību (2.-4. pakāpes) un 3./4. pakāpes laboratoro izmaiņu veids un sastopamība bija līdzīgi tiem, kas novēroti ar Agenerase vienu pašu, izņemot paaugstinātu triglicerīdu līmeni un paaugstinātu KFK līmeni, kas pacientiem, kuri saņem Agenerase un nelielu ritonavira devu, bija ļoti bieži sastopami.

4.9 Pārdozēšana

Ir ierobežots skaits ziņojumu par Agenerase pārdozēšanu. Pārdozēšanas gadījumā jānovēro, vai pacientam rodas toksicitātes pazīmes (skatīt apakšpunktu 4.8) un pēc nepieciešamības jānodrošina standarta balstterapija. Agenerase šķīdums perorālai lietošanai satur lielu daudzumu propilēnglikola (skatīt apakšpunktu 4.4). Pārdozēšanas gadījumā tiek rekomendēta skābju-sārma līdzsvara novērošana un noviržu koriģēšana. Propilēnglikolu var izvadīt ar hemodialīzes palīdzību. Tomēr, tā kā amprenavirs lielā mērā saistās ar plazmas olbaltumvielām, nav ticams, ka dialīze varētu palīdzēt samazināt amprenavira līmeni asinīs.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: proteāzu inhibitori, ATĶ kods: J05A E05

Darbības mehānisms

Amprenavirs ir konkurējošs HIV-1 proteāzes inhibitors. Amprenavirs saistās pie HIV-1 proteāzes aktīvās vietas un tādējādi novērš vīrusu *gag* un *gag-pol* poliproteīna prekursoru veidošanos, kā rezultātā veidojas nenobriedušas neinfekciozas vīrusu daļiņas. Ar fosamprenaviru novērotā pretvīrusu aktivitāte *in vitro* skaidrojama ar nelielu amprenavira klātbūtni.

Pretvīrusu darbība *in vitro*

Amprenavira pretvīrusu aktivitāte *in vitro* tika vērtēta pret HIV-1 IIIB gan akūti, gan hroniski inficētu limfoblastisku šūnu līnijās (MT-4, CEM-CCR5, H9) un perifēro asiņu limfocītos. 50% amprenavira inhibitorās koncentrācijas (IK50) ir robežās no 0,012 līdz 0,08 μM akūti inficētās šūnās un 0,41 μM hroniski inficētās šūnās (1 μM = 0,50 $\mu\text{g/ml}$). Saistība starp amprenavira pretHIV-1 aktivitāti *in vitro* un HIV-1 replikācijas inhibēšanu cilvēkiem nav noskaidrota.

Rezistence

In vitro

Virknē pasāžas eksperimentu *in-vitro* tika izdalīti HIV-1 izolāti ar pazeminātu jutību pret amprenaviru. Samazinātā jutība pret amprenaviru bija saistīta ar vīrusu, kas bija izveidojis I50V vai I84V vai V321+I47V vai I54M mutācijas.

In vivo

a) Ar ART vai PI neārstēti pacienti

(Piezīme: Agenerase nav apstiprināta lietošanai pacientiem, kas nav ārstēti ar ART vai PI).

Amprenavira/fosamprenavira izstrādes programmu gaitā ir novērtētas dažādas ārstēšanas shēmas gan ar ritonavira vienlaicīgu lietošanu, gan bez tās. Veicot viroloģiski nesekmīgu paraugu analīzes šo shēmu ietvaros, tika noteikti četri galvenie rezistences mehānismi: V321+I47V, I50V, I54L/M un I84V. Citas novērotās mutācijas, kas varētu būt saistītas ar rezistenci, bija L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V un I93L.

Ar ART neārstētus pacientus ārstējot ar pašreiz apstiprinātajām fosamprenavira/ritonavira devām, tāpat kā citu ar ritonaviru papildinātu PI shēmu gadījumā, minētās mutācijas nebija bieži sastopamas. Pētījumā ESS100732 sešpadsmit no 434 pacientiem, kas iepriekš nebija ārstēti ar ART un saņēma 700 mg fosamprenavira un 100 mg ritonavira divreiz dienā, 48. nedēļā tika konstatēts, ka ārstēšana ir viroloģiski nesekmīga, un 14 izolātiem tika veikta genotipa pārbaude. Trijos no 14 izolātiem bija proteāžu rezistences mutācijas. Katrā no šiem trim izolātiem tika konstatēta viena rezistences mutācija: attiecīgi K20K/R, I54I/L un I93I/L.

Veicot genotipa analīzes izolātiem, kas iegūti no 13 bērniem ar viroloģiski nesekmīgu ārstēšanu pētījumā, kurā bija iesaistīti 59 pacienti (14 bērni), kas iepriekš nebija ārstēti ar PI, tika konstatēts, ka rezistences modelis ir līdzīgs kā pieaugušajiem.

b) PI lietojuši pacienti

Amprenavirs

Pētījumos ar PI lietojušiem pacientiem PRO30017 (600 mg amprenavira/100 mg ritonavira divas reizes dienā A un B apakšpētījumā ar attiecīgi 80 un 37 pacientiem), pacientiem ar viroloģisku neveiksmi radās šādas mutācijas: 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 un I93L/M.

Fosamprenavirs

Pētījumos ar PI lietojušiem pacientiem APV30003 un tā pagarinājumā, APV30005 (700 mg fosamprenavira/100 mg ritonavira divas reizes dienā: n=107, pacientiem ar viroloģisku neveiksmi 96 nedēļu laikā radās šādas mutācijas: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73/S, V82A, I84V un L90M.

Pētījumos APV20003 un APV29005, kuros piedalījās bērni, 67 PI lietojuši pacienti tika ārstēti ar fosamprenaviru / ritonaviru, bet no 22 viroloģiski neveiksmīgiem izolātiem, kam noteica genotipu, deviņiem pacientiem tika atklātas terapijas izraisītas proteāzes mutācijas. Mutācijas profili bija līdzīgi tiem, kādi aprakstīti PI lietojušiem pieaugušajiem, kas ārstēti ar fosamprenaviru / ritonaviru.

Uz genotipa rezistences pārbaudi balstītas analīzes

Genotipa interpretēšanas sistēmas var tikt lietotas, lai novērtētu amprenavira/ritonavira vai fosamprenavira/ritonavira aktivitāti pacientiem ar PI rezistentiem izolātiem. Pašlaik lietojamais (2006. gada jūlijs) ANRS AC-11 algoritms fosamprenaviram/ritonaviram definē rezistenci ar mutāciju V32I+I47A/V vai I50V klātbūtni, vai vismaz četras no šīm mutācijām: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V un L90M, un saistīts ar palielinātu fenotipisku rezistenci pret fosamprenaviru kopā ar ritonaviru, kā arī samazinātu viroloģiskas atbildreakcijas (rezistences) iespējamību. Secinājumi par īpašu mutāciju vai mutāciju modeļa saistību ir jautājums, kas var mainīties pēc papildus datu iegūšanas, un ieteicams vienmēr izmantot esošās interpretācijas sistēmas, lai analizētu rezistences testa rezultātus.

Uz fenotipiskās rezistences pārbaudi balstītas analīzes

Amprenavira / ritonavira vai fosamprenavira / ritonavira aktivitātes vērtēšanai pacientiem, no kuriem izolēti pret PI rezistenti vīrusi, kopā ar datiem par genotipu var izmantot klīniski aprobētas fenotipa interpretācijas sistēmas. Rezistenci noteicošo diagnostikas līdzekļu firmas FPV/RTV gadījumā izstrādājušas klīniski fenotipiskās robežvērtības, ko var izmantot rezistences pārbaudes rezultātu interpretēšanai.

Krusteniskā rezistence

HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret amprenaviru tika izvēlēti *in vitro* sērijveida pasāžas eksperimentos. Samazināta jutība pret amprenaviru tika saistīta ar vīrusu, kam bija izveidojušās I50V vai I84V, vai V32I+I47V, vai I54M mutācijas. Katrs no šiem četriem ģenētiskiem modeļiem, kas saistīts ar samazinātu jutību pret amprenaviru, rada zināmu krustenisku rezistenci pret ritonaviru, bet jutība pret indinaviru, nelfinaviru un sakvinaviru parasti saglabājas. Pašlaik ir dati par krustenisko rezistenci starp amprenaviru un citiem proteāzes inhibitoriem visos 4 fosamprenavira rezistences ceļos, gan tad, ja ir tikai viena mutācija, gan kombinācijā ar citām mutācijām. Balstoties uz datiem par divdesmit pieciem pacientiem, kas nebija saņēmuši pretretrovīrusu terapiju un kam bija neveiksmīga ārstēšana ar fosamprenaviru saturošu shēmu (vienam no viņiem pētījuma sākumā bija pret lopinaviru un sakvinaviru, citam – pret tipranaviru rezistents vīruss), ar amprenaviru saistīti rezistences attīstīšanās ceļi rada ierobežotu krustenisku rezistenci pret atazanaviru/ritonaviru (trīs no 25 izolātiem), darunaviru/ritonaviru (četri no 25 izolātiem), indinaviru/ritonaviru (trīs no 25 izolātiem), lopinaviru/ritonaviru (trīs no 24 izolātiem), sakvinaviru (trīs no 24 izolātiem) un tipranaviru/ritonaviru (četri no 24 izolātiem). Turpretī amprenavirs saglabā aktivitāti pret dažiem izolātiem ar rezistenci pret citiem PI, un saglabātā aktivitāte varētu būt atkarīga no proteāzes rezistences mutāciju daudzuma un veida izolātos.

Galveno PI rezistences mutāciju klātbūtne ievērojami pieaug, ja neefektīvo PI terapiju turpina. Lai izvairītos no multiplu mutāciju veidošanās, kas varētu padarīt neefektīvu vēlāko terapiju, iesaka agrīni pārtraukt neefektīvo terapijas shēmu.

Iespēja, ka attīstīsies krusteniskā rezistence starp amprenaviru un reversās transkriptāzes inhibitoriem, ir niecīga, jo enzīmu mērķi atšķiras.

Agenerase neiesaka izmantot monoterapijā sakarā ar straujo rezistentā vīrusa rašanos.

Klīniskā pieredze:

PI lietojuši pieaugušie, Agenerase kapsulas kombinācijā ar citu līdzekli

Pierādījumi par Agenerase efektivitāti kombinācijā ar ritonaviru pa 100 mg divas reizes dienā ir pamatoti pētījumā PRO300017. Tas ir nejaušināts atklāts pētījums, kurā PI lietojuši pieaugušie, kam

bijusi virusoloģiska neveiksme (vīrusu slodze ≥ 1000 kopijas/ml), lietoja Agenerase (pa 600 mg divas reizes dienā) kombinācijā ar ritonavīru (pa 100 mg divas reizes dienā) un nukleozīdu analogiem (NRTI) vai standartterapiju (SOC) ar PI, kas kombinēti galvenokārt ar RTV mazā devā.

PRO300017 A apakšpētījumā piedalījās viens simts un sešdesmit trīs (163) pacienti ar vīrusu, kas jutīgs pret Agenerase, vismaz vienu citu PI un vismaz vienu NRTI. Primārā analīzē tika vērtēta APV/r līdzvērtība SOC PI grupai, izmantojot pēc laika standartizētas vīrusu slodzes (HIV-1 RNS) vidējās pārmaiņas, salīdzinot ar vīrusu slodzi pētījuma sākumā, plazmā (AAUCMB) pēc 16 nedēļām, par līdzvērtības robežu noteicot 0,4 log₁₀ kopijas/ml.

Rezultāti 16. nedēļā

	Amprenavirs / ritonavirs (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavirs / RTV (29%) Lopinavirs / RTV (36%) Sakvinavirs / RTV(20%)	Terapijas atšķirība
<i>Raksturojums pētījuma sākumā</i>			
Vidējais HIV-1 RNS daudzums (log ₁₀ kopijas/ml) (intervāls)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Vidējais CD4 (šūnas/ml) (intervāls)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Iepriekš lietoto PI skaits [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Vidējais PI primāro mutāciju skaits ¹	1,0 (intervāls 0-2)	1,0 (intervāls 0-2)	
Iepriekš lietoto NRTI skaits [n (%)]			
≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Galarezultāti^a</i>			
Vidējais HIV-1 RNS daudzums plazmā AAUCMB (log ₁₀ kopijas/ml)	-1,315	-1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c
HIV-1 RNS daudzums plazmā, kas mazāks par 400 kopijām/ml (%)	66	70	6 (-21, 9) ^c

^a Ārstēt paredzēto pacientu grupa: novērotā analīze

^b Vidējā stratificētā starpība

^c 95% ticamības intervāls

¹ Primārās mutācijas noteica IAS ASV sākotnējās analīzes laikā, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Bērni, kas iepriekš saņēmuši masīvu terapiju, ar citu līdzekli, nekombinēts Agenerase

Pierādījumi par nekombinēta Agenerase efektivitāti pamatoti ar diviem nekontrolētiem klīniskiem pētījumiem, kuros piedalījušies 288 ar HIV inficēti bērni vecumā no 2 līdz 18 gadiem, no tiem PI bija lietojuši 152. Pētījumos tika vērtēts Agenerase šķīdums iekšķīgai lietošanai un kapsulas devās pa 15 mg/kg trīs reizes dienā, 20 mg/kg trīs reizes dienā, 20 mg/kg divas reizes dienā un 22,5 mg/kg divas reizes dienā, lai arī vairums pētījuma dalībnieku lietoja līdzekli pa 20 mg/kg divas reizes dienā. Vismaz 13 gadus vecie bērni, kuru ķermeņa masa bija vismaz 50 kg, lietoja 1200 mg Agenerase divas

reizes dienā. Vienlaikus lietošanai netika ordinēts ritonavirs mazā devā, un vairums PI lietojušo pētījuma dalībnieku vienlaikus ar Agenerase iepriekš bija saņēmuši vismaz vienu (78%) vai divus (42%) NRTI. Pēc 48 nedēļām aptuveni 25% pētījumā iesaistīto bērnu HIV-1 RNS daudzums plazmā bija < 10 000 kopijas/ml, bet 9% – < 400 kopijas/ml, un vidējās CD4+ šūnu skaita pārmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 26 šūnas/mm³ (n=74).

Balstoties uz šiem datiem, rūpīgi jāapsver sagaidāmais ar citiem līdzekļiem nekombinēta Agenerase lietošanas sniegtais ieguvums, optimizējot terapiju PI lietojušiem bērniem.

Nav datu par Agenerase, kas kombinēts ar citu līdzekli, efektivitāti bērniem.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās: ampenavirs ātri un labi uzsūcas pēc perorālas ievades. Absolūtā biopieejamība nav zināma, jo nav pieejama piemērota intravenoza forma lietošanai cilvēkiem. Aptuveni 90% perorāli ievadītas radioaktīvi iezīmēta amprenavira devas tika atrasts urīnā un fecēs, galvenokārt amprenavira metabolītu formā. Pēc perorālas ievades vidējais laiks (t_{max}), līdz tiek sasniegta amprenavira maksimālā seruma koncentrācija, kapsulām ir 1-2 stundas, bet perorālajam šķīdumam 0,5–1 stunda. Otrais maksimums parādās pēc 10–12 stundām, un tas var liecināt vai nu par kavētu uzsūkšanos, vai arī par enterohepatisko recirkulāciju.

Terapeitiskās devās (1200 mg/divas reizes dienā) amprenavira kapsulām vidējā maksimālā līdzsvara koncentrācija ($C_{max,ss}$) ir 5,36 µg/ml (0,92–9,81) un minimālā līdzsvara koncentrācija ($C_{min,ss}$) ir 0,28 µg/ml (0,12–0,51). Vidējais AUC pēc 12 stundu ievades intervāla ir 18,46 µg·h/ml (3,02 – 32,95). Ir konstatēts, ka 50 mg un 150 mg kapsulas ir bioekvivalentas. Perorālā šķīduma biopieejamība pie ekvivalentām devām ir mazāka nekā kapsulām, AUC un C_{max} ir zemāki attiecīgi par 14% un 19% (skatīt apakšpunktu 4.2).

Kaut arī ievadot amprenaviru kopā ar ēdienu, AUC pazeminās par 25%, tas neietekmē amprenavira koncentrāciju 12 stundas pēc ievades (C_{12}). Tādēļ, kaut arī ēdiens ietekmē uzsūkšanās apjomu un ātrumu, tas neietekmē caurmēra līdzsvara koncentrāciju ($C_{min,ss}$).

Izkliede: šķietamais sadales tilpums ir apmēram 430 litri (6 l/kg, pieņemot, ka ķermeņa masa ir 70 kg), kas norāda uz lielu izklijes tilpumu, amprenaviram brīvi penetrējot audos arī ārpus sistēmiskās cirkulācijas. Amprenavira koncentrācija cerebrospinalajā šķīdumā ir mazāka par 1% no koncentrācijas plazmā.

In vitro pētījumos amprenavira saistīšanās ar olbaltumvielām ir apmēram 90%. Amprenavirs galvenokārt saistās ar alfa-1-skābo glikoproteīnu (AAG), bet arī ar albumīnu. Ir novērots, ka antiretrovīrusu terapijas laikā AAG koncentrācija samazinās. Šīs izmaiņas noved pie kopējās aktīvās substances plazmas koncentrācijas pazemināšanās, tomēr brīvā amprenavira – darbīgās vielas – daudzums paliek nemainīgs. Kaut gan absolūtā brīvās aktīvās vielas koncentrācija paliek nemainīga, brīvās aktīvās vielas procentuālās attiecības visā dozēšanas intervāla laikā svārstās, kopējai aktīvās vielas līdzsvara koncentrācijai mainoties no $C_{max,ss}$ līdz $C_{min,ss}$. Tas izraisa kopējās darbīgās vielas šķietamā sadales tilpuma izmaiņas, bet brīvās darbīgās vielas sadales tilpums paliek nemainīgs.

Klīniski nozīmīgas saistīšanās izmaiņas, kurās piedalās medikamenti, kas primāri saistās ar AAG, parasti nav novērotas. Tādēļ iespēja, ka proteīnu piesaistes izmaiņas dēļ varētu notikt mijiedarbība ar amprenaviru, ir niecīga.

Metabolisms: primārais amprenavira metabolisms notiek aknās, mazāk par 3% neizmainītā veidā izdalās ar urīnu. Primārais metabolisma ceļš ietver citohroma P450 enzīmu CYP3A4. Amprenavirs ir CYP3A4 substrāts un arī tā inhibitors. Tādējādi, kopā ar Agenerase lietojot medikamentus, kas darbojas kā CYP3A4 inhibitori, substrāti vai induktori, jāievēro piesardzība (skatīt apakšpunktu 4.3, 4.4 un 4.5).

Eliminācija: plazmas eliminācijas pusperiods svārstās no 7,1 līdz 10,6 stundām. Pēc atkārtotām perorālām amprenavira devām (1200 mg divas reizes dienā) netiek novērota nozīmīga aktīvās vielas uzkrāšanās. Primārais amprenavira eliminācijas ceļš ir saistīts ar aknu metabolismu, mazāk par 3% neizmainītā veidā izdalās ar urīnu. Metabolīti un neizmainītais amprenavirs veido apmēram 14% no ievadītās amprenavira devas urīnā, bet fecēs apmēram 75%.

Īpašas pacientu grupas

Bērni: amprenavira farmakokinētika bērniem (no 4 gadu vecuma) ir līdzīga tai, kādu novēro pieaugušajiem. Līdzīgu ekspozīciju ar amprenaviru kā sasniedz pieaugušajiem, ievadot Agenerase kapsulas pa 1200 mg divas reizes diena, bērniem iespējams sasniegt, ievadot 20 mg/kg divas reizes dienā vai 15 mg/kg trīs reizes dienā. Amprenavirs perorālā šķīduma formā ir par 14% mazāk biopieejams nekā kapsulās, tādēļ Agenerase šķīdumu un Agenerase kapsulas nevar savstarpēji aizvietot attiecībā 1 miligrams : 1 miligramu.

Gados vecāki pacienti: amprenavira farmakokinētika pacientiem pēc 65 gadu vecuma nav pētīta.

Nieru funkciju traucējumi: pacienti ar nieru funkciju traucējumiem nav atsevišķi pētīti. Mazāk par 3% amprenavira tiek izdalīti ar urīnu neizmainītā veidā. Tādējādi nieru funkciju traucējumu ietekmei uz amprenavira elimināciju vajadzētu būt minimālai, tādēļ sākotnēji devas pielāgošanu neuzskata par nepieciešamu.

Aknu funkciju traucējumi: pacientiem ar vidējiem un smagiem aknu funkciju traucējumiem amprenavira farmakokinētika ir ievērojami izmainīta. Pacientiem ar vidēji izteiktiem aknu funkciju traucējumiem amprenavira AUC pieaug gandrīz trīskārt, bet pacientiem ar smagiem aknu funkciju traucējumiem - četrkārt. Atbilstoši AUC pieaugumam samazinās arī klīrenss. Agenerase perorālo šķīdumu nedrīkst lietot pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem vai mazspēju (skatīt apakšpunktu 4.3).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ilgtermiņa karcinogenitātes pētījumos, lietojot amprenaviru žurkām un pelēm, tēviņiem tika konstatētas labdabīgas hepatocelulāras adenomas pie ekspozīcijas, kas ir 2,0 reizes (pelēm) vai 3,8 reizes (žurkām) lielāka kā cilvēkiem, kuri saņem 1200 mg amprenaviru viena paša divas reizes dienā. Peļu tēviņiem hepatocelulāro izmaiņu perēkli tika konstatēti pie devām, kas vismaz 2,0 reizes pārsniedz terapeitisko ekspozīciju cilvēkiem.

Lielāks hepatocelulārās karcinomas sastopamības biežums tika konstatēts visās peļu tēviņu amprenavira terapijas grupās. Tomēr šis palielinājums nebija statistiski nozīmīgi atšķirīgs kontroles peļu tēviņiem attiecīgos testos. Šajos pētījumos konstatēto hepatocelulāro adenomu un karcinomu rašanās mehānisms nav noskaidrots un novērotā efekta nozīmība cilvēkiem nav skaidra. Tomēr ir pārāk maz pierādījumu par zāļu ietekmi uz cilvēkiem gan klīniskajos pētījumos, gan pēc laišanas tirgū, lai varētu uzskatīt šīs atradnes par klīniski nozīmīgām.

Virknē *in vitro* un *in vivo* ģenētiskās toksicitātes pārbaūžu, ieskaitot baktēriju reversās mutācijas (*Ames Test*), peles limfomas, žurku mikrokodola un cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testus, amprenavirs nebija mutagēns vai genotoksisks.

Toksikoloģijas pētījumos ar pieaugušiem dzīvniekiem klīniski nozīmīgās atradnes galvenokārt bija saistītas ar aknu un gastrointestināliem traucējumiem. Par hepatotoksisko iedarbību liecināja aknu enzīmu līmeņa un aknu svara paaugstināšanās un mikroskopiskā aina, ieskaitot hepatocītu nekrozi. Hepatotoksisko iedarbību klīniskajā praksē iespējams izvērtēt un monitorēt, nosakot ALAT, ASAT un sārmainās fosfatāzes aktivitāti. Tomēr pacientiem, kurus novēroja klīniskos pētījumos, netika atklāta nozīmīga hepatotoksicitāte ne Agenerase lietošanas laikā, ne pēc tās.

Amprenavirs neietekmēja auglību. Dzīvnieku pētījumos neatklāja lokāli toksisku vai sensibilizējošu iedarbību, tomēr atklāja viegli kairinošas īpašības attiecībā uz trušā aci.

Toksicitātes pētījumos ar jauniem dzīvniekiem, ko novēroja no 4 dienu vecuma, gan kontrolgrupā, gan amprenavira grupā novēroja lielu mortalitāti. Tas liecina par to, ka jauniem dzīvniekiem nav pilnībā izveidojušies metabolisma ceļi, tādēļ tie nav spējīgi izdalīt amprenaviru un dažas svarīgās medikamenta sastāvdaļas (piem. propilēnglikolu, PEG 400). Tomēr nav iespējams izslēgt ar PEG 400 saistītas anafilaktiskās reakcijas iespējamību. Klīniskos pētījumos pagaidām nav noteikta amprenavira lietošanas drošība un efektivitāte bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem.

Grūsnām peļu, trušu un žurku mātītēm neradās nozīmīga ietekme uz embriofetālo attīstību. Tomēr pie sistēmiskajām koncentrācijām, kas bija ievērojami zemākas (truši) vai nebija ievērojami augstākas (žurkas) nekā sagaidāmas cilvēkam pie terapeitiskām devām, novēroja virkni sīko pazīmju, piem. aizkrūts dziedzeru pagarināšanās, neliels skeleta variācijas, kas liecina par attīstības aizkavēšanos. Trušiem un žurkām atklāja devas atkarīgu placentas masas pieaugumu, un tas var liecināt par ietekmi uz placentas funkcijām. Tādēļ sievietēm, kurām iespējama grūtniecības iestāšanās un kurās lieto Agenerase, iesaka izmantot drošu kontracepciju (piem. barjermetodes).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Propilēnglikols,
makrogols 400 (PEG 400),
d-alfa tokoferola polietilēna glikola 1000 sukcināts,
acesulfāma kālija sāls,
saharīna nātrijs sāls,
nātrijs hlorīds,
mākslīgā vīnogu košļājamās gumijas aromātviena,
dabīgā piparmētru aromātviena,
mentols,
citronskābes anhidrīds,
nātrijs citrāta dihidrāts,
attīrīts ūdens.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Iznīciniet šķīdumu 15 dienas pēc pudeles pirmās atvēršanas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Baltas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelītes, kas satur 240 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai. Iepakojumam pievienots 20 ml dozēšanas vāciņš.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/00/148/004

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2000. gada 20. oktobris
Pārreģistrācijas datums: 2005. gada 17. novembris.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu>

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Mīkstās kapsulas

- Glaxo Operations UK Limited, kas tirgojas kā GlaxoWellcome Operations, Priory street, Ware, Hertfordshire SG12 ODJ, Lielbritānija
Ražošanas licenci izsniegusi Zāļu kontroles aģentūra 1995. gada 30. jūnijā, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, london SW8 5NQ, Lielbritānija

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

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

Zāļu lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Zāles, kurām ir parakstīšanas ierobežojumi. (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, 4.2)

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELĪTES ETIĶETE INSTRUKCIJA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Agenerase 50 mg mīkstās kapsulas
Amprenavir

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS(I)

Katra kapsula satur 50 mg amprenavira

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šis produkts satur glicerīnu, sorbitolu E420 un propilēnglikolu
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

480 mīkstās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)
--

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/00/148/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr. {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELĪTES ETIĶETE INSTRUKCIJA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Agenerase 150 mg mīkstās kapsulas
Amprenavir

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS(I)

Katra kapsula satur 150 mg amprenavira

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šis produkts satur glicerīnu, sorbitolu E420 un propilēnglikolu
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

240 mīkstās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)
--

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/00/148/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr. {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Agenerase 150 mg mīkstās kapsulas
Amprenavir

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS(I)

Katra kapsula satur 150 mg amprenavira

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šis produkts satur glicerīnu, sorbitolu E420 un propilēnglikolu
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Iepakojuma saturs: Divas pudeles, katra satur 240 mīkstās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)
--

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/00/148/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr. {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Agenerase 15 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
Amprenavir

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS(I)

15 mg/ml amprenavira

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šis produkts satur propilēnglikolu, kāliju un nātriju
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pudeles saturs: 240 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai, kas satur 15 mg/ml amprenavira
Iepakojumam pievienots 20 ml dozēšanas vāciņš

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Iznīciniet šķīdumu 15 dienas pēc pudeles pirmās atvēršanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)
--

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/00/148/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr. {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

INSTRUKCIJA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Agenerase 15 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
Amprenavir

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS(I)

15 mg/ml amprenavira

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Šis produkts satur propilēnglikolu, kāliju un nātriju
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pudeles saturs: 240 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai, kas satur 15 mg/ml amprenavira
Iepakojumam pievienots 20 ml dozēšanas vāciņš

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Iznīciniet šķīdumu 15 dienas pēc pudeles pirmās atvēršanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)
--

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/00/148/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr. {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Agenerase 50 mg mīksts kapsulas

Amprenavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Agenerase un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Agenerase lietošanas
3. Kā lietot Agenerase
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Agenerase
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR AGENERASE UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Agenerase pieder antivīrusu preparātu grupai, ko sauc par proteāzu inhibitoriem. Šos medikamentus lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai.

Agenerase tiek lietots ar HIV-1 inficētu pieaugušo un bērnu, kuri vecāki par 4 gadiem, ārstēšanai, ja tie iepriekš ir lietojuši proteāzu inhibitorus (PI). Agenerase tiek izrakstīta lietošanai kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu medikamentiem. Jūsu ārsts parasti norādīs, ka Agenerase kapsulas jālieto kopā ar nelielām ritonavīra devām, kas pastiprina tā efektivitāti. Amprenavīra izvēle ir jābalsta uz vīrusa rezistences testu datiem, ko Jūsu ārsts iespējams veiks, un Jūsu iepriekš saņemto terapiju.

Nav pierādīts ieguvums no amprenavīra lietošanas, papildinot to ar ritonavīru, pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši PI.

2. PIRMS AGENERASE LIETOŠANAS

Nelietojiet Agenerase šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret amprenavīru vai arī kādu citu Agenerase sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga aknu slimība (skatīt "Īpaša piesardzība, lietojot Agenerase, nepieciešama šādos gadījumos")
- Jūs pašlaik lietojat kādas no sekojošām zālēm:
 - astemizolu vai terfenadīnu (parasti lieto alerģijas simptomu ārstēšanai – šīs zāles var būt pieejamas bez receptes)
 - pimoziīdu (lieto šizofrēnijas ārstēšanai)
 - cisapriīdu (lieto dažādu kuņģa darbības traucējumu atvieglošanai)
 - melnā rudzu grauda alkaloīdus (lieto galvassāpju ārstēšanai)
 - rifampicīnu (lieto tuberkulozes ārstēšanai)
 - amiodaronu, hinidīnu (lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai)
 - flekainīdu un propafenonu (sirds līdzekļi)
 - triazolāmu un perorāli (iekšķīgi) lietojamu midazolāmu (lieto miega uzlabošanai un/ vai trauksmes mazināšanai)
 - bepridilu (lieto hipertensijas ārstēšanai)

- ja Jūs šobrīd lietojat jebkādu preparātu, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), jo tas var apturēt pareizu Agenerase iedarbību (skatīt “Citu zāļu lietošana”).

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir kāds no šiem nosauktajiem stāvokļiem, vai Jūs lietojat kādas no iepriekš minētajām zālēm.

Īpaša piesardzība, lietojot Agenerase, nepieciešama šādos gadījumos

Jums būs jālieto Agenerase katru dienu. Šīs zāles palīdz kontrolēt Jūsu stāvokli, bet neizārstē HIV infekciju. Jums joprojām var attīstīties citas infekcijas un slimības, kas ir saistītas ar HIV. Tādēļ Jums ir jāturpina regulāri apmeklēt ārstu. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jūsu ārsts ieteica Jums lietot Agenerase kapsulas kopā ar nelielām ritonavira devām, ko izmanto to aktivitātes stimulēšanai, lūdzu, pirms terapijas uzsākšanas rūpīgi izlasiet ritonavira lietošanas instrukciju.

Pašlaik nav pietiekami daudz informācijas, lai varētu ieteikt Agenerase lietošanu bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem. Nav arī pietiekami daudz informācijas, lai ieteiktu Agenerase kapsulu lietošanu, pastiprinot tās iedarbību ar ritonaviru, bērniem vecumā no 4 līdz 12 gadiem vai pacientiem, kuru svars ir mazāk nekā 50 kilogrami.

Agenerase var mijiedarboties ar citiem medikamentiem, ko Jūs lietojat, tādēļ pirms šī medikamenta lietošanas ir svarīgi izlasīt sadaļu “Citu zāļu lietošana”.

Jums jāpastāsta savam ārstam par visiem veselības traucējumiem, kas Jums pašlaik ir vai agrāk ir bijuši.

- Lūdzu, aprunājieties ar savu ārstu, ja Jums ir bijusi aknu slimība. Pacientiem, kuriem ir hronisks B vai C hepatīts un kuri tiek ārstēti ar antiretrovīrusu medikamentiem, ir palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknām saistītu blakusefektu risks, un viņiem var būt nepieciešamas asinsanalīzes aknu funkciju kontrolei.
- Agenerase lietošana kopā ar ritonaviru nav pētīta pacientiem ar aknu slimībām. Ja Jūsu aknu slimība ir smaga, Jūs nedrīkstat lietot šo kombināciju.
- Agenerase kapsulu lietošana (bez ritonavira pastiprinošā efekta) ir pētīta pacientiem ar aknu slimībām. Ja Jums ir aknu slimība un Jūsu ārsts izlemj lietot nepastiprinātas Agenerase kapsulas (tas ir, bez ritonavira), iespējams, ka Agenerase deva būs jāpielāgo.
- Ir ziņots par pastiprinātu asiņošanu hemofilijas pacientiem, kuri lieto proteāžu inhibitorus. Tās iemesls nav skaidrs. Iespējams, ka asiņošanas mazināšanai Jums būs papildus jālieto VIII faktors.
- Pacientiem, kuri saņem kombinētu antiretrovīrusu terapiju, var rasties ķermeņa tauku pārsadale, uzkrāšanās vai zudums. Sazinieties ar savu ārstu, ja ievērojat ķermeņa tauku izmaiņas.
- Dažiem pacientiem ar tālu progresējušu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnistisko infekciju, drīz pēc tam, kad uzsākta medikamentu, kas darbojas pret HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko oportūnistisko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu!
- Ja Jums ir kādas citas neskaidrības attiecībā uz veselības stāvokli, apspriediet tās ar savu ārstu!

Kaulu problēmas

Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss, var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Nav pierādīts, ka Agenerase lietošana samazinātu risku inficēt citus cilvēkus ar HIV dzimumceļā vai arī ar asinīm, tādēļ ir jāturpina ievērot atbilstošus piesardzības pasākumus.

Citu zāļu lietošana

Pirms Agenerase terapijas uzsākšanas, pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tas **ir ļoti svarīgi**, jo, lietojot dažu veidu medikamentus vienlaikus ar Agenerase, medikamentu efekts var pavājināties vai pastiprināties. Dažreiz tas var izraisīt smagus veselības traucējumus.

Ir dažas zāles, ko Jūs **nedrīkstat** lietot vienlaikus ar Agenerase (sīkākai informācijai lūdzu skatīt „Nelietojiet Agenerase šādos gadījumos”).

Agenerase var mijiedarboties arī ar dažām citām zālēm. Tālāk uzskaitītās zāles kopā ar Agenerase drīkst lietot tikai pēc konsultēšanās ar ārstu: anestēzijas līdzekļus (piem. lidokaīnu), antibiotikas (piem. rifabutīnu, klaritromicīnu, dapsonu un eritromicīnu), pretsēnīšu līdzekļus (piem. ketokonazolu, itraconazolu), pretmalārijas līdzekļus (piem. halofantrīnu), pretkrampju līdzekļus (piem. karbamazepīnu, fenitoīnu un fenobarbitālu), kalcija kanālu blokatorus (piem. amlodipīnu, diltiazemu, felodipīnu, isradipīnu, nikardipīnu, nifedipīnu, nimodipīnu, nisoldipīnu un verapamilu), holesterīna līmeni pazeminošas zāles (piem. atorvastatīnu, lovastatīnu un simvastatīnu), zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai (piem. sildenafilu un vardenafilu), ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus (piem. delavirdīnu, efavirenzu un nevirapīnu), opioīdus (piem. metadonu), hormonus līdzīgus kā estrogēni un progestīni (piem. hormonālie pretapaugļošanās līdzekļi, jeb „pilles”), dažus glikokortikoidus (piem. flutikazona propionātu un budezonīdu), tricikliskos antidepresantus (piem. dezipramīnu un nortriptilīnu), nomierinošus līdzekļus (piem. midazolamu, ko ievada injekciju veidā), paroksetīnu un citas (piem. klozapīnu un loratadīnu).

Lai samazinātu iespējamo risku, ārsts var nozīmēt papildus asins analīzes, ja Jūs vienlaikus ar Agenerase lietojat medikamentus, kas var izraisīt smagas blakusparādības, piem. karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, lidokaīnu, ciklosporīnu, takrolimus, rapamicīnu, tricikliskos antidepresantus un varfarīnu.

Ja Jūs lietojat perorālos kontracepcijas līdzekļus, Agenerase terapijas laikā ir ieteicams izmantot citu metodi (piem., prezervatīvu), lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Vienlaicīga Agenerase un perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošana var samazināt Agenerase terapeitisko efektu.

Agenerase lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem

Agenerase kapsulas jānorij veselas ar ūdeni vai citu dzērienu. Tās var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai Jūs tuvākajā laikā plānojat grūtniecību, informējiet par to savu ārstu! Agenerase lietošanas drošība grūtniecības laikā cilvēkiem nav pierādīta. Pirms lietot jebkuras zāles, lūdziet padomu ārstam vai farmaceitam.

Agenerase lietošanas laikā neiesaka barot bērnu ar krūti. HIV inficētām sievietēm tiek ieteikts nebarot bērnu ar krūti, lai izvairītos no bērna inficēšanas ar HIV.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana:

Nav veikti pētījumi par Agenerase ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Agenerase Jums izraisa reiboni, nelietojiet nekādas ierīces un mehānismus.

Svarīga informācija par Agenerase kapsulu sastāvdaļām

Šīs kapsulas satur glicerīnu, kas lielās devās var izraisīt blakusefektus. Glicerīns var izraisīt galvassāpes, gremošanas traucējumus un caureju.

Šīs kapsulas satur arī sorbitolu. Ja Jūsu ārsts ir teicis, ka Jūs nepanesat kādu cukuru, apspriedieties ar savu ārstu pirms šī medikamenta lietošanas.

Tā kā Agenerase kapsulas satur E vitamīnu, nevajag papildus lietot E vitamīnu.

3. KĀ LIETOT AGENERASE

Vienmēr lietojiet Agenerase tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Ja gremošanas traucējumu dēļ Jums jālieto antacīdi vai ja Jūs lietojat medikamentus, kas satur antacīdu (piem. didanozīnu), tiek ieteikts tos lietot vairāk nekā stundu pirms vai pēc Agenerase ieņemšanas, jo pretējā gadījumā Agenerase iedarbība var samazināties.

- Norijiet Agenerase kapsulas veselas, uzdzerot ūdeni vai citu dzērienu. Tās var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.
- *Pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma) (ja ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg):* parastā Agenerase kapsulu deva ir 600 mg divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavira divas reizes dienā, kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu medikamentiem. Ja Jūsu ārsts uzskata, ka ritonavira lietošana Jums nav piemērota, Jums būs jālieto lielāka Agenerase deva (1200 mg divas reizes dienā).
- *Bērniem (vecumā no 4 līdz 12 gadiem) un pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg:* devu atkarībā no Jūsu ķermeņa masas aprēķinās ārsts. Parastā Agenerase kapsulu deva ir 20 mg uz katru svara kilogramu divas reizes dienā. Jūs nedrīkstat lietot vairāk kā 2400 mg dienā. Dažos gadījumos, ja Jūs vienlaikus lietojat citus medikamentus, ārsts var izmainīt Agenerase devu.

Lai Agenerase terapija sniegtu maksimālo efektu, ir ļoti svarīgi lietot **visu** dienas devu, ko nozīmējis ārsts.

Bērniem un pieaugušajiem, kuri nespēj norīt kapsulas, ir pieejams Agenerase šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Ja esat lietojis Agenerase vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat iedzēris vairāk Agenerase nekā nozīmēts, Jums nekavējoties jākonsultējas ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Agenerase

Ja esat aizmirsis iedzert Agenerase, iedzeriet to, tiklīdz atceraties, un turpiniet zāļu lietošanu kā iepriekš. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu!

Ja Jūs pārtraucat lietot Agenerase

Jūs **nedrīkstat** pārtraukt lietot Agenerase, nekonsultējoties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiert savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Agenerase var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

HIV infekcijas gadījumā ne vienmēr ir iespējams noteikt, vai attiecīgās blakusparādības izraisa Agenerase, citi vienlaicīgi lietoti medikamenti vai arī HIV infekcija. Tādēļ ļoti svarīgi ir pastāstīt ārstam par visām izmaiņām Jūsu veselības stāvoklī.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 10 no 100 ārstētajiem pacientiem)

- Galvassāpes, nogurums
- Caureja, slikta pašsajūta, vemšana, meteorisms
- Izsitumi uz ādas (sārti, pacelti vai niezoši) - Retos gadījumos ādas izsitumi var būt stipri izteikti, un medikamenta lietošana var būt jāpārtrauc
- Holesterīna (asins tauku veids) līmeņa paaugstināšanās. Ārsts Jums pārbaudīs tauku līmeni asinīs pirms Agenerase lietošanas uzsākšanas un ārstēšanās laikā.

Biežas blakusparādības (var skart 1 līdz 10 no 100 ārstētajiem pacientiem)

- Triglicerīdu (asins tauku veids) pieaugums, ķermeņa formas izmaiņas tauku pārsadales dēļ
- Garastāvokļa izmaiņas, depresija, miega traucējumi, apetītes zudums
- Tirpšana vai nejutīgums lūpu un mutes apvidū, nekontrolētas kustības
- Sāpes, diskomforts vai palielināts skābes daudzums kuņģī, šķidra vēdera izeja
- Aknu izstrādāto enzīmu t.s. transamināžu un aizkuņģa dziedzera izstrādātā enzīma t.s. amilāzes pieaugums

Retākas blakusparādības (var skart mazāk nekā 1 no 100 ārstētajiem pacientiem)

- Cukura līmeņa paaugstināšanās asinīs. Ārsts Jums pārbaudīs glikozes līmeni asinīs pirms Agenerase lietošanas uzsākšanas un ārstēšanās laikā.
- Vielas, ko sauc par bilirubīnu, līmeņa paaugstināšanās asinīs
- Sejas, lūpu un mēles pietūkums (angioneirotiskā tūska)

Retas blakusparādības (var skart 1 no 1000 ārstētajiem pacientiem)

- Smaga vai dzīvību apdraudoša ādas reakcija (Stīvensa-Džonsona sindroms)

Citas iespējamās parādības

Ir bijuši ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu A un B hemofilijas pacientiem proteāžu inhibitoru lietošanas laikā. Ja arī Jums sākas asiņošana, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.

Ir ziņots par muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu, īpaši, ja tiek lietota antiretrovīrusu terapija, kurā ietilpst proteāžu inhibitori un nukleozīdu analogi. Retos gadījumos šie muskuļu simptomi ir bijuši smagi (rabdomiolīze).

Kombinētā antiretrovīrusu terapija var izraisīt figūras pārmaiņas tauku pārsadales dēļ. Tas var ietvert tauku zudumu no kājām, rokām un sejas, tauku daudzuma palielināšanos vēderā un citos iekšējos orgānos, krūšu palielināšanos un tauku uzkrāšanos kakla mugurējā daļā („bifeļa kupris”). Šo parādību cēlonis un ilgtermiņa ietekme uz veselību pašlaik nav zināma. Kombinētā antiretrovīrusu terapija var izraisīt arī pienskābes un cukura līmeņa paaugstināšanos asinīs, hiperlipidēmiju (asins tauku daudzuma paaugstināšanos) un insulīna rezistenci.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT AGENERASE

Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietot Agenerase pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Agenerase satur

Aktīvā viela ir amprenavirs

Katra Agenerase kapsula satur 50 mg amprenavira.

Citas sastāvdaļas kapsulā ir d-alfa tokoferola polietilēna glikola 1000 sukcināts (TPGS), makrogols 400 (polietilēnglikols 400) un propilēnglikols. Kapsulas apvalks satur želatīnu, glicerīnu, d-sorbitola un sorbitāna šķīdumus, titāna dioksīdu, sarkano apdrukas tinti.

Agenerase ārējais izskats un iepakojums

Agenerase 50 mg mīkstās kapsulas ir iepakotas plastikāta pudelītēs pa 480 mīkstajām kapsulām. Mīkstās kapsulas ir iegarenas formas, necaurspīdīgas, krāsa variē no baltas līdz krēmkrāsai, uz kapsulas ir uzraksts "GX CC1".

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Ražotājs

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Lielbritānija

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Agenerase 150 mg mīkstās kapsulas

Amprenavīr

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Agenerase un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Agenerase lietošanas
3. Kā lietot Agenerase
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Agenerase
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR AGENERASE UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Agenerase pieder antivīrusu preparātu grupai, ko sauc par proteāzu inhibitoriem. Šos medikamentus lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai.

Agenerase tiek lietots ar HIV-1 inficētu pieaugušo un bērnu, kuri vecāki par 4 gadiem, ārstēšanai, ja tie iepriekš ir lietojuši proteāzu inhibitorus (PI). Agenerase tiek izrakstīta lietošanai kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu medikamentiem. Jūsu ārsts parasti norādīs, ka Agenerase kapsulas jālieto kopā ar nelielām ritonavīra devām, kas pastiprina tā efektivitāti. Amprenavīra izvēle ir jābalsta uz vīrusa rezistences testu datiem, ko Jūsu ārsts iespējams veiks, un Jūsu iepriekš saņemto terapiju.

Nav pierādīts ieguvums no amprenavīra lietošanas, papildinot to ar ritonavīru, pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši PI.

2. PIRMS AGENERASE LIETOŠANAS

Nelietojiet Agenerase šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret amprenavīru vai arī kādu citu Agenerase sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga aknu slimība (skatīt "Īpaša piesardzība, lietojot Agenerase, nepieciešama šādos gadījumos")
- Jūs pašlaik lietojat kādas no sekojošām zālēm:
 - astemizolu vai terfenadīnu (parasti lieto alerģijas simptomu ārstēšanai – šīs zāles var būt pieejamas bez receptes)
 - pimoziīdu (lieto šizofrēnijas ārstēšanai)
 - cisapriīdu (lieto dažādu kuņģa darbības traucējumu atvieglošanai)
 - melnā rudzu grauda alkaloīdus (lieto galvassāpju ārstēšanai)
 - rifampicīnu (lieto tuberkulozes ārstēšanai)
 - amiodaronu, hinidīnu (lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai)
 - flekainīdu un propafenonu (sirds līdzekļi)
 - triazolāmu un perorāli (iekšķīgi) lietojamu midazolāmu (lieto miega uzlabošanai un/ vai trauksmes mazināšanai)
 - bepridilu (lieto hipertensijas ārstēšanai)

- ja Jūs šobrīd lietojat jebkādu preparātu, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), jo tas var apturēt pareizu Agenerase iedarbību (skatīt “Citu zāļu lietošana”).

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir kāds no šiem nosauktajiem stāvokļiem, vai Jūs lietojat kādas no iepriekš minētajām zālēm

Īpaša piesardzība, lietojot Agenerase, nepieciešama šādos gadījumos

Jums būs jālieto Agenerase katru dienu. Šīs zāles palīdz kontrolēt Jūsu stāvokli, bet neizārstē HIV infekciju. Jums joprojām var attīstīties citas infekcijas un slimības, kas ir saistītas ar HIV. Tādēļ Jums ir jāturpina regulāri apmeklēt ārstu. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jūsu ārsts ieteica Jums lietot Agenerase kapsulas kopā ar nelielām ritonavira devām, ko izmanto to aktivitātes stimulēšanai, lūdzu, pirms terapijas uzsākšanas rūpīgi izlasiet ritonavira lietošanas instrukciju.

Pašlaik nav pietiekami daudz informācijas, lai varētu ieteikt Agenerase lietošanu bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem. Nav arī pietiekami daudz informācijas, lai ieteiktu Agenerase kapsulu lietošanu, pastiprinot tās iedarbību ar ritonaviru, bērniem vecumā no 4 līdz 12 gadiem vai pacientiem, kuru svars ir mazāk nekā 50 kilogrami.

Agenerase var mijiedarboties ar citiem medikamentiem, ko Jūs lietojat, tādēļ pirms šī medikamenta lietošanas ir svarīgi izlasīt sadaļu “Citu zāļu lietošana”.

Jums jāpastāsta savam ārstam par visiem veselības traucējumiem, kas Jums pašlaik ir vai agrāk ir bijuši.

- Lūdzu, aprunājieties ar savu ārstu, ja Jums ir bijusi aknu slimība. Pacientiem, kuriem ir hronisks B vai C hepatīts un kuri tiek ārstēti ar antiretrovīrusu medikamentiem, ir palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknām saistītu blakusefektu risks, un viņiem var būt nepieciešamas asinsanalīzes aknu funkciju kontrolei.
- Agenerase lietošana kopā ar ritonaviru nav pētīta pacientiem ar aknu slimībām. Ja Jūsu aknu slimība ir smaga, Jūs nedrīkstat lietot šo kombināciju.
- Agenerase kapsulu lietošana (bez ritonavira pastiprinošā efekta) ir pētīta pacientiem ar aknu slimībām. Ja Jums ir aknu slimība un Jūsu ārsts izlemj lietot nepastiprinātas Agenerase kapsulas (tas ir, bez ritonavira), iespējams, ka Agenerase deva būs jāpielāgo.
- Ir ziņots par pastiprinātu asiņošanu hemofilijas pacientiem, kuri lieto proteāžu inhibitorus. Tās iemesls nav skaidrs. Iespējams, ka asiņošanas mazināšanai Jums būs papildus jālieto VIII faktors.
- Pacientiem, kuri saņem kombinētu antiretrovīrusu terapiju, var rasties ķermeņa tauku pārsadale, uzkrāšanās vai zudums. Sazinieties ar savu ārstu, ja ievērojat ķermeņa tauku izmaiņas.
- Dažiem pacientiem ar tālu progresējušu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnistisko infekciju, drīz pēc tam, kad uzsākta medikamentu, kas darbojas pret HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko oportūnistisko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu!
- Ja Jums ir kādas citas neskaidrības attiecībā uz veselības stāvokli, apspriediet tās ar savu ārstu!

Kaulu problēmas

Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss, var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Nav pierādīts, ka Agenerase lietošana samazinātu risku inficēt citus cilvēkus ar HIV dzimumceļā vai arī ar asinīm, tādēļ ir jāturpina ievērot atbilstošus piesardzības pasākumus.

Citu zāļu lietošana:

Pirms Agenerase terapijas uzsākšanas, pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tas **ir ļoti svarīgi**, jo, lietojot dažu veidu medikamentus vienlaikus ar Agenerase, medikamentu efekts var pavājināties vai pastiprināties. Dažreiz tas var izraisīt smagus veselības traucējumus.

Ir dažas zāles, ko Jūs **nedrīkstat** lietot vienlaikus ar Agenerase (sīkākai informācijai lūdzu skatīt „Nelietojiet Agenerase šādos gadījumos”).

Agenerase var mijiedarboties arī ar dažām citām zālēm. Tālāk uzskaitītās zāles kopā ar Agenerase drīkst lietot tikai pēc konsultēšanās ar ārstu: anestēzijas līdzekļus (piem. lidokaīnu), antibiotikas (piem. rifabutīnu, klaritromicīnu, dapsonu un eritromicīnu), pretsēnīšu līdzekļus (piem. ketokonazolu, itraconazolu), pretmalārijas līdzekļus (piem. halofantrīnu), pretkrampju līdzekļus (piem. karbamazepīnu, fenitoīnu un fenobarbitālu), kalcija kanālu blokatorus (piem. amlodipīnu, diltiazemu, felodipīnu, isradipīnu, nikardipīnu, nifedipīnu, nimodipīnu, nisoldipīnu un verapamilu), holesterīna līmeni pazeminošas zāles (piem. atorvastatīnu, lovastatīnu un simvastatīnu), zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai (piem. sildenafilu un vardenafilu), ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus (piem. delavirdīnu, efavirenzu un nevirapīnu), opioīdus (piem. metadonu), hormonus līdzīgus kā estrogēni un progestīni (piem. hormonālie pretapaugļošanās līdzekļi, jeb „pilles”), dažus glikokortikoidus (piem. flutikazona propionātu un budezonīdu), tricikliskos antidepresantus (piem. dezipramīnu un nortriptilīnu), nomierinošus līdzekļus (piem. midazolamu, ko ievada injekciju veidā), paroksetīnu un citas (piem. klozapīnu un loratadīnu).

Lai samazinātu iespējamo risku, ārsts var nozīmēt papildus asins analīzes, ja Jūs vienlaikus ar Agenerase lietojat medikamentus, kas var izraisīt smagas blakusparādības, piem. karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, lidokaīnu, ciklosporīnu, takrolimus, rapamicīnu, tricikliskos antidepresantus un varfarīnu.

Ja Jūs lietojat perorālos kontracepcijas līdzekļus, Agenerase terapijas laikā ir ieteicams izmantot citu metodi (piem., prezervatīvu), lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Vienlaicīga Agenerase un perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošana var samazināt Agenerase terapeitisko efektu.

Agenerase lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem

Agenerase kapsulas jānorij veselas ar ūdeni vai citu dzērienu. Tās var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai Jūs tuvākajā laikā plānojat grūtniecību, informējiet par to savu ārstu! Agenerase lietošanas drošība grūtniecības laikā cilvēkiem nav pierādīta. Pirms lietot jebkuras zāles, lūdziet padomu ārstam vai farmaceitam.

Agenerase lietošanas laikā neiesaka barot bērnu ar krūti. HIV inficētām sievietēm tiek ieteikts nebarot bērnu ar krūti, lai izvairītos no bērna inficēšanas ar HIV.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi par Agenerase ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Agenerase Jums izraisa reiboni, nelietojiet nekādas ierīces un mehānismus.

Svarīga informācija par Agenerase kapsulu sastāvdaļām

Šīs kapsulas satur glicerīnu, kas lielās devās var izraisīt blakusefektus. Glicerīns var izraisīt galvassāpes, gremošanas traucējumus un caureju.

Šīs kapsulas satur arī sorbitolu. Ja Jūsu ārsts ir teicis, ka Jūs nepanesat kādu cukuru, apspriedieties ar savu ārstu pirms šī medikamenta lietošanas.

Tā kā Agenerase kapsulas satur E vitamīnu, nevajag papildus lietot E vitamīnu.

3. KĀ LIETOT AGENERASE

Vienmēr lietojiet Agenerase tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Ja gremošanas traucējumu dēļ Jums jālieto antacīdi vai ja Jūs lietojat medikamentus, kas satur antacīdu (piem. didanozīnu), tiek ieteikts tos lietot vairāk nekā stundu pirms vai pēc Agenerase ieņemšanas, jo pretējā gadījumā Agenerase iedarbība var samazināties.

- Norijiet Agenerase kapsulas veselas, uzdzerot ūdeni vai citu dzērienu. Tās var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.
- *Pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma) (ja ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg):* parastā Agenerase kapsulu deva ir 600 mg divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavira divas reizes dienā, kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu medikamentiem. Ja Jūsu ārsts uzskata, ka ritonavira lietošana Jums nav piemērota, Jums būs jālieto lielāka Agenerase deva (1200 mg divas reizes dienā).
- *Bērniem (vecumā no 4 līdz 12 gadiem) un pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg:* devu atkarībā no Jūsu ķermeņa masas aprēķinās ārsts. Parastā Agenerase kapsulu deva ir 20 mg uz katru svara kilogramu divas reizes dienā. Jūs nedrīkstat lietot vairāk kā 2400 mg dienā.

Dažos gadījumos, ja Jūs vienlaikus lietojat citus medikamentus, ārsts var izmainīt Agenerase devu.

Lai Agenerase terapija sniegtu maksimālo efektu, ir ļoti svarīgi lietot **visu** dienas devu, ko nozīmējis ārsts.

Bērniem un pieaugušajiem, kuri nespēj norīt kapsulas, ir pieejams Agenerase šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Ja esat lietojis Agenerase vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat iedzēris vairāk Agenerase nekā nozīmēts, Jums nekavējoties jākonsultējas ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Agenerase

Ja esat aizmirsis iedzert Agenerase, iedzeriet to, tiklīdz atceraties, un turpiniet zāļu lietošanu kā iepriekš. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu!

Ja Jūs pārtraucat lietot Agenerase

Jūs **nedrīkstat** pārtraukt lietot Agenerase, nekonsultējoties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiēt savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Agenerase var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. HIV infekcijas gadījumā ne vienmēr ir iespējams noteikt, vai attiecīgās blakusparādības izraisa Agenerase, citi vienlaicīgi lietoti medikamenti vai arī HIV infekcija. Tādēļ ļoti svarīgi ir pastāstīt ārstam par visām izmaiņām Jūsu veselības stāvoklī.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 10 no 100 ārstētajiem pacientiem)

- Galvassāpes, nogurums
- Caureja, slikta pašsajūta, vemšana, meteorisms
- Izsitumi uz ādas (sārti, pacelti vai niezoši) - Retos gadījumos ādas izsitumi var būt stipri izteikti, un medikamenta lietošana var būt jāpārtrauc.
- Holesterīna (asins tauku veids) līmeņa paaugstināšanās. Ārsts Jums pārbaudīs tauku līmeni asinīs pirms Agenerase lietošanas uzsākšanas un ārstēšanās laikā.

Biežas blakusparādības (var skart 1 līdz 10 no 100 ārstētajiem pacientiem)

- Triglicerīdu (asins tauku veids) pieaugums, ķermeņa formas izmaiņas tauku pārsadales dēļ
- Garastāvokļa izmaiņas, depresija, miega traucējumi, apetītes zudums
- Tirpšana vai nejutīgums lūpu un mutes apvidū, nekontrolētas kustības
- Sāpes, diskomforts vai palielināts skābes daudzums kuņģī, šķidra vēdera izeja
- Aknu izstrādāto enzīmu t.s. transamināžu un aizkuņģa dziedzera izstrādātā enzīma t.s. amilāzes pieaugums

Retākas blakusparādības (var skart mazāk nekā 1 no 100 ārstētajiem pacientiem)

- Cukura līmeņa paaugstināšanās asinīs. Ārsts Jums pārbaudīs glikozes līmeni asinīs pirms Agenerase lietošanas uzsākšanas un ārstēšanās laikā.
- Vielas, ko sauc par bilirubīnu, līmeņa paaugstināšanās asinīs
- Sejas, lūpu un mēles pietūkums (angioneirotiskā tūska)

Retas blakusparādības (var skart 1 no 1000 ārstētajiem pacientiem)

- Smaga vai dzīvību apdraudoša ādas reakcija (Stīvensa-Džonsona sindroms)

Citas iespējamās parādības

Ir bijuši ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu A un B hemofilijas pacientiem proteāžu inhibitoru lietošanas laikā. Ja arī Jums sākas asiņošana, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.

Ir ziņots par muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu, īpaši, ja tiek lietota antiretrovīrusu terapija, kurā ietilpst proteāžu inhibitori un nukleozīdu analogi. Retos gadījumos šie muskuļu simptomi ir bijuši smagi (rabdomiolīze).

Kombinētā antiretrovīrusu terapija var izraisīt figūras pārmaiņas tauku pārsadales dēļ. Tas var ietvert tauku zudumu no kājām, rokām un sejas, tauku daudzuma palielināšanos vēderā un citos iekšējos orgānos, krūšu palielināšanos un tauku uzkrāšanos kakla mugurējā daļā („bifeļa kupris”). Šo parādību cēlonis un ilgtermiņa ietekme uz veselību pašlaik nav zināma. Kombinētā antiretrovīrusu terapija var izraisīt arī pienskābes un cukura līmeņa paaugstināšanos asinīs, hiperlipidēmiju (asins tauku daudzuma paaugstināšanos) un insulīna rezistenci.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT AGENERASE

Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietot Agenerase pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Agenerase satur

Aktīvā viela ir amprenavirs.

Katra Agenerase kapsula satur 150 mg amprenavira.

Citas sastāvdaļas kapsulā ir d-alfa tokoferola polietilēna glikola 1000 sukcināts (TPGS), makrogols 400 (polietilēnglikols 400) un propilēnglikols. Kapsulas apvalks satur želatīnu, glicerīnu, d-sorbitola un sorbitāna šķīdumus, titāna dioksīdu, sarkano apdrukas tinti.

Agenerase ārējais izskats un iepakojums

Agenerase 150 mg mīkstās kapsulas ir iepakotas plastikāta pudelītēs pa 240 mīkstajām kapsulām. Mīkstās kapsulas ir iegarenas formas, necaurspīdīgas, krāsa variē no baltas līdz krēmkrāsai, uz kapsulas ir uzraksts "GX CC2".

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Ražotājs

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Lielbritānija

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM
Agenerase 150 mg mīkstās kapsulas
Amprenavīr

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Agenerase un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Agenerase lietošanas
3. Kā lietot Agenerase
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Agenerase
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR AGENERASE UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Agenerase pieder antivīrusu preparātu grupai, ko sauc par proteāzu inhibitoriem. Šos medikamentus lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai.

Agenerase tiek lietots ar HIV-1 inficētu pieaugušo un bērnu, kuri vecāki par 4 gadiem, ārstēšanai, ja tie iepriekš ir lietojuši proteāzu inhibitorus (PI). Agenerase tiek izrakstīta lietošanai kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu medikamentiem. Jūsu ārsts parasti norādīs, ka Agenerase kapsulas jālieto kopā ar nelielām ritonavīra devām, kas pastiprina tā efektivitāti. Amprenavīra izvēle ir jābalsta uz vīrusa rezistences testu datiem, ko Jūsu ārsts iespējams veiks, un Jūsu iepriekš saņemto terapiju.

Nav pierādīts ieguvums no amprenavīra lietošanas, papildinot to ar ritonavīru, pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši PI.

2. PIRMS AGENERASE LIETOŠANAS

Nelietojiet Agenerase šādos gadījumos :

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret amprenavīru vai arī kādu citu Agenerase sastāvdaļu.
- ja Jums ir smaga aknu slimība (skatīt "Īpaša piesardzība, lietojot Agenerase, nepieciešama šādos gadījumos")
- Jūs pašlaik lietojat kādas no sekojošām zālēm:
 - astemizolu vai terfenadīnu (parasti lieto alerģijas simptomu ārstēšanai – šīs zāles var būt pieejamas bez receptes)
 - pimoziīdu (lieto šizofrēnijas ārstēšanai)
 - cisapriīdu (lieto dažādu kuņģa darbības traucējumu atvieglošanai)
 - melnā rudzu grauda alkaloīdus (lieto galvassāpju ārstēšanai)
 - rifampicīnu (lieto tuberkulozes ārstēšanai)
 - amiodaronu, hinidīnu (lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai)
 - flekainīdu un propafenonu (sirds līdzekļi)
 - triazolāmu un perorāli (iekšķīgi) lietojamu midazolāmu (lieto miega uzlabošanai un/ vai trauksmes mazināšanai)
 - bepridilu (lieto hipertensijas ārstēšanai)

- ja Jūs šobrīd lietojat jebkādu preparātu, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), jo tas var apturēt pareizu Agenerase iedarbību iedarbību (skatīt “Citu zāļu lietošana”).

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir kāds no šiem nosauktajiem stāvokļiem, vai Jūs lietojat kādas no iepriekš minētajām zālēm

Īpaša piesardzība, lietojot Agenerase, nepieciešama šādos gadījumos

Jums būs jālieto Agenerase katru dienu. Šīs zāles palīdz kontrolēt Jūsu stāvokli, bet neizārstē HIV infekciju. Jums joprojām var attīstīties citas infekcijas un slimības, kas ir saistītas ar HIV. Tādēļ Jums ir jāturpina regulāri apmeklēt ārstu. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jūsu ārsts ieteica Jums lietot Agenerase kapsulas kopā ar nelielām ritonavira devām, ko izmanto to aktivitātes stimulēšanai, lūdzu, pirms terapijas uzsākšanas rūpīgi izlasiet ritonavira lietošanas instrukciju.

Pašlaik nav pietiekami daudz informācijas, lai varētu ieteikt Agenerase lietošanu bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem. Nav arī pietiekami daudz informācijas, lai ieteiktu Agenerase kapsulu lietošanu, pastiprinot tās iedarbību ar ritonaviru, bērniem vecumā no 4 līdz 12 gadiem vai pacientiem, kuru svars ir mazāk nekā 50 kilogrami.

Agenerase var mijiedarboties ar citiem medikamentiem, ko Jūs lietojat, tādēļ pirms šī medikamenta lietošanas ir svarīgi izlasīt sadaļu “Citu zāļu lietošana”.

Jums jāpastāsta savam ārstam par visiem veselības traucējumiem, kas Jums pašlaik ir vai agrāk ir bijuši.

- Lūdzu, aprunājieties ar savu ārstu, ja Jums ir bijusi aknu slimība. Pacientiem, kuriem ir hronisks B vai C hepatīts un kuri tiek ārstēti ar antiretrovīrusu medikamentiem, ir palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknām saistītu blakusefektu risks, un viņiem var būt nepieciešamas asinsanalīzes aknu funkciju kontrolei.
- Agenerase lietošana kopā ar ritonaviru nav pētīta pacientiem ar aknu slimībām. Ja Jūsu aknu slimība ir smaga, Jūs nedrīkstat lietot šo kombināciju.
- Agenerase kapsulu lietošana (bez ritonavira pastiprinošā efekta) ir pētīta pacientiem ar aknu slimībām. Ja Jums ir aknu slimība un Jūsu ārsts izlemj lietot nepastiprinātas Agenerase kapsulas (tas ir, bez ritonavira), iespējams, ka Agenerase deva būs jāpielāgo.
- Ir ziņots par pastiprinātu asiņošanu hemofilijas pacientiem, kuri lieto proteāžu inhibitorus. Tās iemesls nav skaidrs. Iespējams, ka asiņošanas mazināšanai Jums būs papildus jālieto VIII faktors.
- Pacientiem, kuri saņem kombinētu antiretrovīrusu terapiju, var rasties ķermeņa tauku pārsadale, uzkrāšanās vai zudums. Sazinieties ar savu ārstu, ja ievērojat ķermeņa tauku izmaiņas.
- Dažiem pacientiem ar tālu progresējušu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnistisko infekciju, drīz pēc tam, kad uzsākta medikamentu, kas darbojas pret HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko oportūnistisko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu!
- Ja Jums ir kādas citas neskaidrības attiecībā uz veselības stāvokli, apspriediet tās ar savu ārstu!

Kaulu problēmas

Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss, var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Nav pierādīts, ka Agenerase lietošana samazinātu risku inficēt citus cilvēkus ar HIV dzimumceļā vai arī ar asinīm, tādēļ ir jāturpina ievērot atbilstošus piesardzības pasākumus.

Citu zāļu lietošana

Pirms Agenerase terapijas uzsākšanas, pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tas **ir ļoti svarīgi**, jo, lietojot dažu veidu medikamentus vienlaikus ar Agenerase, medikamentu efekts var pavājināties vai pastiprināties. Dažreiz tas var izraisīt smagus veselības traucējumus.

Ir dažas zāles, ko Jūs **nedrīkstat** lietot vienlaikus ar Agenerase (sīkākai informācijai lūdzu skatīt „Nelietojiet Agenerase šādos gadījumos”).

Agenerase var mijiedarboties arī ar dažām citām zālēm. Tālāk uzskaitītās zāles kopā ar Agenerase drīkst lietot tikai pēc konsultēšanās ar ārstu: anestēzijas līdzekļus (piem. lidokaīnu), antibiotikas (piem. rifabutin, klaritromicīnu, dapsonu un eritromicīnu), pretsēnīšu līdzekļus (piem. ketokonazolu, itraconazolu), pretmalārijas līdzekļus (piem. halofantrīnu), pretkrampju līdzekļus (piem. karbamazepīnu, fenitoīnu un fenobarbitālu), kalcija kanālu blokatorus (piem. amlodipīnu, diltiazemu, felodipīnu, isradipīnu, nikardipīnu, nifedipīnu, nimodipīnu, nisoldipīnu un verapamilu), holesterīna līmeni pazeminošas zāles (piem. atorvastatīnu, lovastatīnu un simvastatīnu), zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai (piem. sildenafilu un vardenafilu), ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus (piem. delavirdīnu, efavirenu un nevirapīnu), opioīdus (piem. metadonu), hormonus līdzīgus kā estrogēni un progestīni (piem. hormonālie pretapaugļošanās līdzekļi, jeb „pilles”), dažus glikokortikoidus (piem. flutikazona propionātu un budezonīdu), tricikliskos antidepresantus (piem. dezipramīnu un nortriptilīnu), nomierinošus līdzekļus (piem. midazolamu, ko ievada injekciju veidā), paroksetīnu un citas (piem. klozapīnu un loratadīnu).

Lai samazinātu iespējamo risku, ārsts var nozīmēt papildus asins analīzes, ja Jūs vienlaikus ar Agenerase lietojat medikamentus, kas var izraisīt smagas blakusparādības, piem. karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, lidokaīnu, ciklosporīnu, takrolimus, rapamicīnu, tricikliskos antidepresantus un varfarīnu.

Ja Jūs lietojat perorālos kontracepcijas līdzekļus, Agenerase terapijas laikā ir ieteicams izmantot citu metodi (piem., prezervatīvu), lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Vienlaicīga Agenerase un perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošana var samazināt Agenerase terapeitisko efektu.

Agenerase lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem

Agenerase kapsulas jānorij veselās ar ūdeni vai citu dzērienu. Tās var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai Jūs tuvākajā laikā plānojat grūtniecību, informējiet par to savu ārstu! Agenerase lietošanas drošība grūtniecības laikā cilvēkiem nav pierādīta. Pirms lietot jebkuras zāles, lūdziet padomu ārstam vai farmaceitam.

Agenerase lietošanas laikā neiesaka barot bērnu ar krūti. HIV inficētām sievietēm tiek ieteikts nebarot bērnu ar krūti, lai izvairītos no bērna inficēšanas ar HIV.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav veikti pētījumi par Agenerase ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Agenerase Jums izraisa reiboni, nelietojiet nekādas ierīces un mehānismus.

Svarīga informācija par Agenerase kapsulu sastāvdaļām

Šīs kapsulas satur glicerīnu, kas lielās devās var izraisīt blakusefektus. Glicerīns var izraisīt galvassāpes, gremošanas traucējumus un caureju.

Šīs kapsulas satur arī sorbitolu. Ja Jūsu ārsts ir teicis, ka Jūs nepanesat kādu cukuru, apspriedieties ar savu ārstu pirms šī medikamenta lietošanas.

Tā kā Agenerase kapsulas satur E vitamīnu, nevajag papildus lietot E vitamīnu.

3. KĀ LIETOT AGENERASE

Vienmēr lietojiet Agenerase tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Ja gremošanas traucējumu dēļ Jums jālieto antacīdi vai ja Jūs lietojat medikamentus, kas satur antacīdu (piem. didanozīnu), tiek ieteikts tos lietot vairāk nekā stundu pirms vai pēc Agenerase ieņemšanas, jo pretējā gadījumā Agenerase iedarbība var samazināties.

- Norijiet Agenerase kapsulas veselas, uzdzerot ūdeni vai citu dzērienu. Tās var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.
- *Pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma) (ja ķermeņa masa ir lielāka par 50 kg):* parastā Agenerase kapsulu deva ir 600 mg divas reizes dienā kopā ar 100 mg ritonavīra divas reizes dienā, kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu medikamentiem. Ja Jūsu ārsts uzskata, ka ritonavīra lietošana Jums nav piemērota, Jums būs jālieto lielāka Agenerase deva (1200 mg divas reizes dienā).
- *Bērniem (vecumā no 4 līdz 12 gadiem) un pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg:* devu atkarībā no Jūsu ķermeņa masas aprēķinās ārsts. Parastā Agenerase kapsulu deva ir 20 mg uz katru svara kilogramu divas reizes dienā. Jūs nedrīkstat lietot vairāk kā 2400 mg dienā.

Dažos gadījumos, ja Jūs vienlaikus lietojat citus medikamentus, ārsts var izmainīt Agenerase devu.

Lai Agenerase terapija sniegtu maksimālo efektu, ir ļoti svarīgi lietot **visu** dienas devu, ko nozīmējis ārsts.

Bērniem un pieaugušajiem, kuri nespēj norīt kapsulas, ir pieejams Agenerase šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Ja esat lietojis Agenerase vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat iedzēris vairāk Agenerase nekā nozīmēts, Jums nekavējoties jākonsultējas ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Agenerase

Ja esat aizmirsis iedzert Agenerase, iedzeriet to, tiklīdz atceraties, un turpiniet zāļu lietošanu kā iepriekš. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu!

Ja Jūs pārtraucat lietot Agenerase

Jūs **nedrīkstat** pārtraukt lietot Agenerase, nekonsultējoties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiēt savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Agenerase var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. HIV infekcijas gadījumā ne vienmēr ir iespējams noteikt, vai attiecīgās blakusparādības izraisa Agenerase, citi vienlaicīgi lietoti medikamenti vai arī HIV infekcija. Tādēļ ļoti svarīgi ir pastāstīt ārstam par visām izmaiņām Jūsu veselības stāvoklī.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 10 no 100 ārstētajiem pacientiem)

- Galvassāpes, nogurums

- Caureja, slikta pašsajūta, vemšana, meteorisms
- Izsitumi uz ādas (sārti, pacelti vai niezoši) - Retos gadījumos ādas izsitumi var būt stipri izteikti, un medikamenta lietošana var būt jāpārtrauc.
- Holesterīna (asins tauku veids) līmeņa paaugstināšanās. Ārsts Jums pārbaudīs tauku līmeni asinīs pirms Agenerase lietošanas uzsākšanas un ārstēšanās laikā.

Biežas blakusparādības (var skart 1 līdz 10 no 100 ārstētajiem pacientiem)

- Triglicerīdu (asins tauku veids) pieaugums, ķermeņa formas izmaiņas tauku pārsadales dēļ
- Garastāvokļa izmaiņas, depresija, miega traucējumi, apetītes zudums
- Tirpšana vai nejutīgums lūpu un mutes apvidū, nekontrolētas kustības
- Sāpes, diskomforts vai palielināts skābes daudzums kuņģī, šķidra vēdera izeja
- Aknu izstrādāto enzīmu t.s. transamināžu un aizkuņģa dziedzera izstrādātā enzīma t.s. amilāzes pieaugums

Retākas blakusparādības (var skart mazāk nekā 1 no 100 ārstētajiem pacientiem)

- Cukura līmeņa paaugstināšanās asinīs. Ārsts Jums pārbaudīs glikozes līmeni asinīs pirms Agenerase lietošanas uzsākšanas un ārstēšanās laikā.
- Vielas, ko sauc par bilirubīnu, līmeņa paaugstināšanās asinīs
- Sejas, lūpu un mēles pietūkums (angioneirotiskā tūska)

Retas blakusparādības (var skart 1 no 1000 ārstētajiem pacientiem)

- Smaga vai dzīvību apdraudoša ādas reakcija (Stīvensa-Džonsona sindroms)

Citas iespējamās parādības

Ir bijuši ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu A un B hemofilijas pacientiem proteāžu inhibitoru lietošanas laikā. Ja arī Jums sākas asiņošana, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.

Ir ziņots par muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu, īpaši, ja tiek lietota antiretrovīrusu terapija, kurā ietilpst proteāžu inhibitori un nukleozīdu analogi. Retos gadījumos šie muskuļu simptomi ir bijuši smagi (rabdomiolīze).

Kombinētā antiretrovīrusu terapija var izraisīt figūras pārmaiņas tauku pārsadales dēļ. Tas var ietvert tauku zudumu no kājām, rokām un sejas, tauku daudzuma palielināšanos vēderā un citos iekšējos orgānos, krūšu palielināšanos un tauku uzkrāšanos kakla mugurējā daļā ("bifeļa kupris"). Šo parādību cēlonis un ilgtermiņa ietekme uz veselību pašlaik nav zināma. Kombinētā antiretrovīrusu terapija var izraisīt arī pienskābes un cukura līmeņa paaugstināšanos asinīs, hiperlipidēmiju (asins tauku daudzuma paaugstināšanos) un insulīna rezistenci.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT AGENERASE

Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietot Agenerase pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiert farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Agenerase satur

Aktīvā viela ir amprenavirs

Katra Agenerase kapsula satur 150 mg amprenavira.

Citas sastāvdaļas kapsulā ir d-alfa tokoferola polietilēna glikola 1000 sukcināts (TPGS), makrogols 400 (polietilēnglikols 400) un propilēnglikols. Kapsulas apvalks satur želatīnu, glicerīnu, d-sorbitola un sorbitāna šķīdumus, titāna dioksīdu, sarkano apdrukas tinti.

Agenerase ārējais izskats un iepakojums

Agenerase 150 mg mīkstās kapsulas tiek piegādātas divu plastikāta pudelīšu iepakojumā, pa 240 mīkstajām kapsulām katrā. Mīkstās kapsulas ir iegarenas formas, necaurspīdīgas, krāsa variē no baltas līdz krēmkrāsai, uz kapsulas ir uzraksts "GX CC2".

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Ražotājs

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Lielbritānija

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Agenerase 15 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

Amprenavir

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Agenerase un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Agenerase lietošanas
3. Kā lietot Agenerase
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Agenerase
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR AGENERASE UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Agenerase pieder antivīrusu preparātu grupai, ko sauc par proteāžu inhibitoriem. Šos medikamentus lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai.

Agenerase tiek lietots ar HIV-1 inficētu pieaugušo un bērnu, kuri vecāki par 4 gadiem, ārstēšanai, ja tie iepriekš ir lietojuši proteāžu inhibitorus. Agenerase tiek izrakstīta lietošanai kombinācijā ar citiem antiretrovīrusu medikamentiem. Amprenavira izvēle ir jābalsta uz vīrusa rezistences testu datiem, ko Jūsu ārsts iespējams veiks, un Jūsu iepriekš saņemto terapiju.

Ar ritonavīru kombinēta Agenerase šķīduma iekšķīgai lietošanai sniegtais ieguvums nav pierādīts ne proteāžu inhibitorus iepriekš nelietojušiem pacientiem, ne proteāžu inhibitorus lietojušiem pacientiem.

Jums jāuzsāk lietot Agenerase kapsulas, tiklīdz spējat tās norīt.

2. PIRMS AGENERASE LIETOŠANAS

Nelietojiet Agenerase šādos gadījumos :

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret amprenavīru vai arī kādu citu Agenerase sastāvdaļu.
- Jūs pašlaik lietojat kādas no sekojošām zālēm:
 - astemizolu vai terfenadīnu (parasti lieto alerģijas simptomu ārstēšanai – šīs zāles var būt pieejamas bez receptes)
 - pimoziidu (lieto šizofrēnijas ārstēšanai)
 - cisapriidu (lieto dažu kuņģa darbības traucējumu atvieglošanai)
 - melnā rudzu grauda alkaloīdus (lieto galvassāpju ārstēšanai)
 - rifampicīnu (lieto tuberkulozes ārstēšanai)
 - amiodaronu, hinidīnu (lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai)
 - triazolāmu un perorāli (iekšķīgi) lietojamu midazolāmu (lieto miega uzlabošanai un/ vai trauksmes mazināšanai)
 - bepridilu (lieto hipertensijas ārstēšanai)
- ja Jūs šobrīd lietojat jebkādu preparātu, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), jo tas var apturēt pareizu Agenerase iedarbību (skatīt "Citu zāļu lietošana").

Tā kā šķīdumā ir augsta palīgvielas propilēnglikola koncentrācija, kas var radīt iespējamu toksisku iedarbību, Agenerase iekšķīgā šķīduma lietošana ir kontrindicēta zīdaiņiem un bērniem, kuri jaunāki par 4 gadiem, grūtniecēm, pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem vai mazspēju, pacientiem ar nieru mazspēju, kā arī pacientiem, kuri lieto disulfirāmu vai metronidazolu, vai preparātus, kas satur alkoholu (piem., ritonavira šķīdumu iekšķīgai lietošanai) vai papildus propilēnglikolu (skatīt arī “Īpaša piesardzība, lietojot Agenerase, nepieciešama šādos gadījumos”).

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir kāds no šiem nosauktajiem stāvokļiem, vai Jūs lietojat kādas no iepriekš minētajām zālēm

Īpaša piesardzība, lietojot Agenerase, nepieciešama šādos gadījumos

Jums būs jālieto Agenerase katru dienu. Šīs zāles palīdz kontrolēt Jūsu stāvokli, bet neizārstē HIV infekciju. Jums joprojām var attīstīties citas infekcijas un slimības, kas ir saistītas ar HIV. Tādēļ Jums ir jāturpina regulāri apmeklēt ārstu. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Nav iespējams ieteikt dozēšanas rekomendācijas attiecībā uz nelielu ritonavira devu lietošanu (parasti izmanto kopā ar Agenerase kapsulām aktivitātes pastiprināšanai) kopā ar Agenerase šķīdumu iekšķīgai lietošanai. Tādēļ ir jāizvairās no šādas kombinācijas lietošanas.

Agenerase var mijiedarboties ar citiem medikamentiem, ko Jūs lietojat, tādēļ pirms šī medikamenta lietošanas ir svarīgi izlasīt sadaļu “Citu zāļu lietošana”.

Ja Jums ir pazemināta aknu enzīmu aktivitāte, nieru darbības traucējumi vai ģenētiski nosacītas pazeminātas spējas metabolizēt alkoholu (piem. Jums ir aziātiska izcelsme), lietojot Agenerase šķīdumu iekšķīgai lietošanai, ir jābūt piesardzīgiem, jo šķīduma sastāvā esošais propilēnglikols var izraisīt blakusefektus.

Šī paša iemesla dēļ Agenerase iekšķīgā šķīduma lietošanas laikā Jūs nedrīkstat lietot disulfirāmu vai citus medikamentus, kas samazina alkohola metabolismu (piem. metronidazolu), medikamentus, kas satur alkoholu (piem. ritonavira šķīdums iekšķīgai lietošanai) vai papildus propilēnglikolu (skatīt arī sadaļu „Nelietojiet Agenerase šādos gadījumos”).

Ārsts var Jūs novērot, lai noteiktu, vai Jums nerodas blakusefekti, kas var būt saistīti ar propilēnglikola esamību Agenerase šķīdumā iekšķīgai lietošanai, īpaši, ja Jums ir aknu vai nieru slimība. Var rasties nepieciešamība pārskatīt Agenerase iekšķīgā šķīduma lietošanas lietderību.

Agenerase iekšķīgā šķīduma lietošana jāpārtrauc, **tiklīdz** Jūs spējat norīt Agenerase kapsulas.

Jums jāpastāsta savam ārstam par visiem veselības traucējumiem, kas Jums pašlaik ir vai agrāk ir bijuši.

- Nelietojiet Agenerase šķīdumu iekšķīgai lietošanai, ja Jums ir kāda aknu slimība.
- Lūdzu, aprunājieties ar savu ārstu, ja Jums ir bijusi aknu slimība. Pacientiem, kuriem ir hronisks B vai C hepatīts un kuri tiek ārstēti ar antiretrovīrusu medikamentiem, ir palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknām saistītu blakusefektu risks, un viņiem var būt nepieciešamas asinsanalīzes aknu funkciju kontrolei.
- Ir ziņots par pastiprinātu asiņošanu hemofilijas pacientiem, kuri lieto proteāžu inhibitorus. Tās iemesls nav skaidrs. Iespējams, ka asiņošanas mazināšanai Jums būs papildus jālieto VIII faktors.
- Pacientiem, kuri saņem kombinētu antiretrovīrusu terapiju, var rasties ķermeņa tauku pārsadale, uzkrāšanās vai zudums. Sazinieties ar savu ārstu, ja ievērojat ķermeņa tauku izmaiņas.
- Dažiem pacientiem ar tālu progresējušu HIV infekciju (AIDS) un iepriekš zināmu saslimšanu ar kādu oportūnistisko infekciju, drīz pēc tam, kad uzsākta medikamentu, kas darbojas pret HIV infekciju, lietošana, var parādīties agrāko oportūnistisko infekciju izraisītas iekaisuma pazīmes un simptomi. Pastāv uzskats, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tādā veidā dod iespēju organismam cīnīties ar infekcijām, kas iepriekš nebija

pamanāmas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu!

- Ja Jums ir kādas citas neskaidrības attiecībā uz veselības stāvokli, apspriediet tās ar savu ārstu!

Kaulu problēmas

Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss, var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Nav pierādīts, ka Agenerase lietošana samazinātu risku inficēt citus cilvēkus ar HIV dzimumceļā vai arī ar asinīm, tādēļ ir jāturpina ievērot atbilstošus piesardzības pasākumus.

Citu zāļu lietošana:

Pirms Agenerase terapijas uzsākšanas, pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tas **ir ļoti svarīgi**, jo, lietojot dažu veidu medikamentus vienlaikus ar Agenerase, medikamentu efekts var pavājināties vai pastiprināties. Dažreiz tas var izraisīt smagus veselības traucējumus.

Ir dažas zāles, ko Jūs **nedrīkstat** lietot vienlaikus ar Agenerase (sīkākai informācijai lūdzu skatīt „Nelietojiet Agenerase šādos gadījumos”).

Agenerase var mijiedarboties arī ar dažām citām zālēm. Tālāk uzskaitītās zāles kopā ar Agenerase drīkst lietot tikai pēc konsultēšanās ar ārstu: anestēzijas līdzekļus (piem. lidokaīnu), antibiotikas (piem. rifabutīnu, klaritromicīnu, dapsonu un eritromicīnu), pretsēnīšu līdzekļus (piem. ketokonazolu, itrakonazolu), pretmalārijas līdzekļus (piem. halofantīnu), pretkrampju līdzekļus (piem. karbamazepīnu, fenitoīnu un fenobarbitālu), kalcija kanālu blokatorus (piem. amlodipīnu, diltiazemu, felodipīnu, isradipīnu, nikardipīnu, nifedipīnu, nimodipīnu, nisoldipīnu un verapamilu), holesterīna līmeni pazeminošas zāles (piem. atorvastatīnu, lovastatīnu un simvastatīnu), zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai (piem. sildenafilu un vardenafilu), ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus (piem. delavirdīnu, efavirenzu un nevirapīnu), opioīdus (piem. metadonu), hormonus līdzīgus kā estrogēni un progestīni (piem. hormonālie pretapaugļošanās līdzekļi, jeb „pilles”), dažus glikokortikoidus (piem. flutikazona propionātu un budezonīdu), tricikliskos antidepresantus (piem. dezipramīnu un nortriptilīnu), nomierinošus līdzekļus (piem. midazolamu, ko ievada injekciju veidā), paroksetīnu un citas (piem. klozapīnu un loratadīnu).

Lai samazinātu iespējamo risku, ārsts var nozīmēt papildus asins analīzes, ja Jūs vienlaikus ar Agenerase lietojat medikamentus, kas var izraisīt smagas blakusparādības, piem. karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, lidokaīnu, ciklosporīnu, takrolimus, rapamicīnu, tricikliskos antidepresantus un varfarīnu.

Tā kā Agenerase perorālais šķīdums satur propilēnglikolu, tā lietošanas laikā Jūs nedrīkstat lietot disulfīrāmu vai citus medikamentus, kas samazina alkohola metabolismu (piem. metronidazolu), vai preparātus, kas satur alkoholu (piem. ritonavira šķīdums perorālai lietošanai) vai papildus propilēnglikolu (skatīt „Nelietojiet Agenerase šādos gadījumos”).

Ja Jūs lietojat perorālos kontracepcijas līdzekļus, Agenerase terapijas laikā ir ieteicams izmantot citu metodi (piem., prezervatīvu), lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās. Vienlaicīga Agenerase un perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošana var samazināt Agenerase terapeitisko efektu.

Agenerase lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem

Agenerase šķīdumu var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai Jūs tuvākajā laikā plānojat grūtniecību, informējiet par to savu ārstu! Agenerase lietošanas drošība grūtniecības laikā cilvēkiem nav pierādīta. Pirms lietot jebkuras zāles, lūdziet padomu ārstam vai farmaceitam.

Agenerase lietošanas laikā neiesaka barot bērnu ar krūti. HIV inficētām sievietēm tiek ieteikts nebarot bērnu ar krūti, lai izvairītos no bērna inficēšanas ar HIV.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana:

Nav veikti pētījumi par Agenerase ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Agenerase Jums izraisa reiboni, nelietojiet nekādas ierīces un mehānismus.

Svarīga informācija par Agenerase šķīduma iekšķīgai lietošanai sastāvdaļām

Šķīdums iekšķīgai lietošanai satur propilēnglikolu, kas lielās devās var izraisīt blakusefektus.

Propilēnglikols var izraisīt dažādas blakusparādības, ieskaitot krampjus, stuporu, strauju sirdsdarbību un sarkano asinsķermenīšu sabrukšanu (skatīt arī „Nelietojiet Agenerase šādos gadījumos”, “Īpaša piesardzība, lietojot Agenerase, nepieciešama šādos gadījumos”).

1 ml šī medikamenta satur 4 mg nātrija. Tas jāņem vērā pacientiem, kam diētā ierobežots nātrija daudzums.

1 ml šī medikamenta satur arī 1 mg kālija. Tas jāņem vērā pacientiem, kam samazināta nieru funkcija, vai kam diētā ierobežots kālija daudzums.

Tā kā Agenerase šķīdums iekšķīgai lietošanai satur E vitamīnu, nevajag papildus lietot E vitamīnu.

3. KĀ LIETOT AGENERASE

Vienmēr lietojiet Agenerase tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Ja Jūs neesat par kaut ko pārliecināts, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Agenerase var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Ja gremošanas traucējumu dēļ Jums jālieto antacīdi vai ja Jūs lietojat medikamentus, kas satur antacīdu (piem. didanozīnu), tiek ieteikts tos lietot vairāk nekā stundu pirms vai pēc Agenerase ieņemšanas, jo pretējā gadījumā Agenerase iedarbība var samazināties.

- *Pacientiem no 4 gadu vecuma un vecākiem, kuri nevar norīt Agenerase kapsulas:* devu atkarībā no Jūsu ķermeņa masas aprēķinās ārsts. Parastā Agenerase perorālā šķīduma deva ir 17 mg (1.1 ml) uz katru svara kilogramu trīs reizes dienā. Jūs nedrīkstat lietot vairāk kā 2800 mg dienā.

Dažos gadījumos, ja Jūs vienlaikus lietojat citus medikamentus, ārsts var izmainīt Agenerase devu.

Lai Agenerase terapija sniegtu maksimālo efektu, ir ļoti svarīgi lietot **visu** dienas devu, ko nozīmējis ārsts.

Iepakojumā atrodas 20 ml dozēšanas vāciņš, kas palīdz noteikt pareizo šķīduma devu.

Ja esat lietojis Agenerase vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat iedzēris vairāk Agenerase nekā nozīmēts, Jums nekavējoties jākonsultējas ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Agenerase

Ja esat aizmirsis iedzert Agenerase, iedzeriet to, tiklīdz atceraties, un turpiniet zāļu lietošanu kā iepriekš. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu!

Ja Jūs pārtraucat lietot Agenerase

Jūs **nedrīkstat** pārtraukt lietot Agenerase, nekonsultējoties ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Agenerase var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. HIV infekcijas gadījumā ne vienmēr ir iespējams noteikt, vai attiecīgās blakusparādības izraisa Agenerase, citi vienlaicīgi lietoti medikamenti vai arī HIV infekcija. Tādēļ ļoti svarīgi ir pastāstīt ārstam par visām izmaiņām Jūsu veselības stāvoklī.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 10 no 100 ārstētajiem pacientiem)

- Galvassāpes, nogurums
- Caureja, slikta pašsajūta, vemšana, meteorisms
- Izsitumi uz ādas (sārti, pacelti vai niezoši) - Retos gadījumos ādas izsitumi var būt stipri izteikti, un medikamenta lietošana var būt jāpārtrauc.
- Holesterīna (asins tauku veids) līmeņa paaugstināšanās. Ārsts Jums pārbaudīs tauku līmeni asinīs pirms Agenerase lietošanas uzsākšanas un ārstēšanās laikā.

Biežas blakusparādības (var skart 1 līdz 10 no 100 ārstētajiem pacientiem)

- Triglicerīdu (asins tauku veids) pieaugums, ķermeņa formas izmaiņas tauku pārsadales dēļ
- Garastāvokļa izmaiņas, depresija, miega traucējumi, apetītes zudums
- Tirpšana vai nejutīgums lūpu un mutes apvidū, nekontrolētas kustības
- Sāpes, diskomforts vai palielināts skābes daudzums kuņģī, šķidra vēdera izeja
- Aknu izstrādāto enzīmu t.s. transamināžu un aizkuņģa dziedzera izstrādātā enzīma t.s. amilāzes pieaugums

Retākas blakusparādības (var skart mazāk nekā 1 no 100 ārstētajiem pacientiem)

- Cukura līmeņa paaugstināšanās asinīs. Ārsts Jums pārbaudīs glikozes līmeni asinīs pirms Agenerase lietošanas uzsākšanas un ārstēšanās laikā.
- Vielas, ko sauc par bilirubīnu, līmeņa paaugstināšanās asinīs
- Sejas, lūpu un mēles pietūkums (angioneirotiskā tūska)

Retas blakusparādības (var skart 1 no 1000 ārstētajiem pacientiem)

- Smaga vai dzīvību apdraudoša ādas reakcija (Stīvensa-Džonsona sindroms)

Citas iespējamās parādības

Ir bijuši ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu A un B hemofilijas pacientiem proteāžu inhibitoru lietošanas laikā. Ja arī Jums sākas asiņošana, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu.

Ir ziņots par muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu, īpaši, ja tiek lietota antiretrovīrusu terapija, kurā ietilpst proteāžu inhibitori un nukleozīdu analogi. Retos gadījumos šie muskuļu simptomi ir bijuši smagi (rabdomiolīze).

Kombinētā antiretrovīrusu terapija var izraisīt figūras pārmaiņas tauku pārsadales dēļ. Tās var ietvert tauku zudumu no kājām, rokām un sejas, tauku daudzuma palielināšanos vēderā un citos iekšējos orgānos, krūšu palielināšanos un tauku uzkrāšanos kakla mugurējā daļā ("bifeļa kupris"). Šo parādību cēlonis un ilgtermiņa ietekme uz veselību pašlaik nav zināmi. Kombinētā antiretrovīrusu terapija var izraisīt arī pienskābes un cukura līmeņa paaugstināšanos asinīs, hiperlipidēmiju (asins tauku daudzuma paaugstināšanos) un insulīna rezistenci.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT AGENERASE

Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nelietot Agenerase pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes un kastītes. Iznīciniet Agenerase perorālo šķīdumu 15 dienas pēc pudelītes pirmās atvēršanas.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicāiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Agenerase satur

Aktīvā viela ir amprenavirs
Šķīdums satur 15 mg/ml amprenavira.

Citas šķīduma sastāvdaļas ir propilēnglikols, makrogols 400 (polietilēnglikols 400), d-alfa tokoferola polietilēna glikola 1000 sukcināts (TPGS), acesulfāma kālija sāls, saharīna nātrijs sāls, nātrijs hlorīds, mākslīgā vīnogu košļājamās gumijas aromātviena, dabīgā piparmētru aromātviena, mentols, citronskābes anhidrīds, nātrijs citrāta dihidrāts, attīrīts ūdens.

Agenerase ārējais izskats un iepakojums

Agenerase šķīdums iekšķīgai lietošanai atrodas plastikāta pudelītēs pa 240 ml. Tas ir dzidrs, bāli dzeltens līdz dzeltens šķidrums ar vīnogu, košļājamās gumijas un piparmētru garšu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Ražotājs

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 ONN
Lielbritānija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Zāles vairs nav reģistrētas