

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Agenerase 50 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere capsule bevat 50 mg amprenavir.

Hulpstoffen:
d-sorbitol (E420)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule.

Langwerpig, ondoorzichtig en gebroken wit tot crème van kleur, met opdruk "GX CC1".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Agenerase is, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, geïndiceerd voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen en kinderen vanaf 4 jaar die reeds zijn behandeld met een proteaseremmer (PI). Capsules Agenerase dienen toegediend te worden met een lage dosering ritonavir wat de farmacokinetiek van amprenavir bevordert (zie rubriek 4.2 en 4.5). Er wordt aanbevolen de keuze van amprenavir te baseren op individuele resistentietesten en de voorgeschiedenis van de behandeling (zie rubriek 5.1).

Het voordeel van Agenerase geboosterd met ritonavir is niet aangetoond bij PI-naïeve patiënten (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van HIV-infecties.

Het belang van het opvolgen van het volledige aanbevolen doseringsregime dient te worden benadrukt bij alle patiënten.

Agenerase wordt oraal toegediend en kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Agenerase is ook beschikbaar als drank voor kinderen en volwassenen die niet in staat zijn capsules te slikken. De biobeschikbaarheid van amprenavir uit de drank is 14% lager dan uit de capsules; daarom zijn capsules Agenerase en Agenerase drank niet uitwisselbaar op een milligram-tegen-milligram-basis (zie rubriek 5.2).

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder (lichaamsgewicht meer dan 50 kg): de aanbevolen dosis capsules Agenerase is 600 mg tweemaal daags met ritonavir, 100 mg tweemaal daags, in combinatie met andere antiretrovirale middelen.

Wanneer capsules Agenerase gebruikt worden zonder de booster ritonavir dienen hogere doseringen Agenerase (1.200 mg tweemaal daags) te worden gebruikt.

Kinderen (4 tot 12 jaar) en patiënten met een lichaamsgewicht minder dan 50 kg: de aanbevolen dosis capsules Agenerase is 20 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen tot een maximale dosering van 2.400 mg per dag (zie rubriek 5.1).

De farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van Agenerase in combinatie met een lage dosering ritonavir of andere proteaseremmers is niet geëvalueerd bij kinderen. Derhalve dienen dergelijke combinaties te worden vermeden bij kinderen.

Kinderen jonger dan 4 jaar: gebruik van Agenerase wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 4 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2).

Ouderen: de farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van amprenavir zijn niet onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie: een aanpassing van de dosis wordt niet noodzakelijk geacht bij patiënten met verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie: de voornaamste metabolisatieroute van amprenavir verloopt via de lever. Capsules Agenerase moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie. De klinische werkzaamheid en veiligheid is in deze patiëntengroep niet vastgesteld. Voor mensen met een leverinsufficiëntie zijn de farmacokinetische gegevens beschikbaar voor het gebruik van capsules Agenerase zonder het boostereffect van ritonavir. Gebaseerd op farmacokinetische gegevens dient de dosis amprenavir capsules te worden verminderd tot 450 mg tweemaal daags bij volwassen patiënten met een matig verminderde leverfunctie en tot 300 mg tweemaal daags bij volwassen patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. Er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan voor kinderen met verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Het gebruik van amprenavir in combinatie met ritonavir is niet bestudeerd bij patiënten met een leverinsufficiëntie. Er kunnen geen doseringsaanbevelingen worden gedaan betreffende deze combinatie. Het gelijktijdig toedienen dient met voorzichtigheid te worden gedaan bij patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverinsufficiëntie en is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor (één van) de hulpstof(fen).

Agenerase mag niet tegelijkertijd worden toegediend met geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die substraat zijn voor cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Gelijktijdige toediening kan een competitieve remming van het metabolisme van deze geneesmiddelen tot gevolg hebben en hierdoor kan de kans ontstaan op ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen zoals hartritmestoornissen (bijv. amiodaron, bepridil, kinidine, terfenadine, astemizol, cisapride, pimozone), respiratoire onderdrukking en/of verlengde sedatie (bijv. oraal triazolam en oraal midazolam (voor voorzichtigheid bij parentale toediening van midazolam, zie rubriek 4.5)), of perifeer vaatspasme of ischemie of ischemie van andere weefsel zoals cerebrale of myocardiale ischemie (bijv. ergotderivaten).

Agenerase in combinatie met ritonavir is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

De combinatie van rifampicine en Agenerase samen met een lage dosis ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Agenerase met ritonavir mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen met smalle therapeutische vensters die sterk afhankelijk zijn van het CYP2D6-metabolisme, bijv. flecaïnide en propafenon (zie rubriek 4.5).

Kruidenpreparaten die Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten mogen niet gebruikt worden tijdens het innemen van Agenerase door het risico op een verlaagde plasmaconcentratie en verminderde klinische effecten van amprenavir (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten moeten erop gewezen worden dat Agenerase of een andere huidige antiretrovirale therapie de HIV-ziekte niet geneest en dat zij nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties van de HIV-infectie kunnen krijgen. Het is niet bewezen dat de huidige antiretrovirale therapieën, waaronder Agenerase, het risico van overdracht van HIV op anderen via seksueel contact of bloedbesmetting voorkomen. De nodige voorzorgsmaatregelen moeten worden getroffen.

Op basis van de huidige farmacodynamische gegevens dient amprenavir te worden gebruikt in combinatie met ten minste twee andere antiretrovirale middelen. Wanneer amprenavir als monotherapie wordt toegediend ontstaan er snel resistente virussen (zie rubriek 5.1). Capsules Agenerase dienen in het algemeen gegeven te worden in combinatie met een lage dosis ritonavir en in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 4.2).

Leverziekte:

De veiligheid en doeltreffendheid van amprenavir kan niet worden vastgesteld bij patiënten met een onderliggend leverlijden. Capsules Agenerase zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie bij gebruik in combinatie met ritonavir (zie rubriek 4.3). Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. In geval van gelijktijdige antivirale behandeling van hepatitis B of C wordt er verwezen naar de relevante productinformatie van deze geneesmiddelen.

Patiënten met een reeds bestaande leverstoornis, inclusief chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van afwijkingen van de leverfunctie gedurende de antivirale combinatietherapie en dienen gecontroleerd te worden volgens de standaardpraktijk. Indien er een duidelijke verergering van de leverziekte optreedt bij deze patiënten moet een tijdelijke of volledige onderbreking van de behandeling worden overwogen.

Geneesmiddeleninteracties

Gelijktijdig gebruik van Agenerase met ritonavir en fluticason of andere glucocorticoïden die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, wordt niet aangeraden tenzij het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïdeffecten waaronder het Cushing-syndroom en suppressie van de bijnier (zie rubriek 4.5).

De HMG-CoA-reductaseremmers lovastatine en simvastatine zijn zeer afhankelijk van CYP3A4 voor hun metabolisme. Hierdoor wordt het gelijktijdig gebruik van Agenerase met simvastatine of lovastatine niet aanbevolen vanwege het verhoogde risico op myopathie, inclusief rhabdomyolysis. Voorzichtigheid moet ook in acht genomen worden wanneer Agenerase samen met atorvastatine wordt gebruikt, die in een mindere mate ook door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd. In deze situatie kan een verlaagde dosering van atorvastatine worden overwogen. Wanneer een behandeling met een HMG-CoA-reductaseremmer aangewezen is, worden pravastatine of fluvastatine aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Voor sommige geneesmiddelen die ernstige of levensbedreigende bijwerkingen kunnen veroorzaken, zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, tricyclische antidepressiva, kinidine en warfarine (controle van “International Normalised Ratio”) zijn concentratiebepalingen beschikbaar. Dit moet de mogelijke veiligheidsproblemen door gelijktijdig gebruik kunnen minimaliseren.

Het gelijktijdig gebruik van Agenerase met halofantrine of lidocaïne (systemisch) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van Agenerase met anticonvulsiva (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne). Deze producten verlagen de amprenavirconcentraties in het plasma, waardoor de werkzaamheid van Agenerase kan verminderen (zie rubriek 4.5).

Bij gelijktijdig gebruik van Agenerase met immunosuppressiva (cyclosporine, tacrolimus, rapamycine) wordt aanbevolen de therapeutische plasmaspiegels van deze producten regelmatig te controleren (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van Agenerase met PDE-5-remmers (bijv. sildenafil en vardenafil) (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van Agenerase met delavirdine (zie rubriek 4.5).

Bij gelijktijdig gebruik van Agenerase met rifabutin wordt aanbevolen de dosering van rifabutin met ten minste 50% te verlagen. Indien Agenerase tevens wordt gecombineerd met ritonavir dient deze dosering nog sterker verlaagd te worden (zie rubriek 4.5).

Vanwege de mogelijkheid van metabole interacties met amprenavir kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptie veranderd zijn, maar er is onvoldoende informatie om de aard van de interactie te voorspellen. Daarom worden alternatieve betrouwbare anticonceptiemaatregelen aanbevolen voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie rubriek 4.5).

Het tegelijkertijd toedienen van Agenerase en methadon leidt tot een verlaging van de methadonconcentratie. Daarom dienen patiënten die methadon gelijktijdig met Agenerase toegediend krijgen, gecontroleerd te worden op het opiaatabstinentiesyndroom, in het bijzonder wanneer ook een lage dosis ritonavir wordt gegeven. Er kunnen momenteel geen aanbevelingen worden gedaan omtrent het aanpassen van de Agenerase-dosis bij gelijktijdige toediening van Agenerase en methadon.

Capsules Agenerase bevatten vitamine E (36 IE/50 mg capsule) en daarom wordt aanvullende vitamine-E-suppletie niet aanbevolen.

Capsules Agenerase bevatten sorbitol (E420). Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening fructose-intolerantie dienen dit middel niet te gebruiken.

Vanwege het mogelijke toxiciteitsrisico van het hoge propyleenglycolgehalte van Agenerase drank, is deze formulering gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan vier jaar en dient het met voorzichtigheid te worden gebruikt in andere patiëntengroepen. De Samenvatting van de Productkenmerken van Agenerase drank dient te worden geraadpleegd voor de volledige productinformatie.

Huiduitslag/huidreacties

De meeste patiënten met een lichte tot matig-ernstige huiduitslag kunnen doorgaan met het gebruik van Agenerase. Geschikte antihistaminica (bijv. cetirizinedihydrochloride) kunnen de pruritus verminderen en het verdwijnen van de huiduitslag bespoedigen. Een behandeling met Agenerase moet definitief worden gestaakt indien de huiduitslag gepaard gaat met systemische symptomen of allergische symptomen of met reacties van de mucosa (zie rubriek 4.8).

Hyperglykemie

Het ontstaan van diabetes mellitus, hyperglykemie of exacerbaties van bestaande diabetes mellitus is gemeld bij patiënten die antiretrovirale therapie, waaronder proteaseremmers, toegediend kregen. Bij sommigen was de hyperglykemie ernstig en in sommige gevallen ook geassocieerd met ketoacidose. Veel van deze patiënten hadden andere aandoeningen, die in sommige gevallen behandeling vereisten met middelen die de ontwikkeling van diabetes mellitus of hyperglykemie kunnen bevorderen. Voor het starten van de behandeling en op geregelde tijdstippen tijdens de behandeling met Agenerase moet de bloedglucosespiegel bepaald worden.

Lipodystrofie

Antiretrovirale combinatietherapie is bij HIV-patiënten gepaard gegaan met de herverdeling van lichaamsvet (lipodystrofie). De consequenties daarvan op de lange termijn zijn onbekend. De kennis omtrent het mechanisme is onvolledig. Er is een verband tussen viscerale lipomatose en PI's en lipo-atrofie en nucleosideremmers van reverse transcriptase (NRTI's) gesuggereerd. Een hoger risico op lipodystrofie is gepaard gegaan met individuele factoren zoals een hogere leeftijd en met factoren te wijten aan de inname van het geneesmiddel zoals langere duur van de antiretrovirale behandeling en bijkomende metabole stoornissen. Bij lichamelijk onderzoek moet worden gelet op lichamelijke tekenen van vetherverdeling.

Verhoging van de lipiden

Behandeling met amprenavir heeft geleid tot toenames in de concentraties van triglyceriden en cholesterol. Voor het starten van de behandeling en op geregelde tijdstippen tijdens de behandeling met Agenerase moeten triglyceride- en cholesterolbepalingen worden uitgevoerd (zie rubriek 4.8).

Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Hemofiliepatiënten

Er zijn meldingen geweest van toename van bloedingen, waaronder spontane hematomen van de huid en hemarthrosen bij hemofilie type-A- en -B-patiënten, die werden behandeld met proteaseremmers. Aan sommige patiënten werd extra factor VIII gegeven. In meer dan de helft van de gevallen werd de behandeling met de proteaseremmers voortgezet of hervat als de behandeling was gestaakt. Een causaal verband is geopperd, alhoewel het werkingsmechanisme niet is opgehelderd. Hemofiliepatiënten moeten daarom worden gewezen op de mogelijkheid van toename van bloedingen.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis carinii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn uitgevoerd met amprenavir als enige proteaseremmer. Wanneer amprenavir en ritonavir tegelijkertijd worden toegediend, overheerst het geneesmiddelinteractieprofiel van ritonavir, omdat ritonavir een meer potente CYP3A4-remmer is. Ritonavir remt ook CYP2D6 en induceert CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 en glucuronosyltransferase. De volledige productinformatie van

ritonavir moet daarom voor het starten van de therapie met Agenerase en ritonavir geraadpleegd worden.

Amprenavir en ritonavir worden primair in de lever gemetaboliseerd via CYP3A4. Daarom kunnen geneesmiddelen die deze metaboliseroute delen of de activiteit van CYP3A4 wijzigen, de farmacokinetiek van amprenavir wijzigen. Evenzo kunnen amprenavir en ritonavir ook de farmacokinetiek wijzigen van andere geneesmiddelen die deze metaboliseroute delen.

Gecontra-indiceerde associaties (zie rubriek 4.3)

CYP3A4-substraten met een nauwe therapeutische index

Agenerase mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen met nauwe therapeutische vensters die actieve stoffen bevatten die substraat zijn van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4).

Gelijktijdige toediening kan leiden tot competitieve remming van het metabolisme van die actieve stoffen, waardoor hun plasmaniveau stijgt en wat leidt tot ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen, zoals hartritmestoornissen (bijv. amiodaron, astemizol, bepridil, cisapride, pimozide, kinidine, terfenadine) of perifeer vaatspasme of ischemie (bijv. ergotamine, dihydro-ergotamine).

CYP2D6-substraten met een nauwe therapeutische index

Agenerase met ritonavir mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die actieve stoffen bevatten die sterk afhankelijk zijn van het CYP2D6-metabolisme en waarvoor verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd worden met ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen. Deze actieve stoffen zijn onder meer flecaïnide en propafenon.

Rifampicine

Rifampicine is een sterke CYP3A4-inductor, waarvan is aangetoond dat het de amprenavir AUC met 82% reduceert, wat kan leiden tot virologisch falen en resistentieontwikkeling. Bij pogingen om de verlaagde blootstelling teniet te doen door met ritonavir de dosering van andere protease-inhibitoren te verhogen, werd een hoge frequentie van leverreacties geconstateerd. De combinatie van rifampicine en Agenerase samen met een lage dosis ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

De serumconcentraties van amprenavir kunnen afnemen bij gelijktijdig gebruik van het kruidenpreparaat Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Dit is het gevolg van inductie van geneesmiddelmetaboliserende enzymen door Sint-janskruid. Kruidenpreparaten die Sint-janskruid bevatten, mogen daarom niet gecombineerd worden met Agenerase. Als een patiënt al Sint-janskruid gebruikt, controleer dan de concentraties amprenavir en indien mogelijk de viral load en stop het gebruik van Sint-janskruid. Het inducerende effect kan minimaal 2 weken aanhouden na het stoppen van de behandeling met Sint-janskruid. De concentraties van amprenavir kunnen hierna toenemen, waardoor een aanpassing van de dosering noodzakelijk kan zijn.

- Andere combinaties

Ter informatie, de onderstaande interactiegegevens zijn verkregen bij volwassenen.

Antiretrovirale middelen

- Proteaseremmers (PI's)

Indinavir: de AUC, C_{min} en C_{max} van indinavir namen af met resp. 38%, 27% en 22% bij gelijktijdig gebruik met amprenavir. De klinische relevantie van deze veranderingen is onbekend. De AUC, C_{min} en C_{max} van amprenavir namen toe met resp. 33%, 25% en 18%. Er is geen doseringsaanpassing voor een van beide middelen nodig wanneer indinavir wordt gegeven in combinatie met amprenavir.

Saquinavir: de AUC, C_{min} en C_{max} van saquinavir namen resp. af met 19% en 48% en toe met 21% bij gelijktijdig gebruik met amprenavir. De klinische relevantie van deze veranderingen is onbekend. De AUC, C_{min} en C_{max} van amprenavir namen af met resp. 32%, 14% en 37%. Er is geen

doseringsaanpassing voor een van beide middelen nodig wanneer saquinavir wordt gegeven in combinatie met amprenavir.

Nelfinavir: de AUC, C_{min} en C_{max} van nelfinavir namen toe met resp. 15%, 14% en 12% bij gelijktijdig gebruik met amprenavir. De C_{max} van amprenavir werd verlaagd met 14% terwijl de AUC en C_{min} toenamen met resp. 9% en 189%. Er is geen doseringsaanpassing voor een van beide middelen nodig wanneer nelfinavir wordt gegeven in combinatie met amprenavir (zie ook bij efavirenz hieronder).

Ritonavir: de AUC en C_{min} van amprenavir namen toe met resp. 64% en 508% en de C_{max} nam af met 30% bij gelijktijdig gebruik van ritonavir (tweemaal daags 100 mg) met amprenavir capsules (tweemaal daags 600 mg) vergeleken met de waarden verkregen na doseringen van 1.200 mg amprenavir capsules tweemaal daags. In klinische studies werden doses van 600 mg amprenavir tweemaal daags en 100 mg ritonavir tweemaal daags gebruikt; deze bevestigen de veiligheid en werkzaamheid van dit regime.

Lopinavir /ritonavir (Kaletra): in een “open-label” farmacokinetische studie bij niet-nuchtere patiënten, werden de AUC, C_{max} en C_{min} van lopinavir met respectievelijk 38%, 28% en 52% verlaagd wanneer amprenavir (750 mg tweemaal daags) in combinatie met Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir tweemaal daags) werd gegeven. In dezelfde studie werden de AUC, C_{max} en C_{min} van amprenavir met respectievelijk 72%, 12% en 483% verhoogd in vergelijking met de waarden na een standaarddosis van amprenavir (1.200 mg tweemaal daags).

De plasma- C_{min} -waarden van amprenavir die werden bereikt met de combinatie amprenavir (600 mg tweemaal daags) en Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir tweemaal daags) zijn ongeveer 40-50% lager dan de combinatie amprenavir (600 mg tweemaal daags) met ritonavir (100 mg tweemaal daags). Het toevoegen van ritonavir aan een combinatie van amprenavir plus Kaletra verhoogt de lopinavir- C_{min} -waarden maar niet de C_{min} -waarden van amprenavir. Er kan geen doseringsaanbeveling worden gegeven voor het gelijktijdig gebruik van amprenavir en Kaletra, maar een nauwkeurige controle wordt aangeraden omdat de veiligheid en werkzaamheid van deze combinatie onbekend is.

- Nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's)

Zidovudine: de AUC en C_{max} van zidovudine namen toe met resp. 31% en 40% bij gelijktijdig gebruik met amprenavir. De AUC en C_{max} van amprenavir bleven onveranderd. Er is geen doseringsaanpassing voor een van beide geneesmiddelen nodig wanneer zidovudine wordt gegeven in combinatie met amprenavir.

Lamivudine: de AUC en C_{max} van resp. lamivudine en amprenavir waren beiden onveranderd bij gelijktijdig gebruik van deze twee geneesmiddelen. Er is geen doseringsaanpassing voor een van beide geneesmiddelen nodig wanneer lamivudine wordt gegeven in combinatie met amprenavir.

Abacavir: de AUC, C_{min} en C_{max} van abacavir bleven onveranderd bij gelijktijdig gebruik met amprenavir. De AUC, C_{min} en C_{max} van amprenavir namen toe met resp. 29%, 27% en 47%. Er is geen doseringsaanpassing voor een van beide geneesmiddelen nodig wanneer abacavir wordt gegeven in combinatie met amprenavir.

Didanosine: er is geen farmacokinetische studie uitgevoerd met Agenerase in combinatie met didanosine. Echter, in verband met de zuurremmende component van didanosine wordt aanbevolen didanosine en Agenerase met een tussenpoos van ten minste 1 uur toe te dienen (zie Antacida hieronder).

- Niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI's)

Efavirenz: van efavirenz is gezien dat het de C_{max} , AUC en $C_{min,ss}$ van amprenavir met circa 40% verlaagt bij volwassenen. Wanneer amprenavir in combinatie met ritonavir wordt gegeven, wordt het effect van efavirenz gecompenseerd door het boostereffect van ritonavir. Er is derhalve geen

aanpassing van de dosering nodig wanneer efavirenz gecombineerd wordt met amprenavir (600 mg tweemaal daags) en ritonavir (100 mg tweemaal daags).

Ook, wanneer efavirenz wordt gegeven in combinatie met amprenavir en nelfinavir, is er geen doseringsaanpassing voor een van de geneesmiddelen noodzakelijk.

Behandeling met efavirenz in combinatie met amprenavir en saquinavir wordt niet aanbevolen, aangezien de blootstelling aan beide proteaseremmers wordt verlaagd.

Er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan voor het gelijktijdig gebruik van amprenavir met een andere proteaseremmer en efavirenz bij kinderen. Dergelijke combinaties dienen vermeden te worden bij patiënten met verminderde leverfunctie.

Nevirapine: het effect van nevirapine op andere proteaseremmers en de beperkte beschikbaarheid van bewijs, suggereert dat nevirapine de serumconcentratie van amprenavir kan verlagen.

Delavirdine: de AUC, $C_{\max}$ en $C_{\min}$ van delavirdine werden respectievelijk verlaagd met 61%, 47% en 88% wanneer gelijktijdig gegeven met amprenavir. De AUC, $C_{\max}$ en $C_{\min}$ van amprenavir werden respectievelijk verhoogd met 130%, 40% en 125%. Er kan geen dosering aanbevolen worden voor het gelijktijdig toedienen van amprenavir en delavirdine. Indien deze geneesmiddelen gelijktijdig toegediend worden, is voorzichtigheid geboden daar delavirdine minder werkzaam kan zijn door de verlaagde en potentieel subtherapeutische plasmaconcentraties.

Er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan voor het gebruik van amprenavir met lage dosering ritonavir in combinatie met delavirdine. Indien deze geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt, wordt extra zorg geadviseerd en dient een nauwkeurige klinische en virologische controle te worden uitgevoerd, omdat het moeilijk te voorspellen is wat het effect van de combinatie amprenavir, ritonavir en delavirdine zal zijn.

Antibiotica/antimycotica

Rifabutine: gelijktijdige toediening van amprenavir met rifabutine resulteerde in een toename van 193% van de AUC van rifabutine en een toename van de aan rifabutine gerelateerde bijwerkingen. De toename van de plasmaconcentratie van rifabutine wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een remming van de CYP3A4-gemedieerde rifabutinemetabolisme door amprenavir. Indien het klinisch noodzakelijk is om rifabutine gelijktijdig met Agenerase toe te dienen, wordt een verlaging van de dosering van ten minste de helft van de aanbevolen dosering van rifabutine aanbevolen, hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn. Wanneer ritonavir gelijktijdig wordt toegediend kan een sterkere toename van de rifabutineconcentratie optreden.

Claritromycine: de AUC en $C_{\min}$ van claritromycine waren onveranderd en de $C_{\max}$ nam af met 10% bij gelijktijdig gebruik met amprenavir. De AUC, $C_{\min}$ en $C_{\max}$ van amprenavir namen toe met resp. 18%, 39% en 15%. Een doseringsaanpassing voor een van beide geneesmiddelen is niet nodig wanneer claritromycine wordt gegeven in combinatie met amprenavir. Wanneer ritonavir gelijktijdig wordt toegediend kan een verhoging van de claritromycineconcentratie zich voordoen.

Erytromycine: er is geen farmacokinetische studie uitgevoerd met Agenerase in combinatie met erytromycine. Echter, de plasmaspiegels van beide geneesmiddelen zouden kunnen toenemen bij gelijktijdig gebruik.

Ketoconazol/itraconazol: de AUC en $C_{\max}$ van ketoconazol namen toe met resp. 44% en 19% bij gelijktijdig gebruik met alleen amprenavir. De AUC en $C_{\max}$ van amprenavir namen respectievelijk toe met 31% en af met 16%. De verwachting is dat de itraconazolconcentraties toenemen op dezelfde manier als ketoconazol. Een doseringsaanpassing voor een van deze geneesmiddelen is niet nodig wanneer ofwel ketoconazol of itraconazol wordt gegeven in combinatie met amprenavir. Gelijktijdige toediening van fosamprenavir 700 mg met tweemaal daags ritonavir 100 mg en eenmaal daags ketoconazol 200 mg deed de plasma ketoconazol $C_{\max}$ met 25% stijgen en verhoogde de

AUC(0- τ) met waarden die 2,69-maal hoger waren dan de waarden die werden waargenomen bij toediening van eenmaal daags ketoconazol 200 mg zonder gelijktijdige toediening van fosamprenavir met ritonavir. De $C_{\max}$, AUC en $C_{\min}$ van amprenavir waren onveranderd. Hoge doseringen (> 200 mg/dag) ketoconazol en itraconazol worden afgeraden in combinatie met het gebruik van Agenerase en ritonavir.

Andere mogelijke interacties

Andere hieronder genoemde geneesmiddelen, waaronder bepaalde substraten, remmers en inductoren van CYP 3A4, kunnen leiden tot interacties bij gebruik met Agenerase. De klinische significantie van deze mogelijke interacties is niet bekend en is niet onderzocht. Patiënten moeten daarom worden gecontroleerd op toxische reacties die worden geassocieerd met deze geneesmiddelen indien ze in combinatie met Agenerase worden gegeven.

Antacida: uitgaande van de gegevens over andere proteaseremmers is het aan te bevelen antacida en Agenerase niet op hetzelfde tijdstip in te nemen, aangezien de absorptie kan worden belemmerd. Het wordt aanbevolen om Agenerase en antacida met een tussenpoos van ten minste 1 uur in te nemen.

Anticonvulsief actieve bestanddelen: gelijktijdige toediening van anticonvulsief actieve bestanddelen die bekend staan als enzyminductoren (fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) met amprenavir kan leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van amprenavir. Deze combinaties moeten met voorzichtigheid gebruikt worden en controle van de therapeutische concentratie wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Calciumantagonisten: gelijktijdige toediening van amprenavir kan leiden tot verhoogde serumconcentraties van calciumantagonisten, zoals amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine en verapamil, met als mogelijk gevolg een verhoogde activiteit en toxiciteit van deze geneesmiddelen.

Middelen bij erectiestoornissen: gebaseerd op de gegevens voor andere proteaseremmers moet voorzichtigheid worden betracht wanneer PDE-5-remmers (bijv. sildenafil en vardenafil) worden voorgeschreven aan patiënten die Agenerase gebruiken. Gelijktijdige toediening hiervan met Agenerase kan leiden tot aanzienlijk verhoogde plasmaconcentraties van PDE-5-remmers en geassocieerde bijwerkingen zoals hypotensie, visuele veranderingen en priapisme (zie rubriek 4.4).

Fluticasonpropionaat (interactie met ritonavir): in een klinische studie waarbij gezonde proefpersonen gedurende zeven dagen capsules met 100 mg ritonavir tweemaal daags gelijktijdig gebruikten met 50 μ g intranasaal fluticasonpropionaat (viermaal daags), waren de fluticasonpropionaat-plasmaconcentraties significant verhoogd, terwijl de intrinsieke cortisolconcentraties met gemiddeld 86% (90% betrouwbaarheidsinterval: 82 – 89%) afnamen. Wanneer fluticasonpropionaat geïnhaleerd wordt, kunnen grotere effecten verwacht worden. Bij patiënten die ritonavir gebruikten en geïnhaleerd of intranasaal fluticasonpropionaat toegediend kregen, zijn systemische corticosteroïdeffecten waaronder het Cushing-syndroom en suppressie van de bijnier gemeld; dit kan ook optreden na gebruik van andere corticosteroïden die gemetaboliseerd worden via cytochroom P450 3A, zoals bijv. budesonide. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van Agenerase met ritonavir met deze glucocorticoïden niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïdeffecten (zie rubriek 4.4). Een reductie van de dosis van het glucocorticoïd met nauwgezette controle van lokale en systemische effecten, of de overstap naar een glucocorticoïd dat niet gemetaboliseerd wordt door CYP3A4 (bijv. beclomethason) dient in overweging genomen te worden. Daarnaast kan het noodzakelijk zijn om de dosering over een langere periode geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling met glucocorticoïden gestaakt wordt. De effecten van een hoge systemische blootstelling aan fluticason op de ritonavir-plasmaconcentraties zijn nog niet bekend.

HMG-CoA-reductaseremmers: van HMG-CoA-reductaseremmers die sterk afhankelijk zijn van CYP3A4 voor hun metabolisme zoals lovastatine en simvastatine wordt verwacht dat ze een duidelijk verhoogde plasmaconcentratie hebben wanneer gelijktijdig toegediend met Agenerase. Daar verhoogde concentraties HMG-CoA-reductaseremmers myopathie, inclusief rhabdomyolysis, kunnen

veroorzaken, wordt de combinatie van deze geneesmiddelen met Agenerase niet aanbevolen. Atorvastatine is minder afhankelijk van CYP3A4 voor het metabolisme. Wanneer het samen met Agenerase wordt gebruikt dient men de laagst mogelijke dosering van atorvastatine toe te dienen. Het metabolisme van pravastatine en fluvastatine is niet afhankelijk van CYP3A4 en interacties met proteaseremmers worden niet verwacht. Indien de behandeling met een HMG-CoA-reductaseremmer aangewezen is, worden pravastatine of fluvastatine aanbevolen.

Immunosuppressiva: frequente controle van de therapeutische concentratie van immunosuppressiva wordt aanbevolen totdat de concentraties gestabiliseerd zijn, omdat de concentraties van cyclosporine, rapamycine en tacrolimus in het plasma kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met Agenerase (zie rubriek 4.4).

Midazolam: midazolam wordt uitgebreid gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdige toediening van Agenerase met of zonder ritonavir kan een sterke toename van de benzodiazepineconcentratie veroorzaken. Er is geen studie uitgevoerd naar de interactie bij gelijktijdige toediening van Agenerase met benzodiazepines. Op basis van gegevens verkregen over andere CYP3A4-remmers wordt verwacht dat de plasmaconcentratie van midazolam significant hoger zal zijn wanneer midazolam oraal wordt gegeven. Daarom moet Agenerase niet gelijktijdig worden ingenomen met midazolam dat oraal is toegediend (zie rubriek 4.3), en moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige toediening van Agenerase met midazolam dat parenteraal wordt toegediend. Gegevens over het gelijktijdig gebruik van parenteraal midazolam met andere proteaseremmers suggereren een mogelijke drie- tot viervoudige toename van midazolam-plasmawaarden. Wanneer Agenerase met of zonder ritonavir gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal midazolam, moet dit gebeuren in een 'Intensive Care Unit' (ICU) of een vergelijkbare ruimte, zodat klinische bewaking en medisch toezicht in de buurt zijn, indien een respiratoire onderdrukking en/of verlengde sedatie optreedt. Aanpassing van de dosering van midazolam moet worden overwogen, vooral als er meer dan één dosering midazolam wordt toegediend.

Methadon en opiaatderivaten: gelijktijdige toediening van methadon en amprenavir resulteerde in een afname van de C_{max} en AUC van de actieve methadonenantiomeer (R-enantiomeer) van respectievelijk 25% en 13%, terwijl de C_{max} , AUC en de C_{min} van de inactieve methadonenantiomeer (S-enantiomeer) afnamen met respectievelijk 48%, 40% en 23%. Als methadon en amprenavir tegelijkertijd worden toegediend, dienen de patiënten gecontroleerd te worden op het opiaatabstinentie-syndroom, in het bijzonder wanneer ook een lage dosering van ritonavir wordt gegeven.

Toen vergeleken werd met een niet vergelijkbare eerdere controlegroep, resulteerde de gelijktijdige toediening van methadon met amprenavir in een 30%, 27% en 25% afname van respectievelijk de amprenavir AUC, C_{max} en C_{min} in het serum. Vanwege de lage betrouwbaarheid van een onvergelijkbare controlegroep, kunnen er geen aanbevelingen gedaan worden wat betreft de aanpassing van de amprenavirdosering wanneer amprenavir gelijktijdig wordt toegediend met methadon.

Orale anticoagulantia: een versterkte controle van de "International Normalised Ratio" wordt aanbevolen in geval van toediening van Agenerase met warfarine of andere orale anticoagulantia, als gevolg van een mogelijke afname of toename van hun antitrombotisch effect (zie rubriek 4.4).

Steroïden: oestrogenen en progestagenen kunnen interacties met amprenavir vertonen. Echter, de informatie die op dit moment beschikbaar is, is niet voldoende om de aard van de interacties te bepalen. Gelijktijdige toediening van 0,035 mg ethinylestradiol plus 1,0 mg norethindron resulteerde in een afname van de amprenavir AUC en C_{min} van resp. 22% en 20%, de C_{max} bleef onveranderd. De C_{min} van ethinylestradiol nam toe met 32%, terwijl de AUC en de C_{min} van norethindron toenamen met resp. 18% en 45%. Alternatieve anticonceptiemaatregelen worden aanbevolen aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Wanneer ritonavir gelijktijdig wordt toegediend kan het effect op hormonale contraceptivaconcentraties niet worden voorspeld waardoor eveneens andere methoden van contraceptie worden aanbevolen.

Tricyclische antidepressiva: nauwgezette controle van de therapeutische effecten en de bijwerkingen van tricyclische antidepressiva wordt aanbevolen wanneer deze (bijv. desipramine en nortryptiline) gelijktijdig worden toegediend met Agenerase (zie rubriek 4.4).

Paroxetine: de plasmaconcentraties van paroxetine kunnen aanzienlijk verlaagd worden wanneer paroxetine gelijktijdig wordt toegediend met amprenavir en ritonavir. Het mechanisme van deze interactie is onbekend. De farmacokinetische parameters van amprenavir werden niet veranderd door paroxetine, dit gegeven is gebaseerd op vergelijkingen uit het verleden. Als paroxetine gelijktijdig wordt toegediend met Agenerase en ritonavir is de aanbevolen behandeling daarom titratie van de dosis paroxetine, gebaseerd op de klinische beoordeling van de antidepressieve respons. Bovendien moeten patiënten die stabiel zijn ingesteld op een bepaalde dosis paroxetine en die beginnen met een behandeling met Agenerase en ritonavir, gecontroleerd worden op hun antidepressieve respons.

Andere middelen: de plasmaconcentraties van andere middelen kunnen toenemen door amprenavir. Hieronder vallen middelen zoals clozapine, cimetidine, dapson en loratidine. Sommige middelen, bijv. lidocaïne (systemisch toegediend) en halofantrine, kunnen bij gelijktijdige toediening met Agenerase ernstige bijwerkingen veroorzaken. Combinatie met deze middelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: er zijn onvoldoende adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van amprenavir bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Dit geneesmiddel mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de mogelijke voordelen voor de moeder tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding: amprenavir-gerelateerd materiaal werd aangetroffen in de moedermelk bij de rat, maar het is niet bekend of amprenavir wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Een reproductiestudie bij zwangere ratten, die amprenavir toegediend kregen vanaf het moment van implantatie in de baarmoeder tot de lactatie, liet een verminderde lichaamsgewichtstoename zien bij de nakomelingen tijdens de zoogperiode. De systemische blootstelling van de moederdieren bij deze bevinding was gelijk aan de blootstelling van de mens bij de aanbevolen dosering. De hierop volgende ontwikkeling van de nakomelingen, met inbegrip van de fertiliteit en de reproductieve prestaties, werd niet beïnvloed door het toedienen van amprenavir aan de moeder.

Het wordt daarom aanbevolen dat moeders die worden behandeld met Agenerase, hun baby's geen borstvoeding geven. Bovendien wordt aanbevolen dat met HIV geïnfecteerde vrouwen hun baby's geen borstvoeding geven teneinde de overdracht van HIV te voorkomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Agenerase is onderzocht bij volwassenen en kinderen ouder dan 4 jaar, in gecontroleerde klinische studies in combinatie met verscheidene andere antiretrovirale middelen. Bijwerkingen waarvan wordt aangenomen dat ze gerelateerd zijn aan het gebruik van Agenerase zijn gastro-intestinale symptomen, huiduitslag en orale/periorale paresthesieën. De meeste bijwerkingen die werden geassocieerd met het gebruik van Agenerase waren zwak tot matig van ernst, traden vroeg op in de behandeling en waren zelden beperkend voor de behandeling. Voor veel van deze bijwerkingen is het niet duidelijk of ze zijn gerelateerd aan Agenerase, aan de gelijktijdige behandeling met een reeks van geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van HIV-ziekte of het resultaat zijn van het ziekteproces.

Bij kinderen heeft het veiligheidsprofiel eenzelfde karakter als bij volwassenen.

Bijwerkingen worden hieronder genoteerd volgens het MedDRA systeem/orgaanklassen en volgens frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak:	$\geq 1/10$
Vaak:	$\geq 1/100$ en $< 1/10$
Soms:	$\geq 1/1.000$ en $< 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$

De frequenties zoals aangegeven hieronder zijn gebaseerd op klinische studies en postmarketing-gegevens.

De meeste bijwerkingen, hieronder vermeld, komen uit twee klinische studies (PROAB3001, PROAB3006) uitgevoerd bij proteaseremmer (PI)-naïeve patiënten die Agenerase 1.200 mg tweemaal daags innamen. Opgenomen zijn alle gerapporteerde bijwerkingen (graad 2-4) die door de onderzoekers werden toegeschreven aan de onderzoeksmedicatie en voorkwamen bij $>1\%$ van de patiënten, en alle graad 3-4 afwijkingen in laboratoriumwaarden die tijdens de behandeling ontstonden. Let wel dat er geen rekening is gehouden met de waarden in de vergelijkende groep.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak:	hypercholesterolemie
Vaak :	verhoging van triglyceriden, verhoging van amylase, afwijkende vetverdeling, anorexie
Soms :	hyperglykemie

De verhoging van triglyceriden, de verhoging van amylase en hyperglykemie (graad 3-4) werden voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met een abnormale waarde bij het begin van de behandeling.

Verhoging van cholesterol was van een graad 3-4 intensiteit.

Antiretrovirale combinatietherapie is bij HIV-patiënten gepaard gegaan met een herverdeling van lichaamsvet (lipodystrofie), waaronder verlies van perifeer en faciaal subcutaan vet, toegenomen intra-abdominaal en visceraal vet, borsthypertrofie en accumulatie van dorsocervicaal vet (buffelbult).

Symptomen van abnormale vetherverdeling kwamen niet veel voor bij gebruik van amprenavir in studie PROAB3001. Slechts één geval (een buffelbult) werd gemeld op de 113 ($<1\%$) antiretroviraal-naïeve patiënten die werden behandeld met amprenavir in combinatie met lamivudine/zidovudine gedurende een mediane periode van 36 weken. In studie PROAB3006 werden zeven gevallen (3%) gemeld op de 245 met NRTI voorbehandelde patiënten die werden behandeld met amprenavir en 27 gevallen (11%) van 241 patiënten die werden behandeld met indinavir, in combinatie met verscheidene NRTI's gedurende een mediane periode van 56 weken ($p<0,001$).

Antiretrovirale combinatietherapie is gepaard gegaan met metabole stoornissen zoals hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, insulineresistentie, hyperglykemie en hyperlactatemie (zie rubriek 4.4).

Psychische stoornissen

Vaak:	stemmingsstoornissen, depressieve stoornissen
-------	---

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak:	hoofdpijn
Vaak:	orale/periorale paresthesiën, tremor, slaapstoornissen

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: diarree, misselijkheid, flatulentie, braken
Vaak: buikpijn, buikklachten, dyspeptische klachten, zachte ontlasting

Lever- en galaandoeningen

Vaak: toegenomen transaminasen
Soms: hyperbilirubinemie

De toegenomen transaminasen en hyperbilirubinemie (graad 3-4) werden voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met abnormale waarden aan het begin van de behandeling. Bijna alle patiënten met afwijkende waarden van leverfunctietesten waren geco-infecteerd met hepatitis-B- of -C-virussen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: huiduitslag
Soms: angio-oedeem
Zelden: Stevens-Johnson syndroom

Huiduitslag bestond gewoonlijk uit milde tot matig ernstige erythemateuze of maculopapulaire huiderupties, met of zonder pruritus, trad op gedurende de tweede week van de behandeling en verdween spontaan binnen twee weken zonder de behandeling met amprenavir te staken. Een hogere incidentie van uitslag werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met een combinatie van amprenavir en efavirenz. Ernstige of levensbedreigende huidreacties zijn ook opgetreden bij patiënten die met amprenavir werden behandeld (zie rubriek 4.4).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Verhoogde CPK, myalgie, myositis en, zelden rhabdomyolyse zijn gemeld bij proteaseremmers, voornamelijk in combinatie met nucleoside-analogen.

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: vermoeidheid

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen (zie rubriek 4.4).

Bij PI-ervaren patiënten die reeds behandeld zijn met capsules Agenerase 600 mg tweemaal daags en een lage dosering ritonavir van 100 mg tweemaal daags, zijn de aard en de frequentie van de bijwerkingen (graad 2-4) en de laboratoriumafwijkingen (graad 3/4) gelijk aan die welke geobserveerd werden bij Agenerase alleen, met uitzondering van de verhoogde triglyceridenwaarden en de verhoogde CPK-waarden die vrij algemeen voorkwamen bij patiënten die Agenerase en een lage dosering ritonavir ontvingen.

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte meldingen van overdosering met Agenerase. Als overdosering optreedt, moet de patiënt worden gecontroleerd op aanwijzingen voor toxiciteit (zie rubriek 4.8) en moet, waar nodig, standaard ondersteunende behandeling worden gegeven. Omdat amprenavir sterk eiwitgebonden is, is het onwaarschijnlijk dat dialyse helpt om de bloedspiegel van amprenavir te verlagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: proteaseremmer; ATC-code: J05A E05.

Werkingsmechanisme

Amprenavir is een competitieve remmer van HIV-1-protease. Amprenavir bindt aan de actieve plaats van HIV-1-protease en voorkomt daarmee de verwerking van viral gag en gag-pol polyproteïneprecursors, wat leidt tot de vorming van immature niet-infectieuze virusdeeltjes. De *in vitro* waargenomen antivirale activiteit van fosamprenavir is het gevolg van de aanwezigheid van sporen amprenavir.

Antivirale activiteit *in vitro*

De *in vitro* antivirale activiteit van amprenavir tegen HIV-1 IIIB werd geëvalueerd in zowel acuut als chronisch geïnfecteerde lymfoblastische cellijnen (MT-4, CEM-CCRF, H9) en in perifere bloedlymfocyten. De 50% inhibitie-concentratie (IC₅₀) van amprenavir varieerde van 0,012 tot 0,08 µM in acuut geïnfecteerde cellen en was 0,41 µM in chronisch geïnfecteerde cellen (1 µM = 0,50 µg/ml). Het verband tussen de *in vitro* anti-HIV-1 activiteit van amprenavir en de remming van HIV-1 replicatie bij de mens is niet gedefinieerd.

Resistentie

In vitro

HIV-1 isolaten met een verminderde gevoeligheid voor amprenavir zijn geselecteerd tijdens *in vitro* seriële blootstellingsexperimenten. Verminderde gevoeligheid voor amprenavir werd geassocieerd met virus dat 150V of 184V of V32I+147V of 154 M mutaties had ontwikkeld.

In vivo

a) ART-naïeve of PI-naïeve patiënten

(Let op: Agenerase is niet geregistreerd bij ART-naïeve of PI-naïeve patiënten)

In het amprenavir/fosamprenavir ontwikkelingsprogramma zijn verschillende doseringsschema's met en zonder gelijktijdige toediening van ritonavir onderzocht. Analyse van monsters na het virologisch falen van al deze doseringsschema's heeft vier belangrijke resistentiepatronen opgeleverd: V32I+147V, I50V, I54L/M en I84V. Verder werden de volgende mutaties waargenomen die mogelijk een rol spelen bij de resistentie: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V en I93L.

Toen ART-naïeve patiënten werden behandeld met de huidige goedgekeurde doseringen van fosamprenavir/ritonavir werden de beschreven mutaties niet vaak waargenomen, net zoals met andere ritonavir "boosted" PI-doseringsschema's. Bij zestien van de 434 ART-naïeve patiënten die fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg tweemaal daags ontvingen in studie ESS100732, was sprake van virologisch falen in week 48 met genotypering van 14 isolaten. Drie van de 14 isolaten hadden proteaseresistentiemutaties. Eén resistentiemutatie werd in elk van drie isolaten waargenomen: respectievelijk K20K/R, I54I/L en I93I/L.

Genotypische analyse van isolaten van 13 van de 14 kinderen die virologisch falen vertoonden uit de groep van 59 PI-naïeve patiënten geïncubeerd in de studie, vertoonden resistentiepatronen die gelijk waren aan de patronen die bij volwassenen werden waargenomen.

b) PI-ervaren patiënten

Amprenavir

In de studies bij PI-ervaren patiënten, PRO30017 (amprenavir 600 mg /ritonavir 100 mg tweemaal daags in substudie A en B bij respectievelijk 80 en 37 patiënten), werden de volgende mutaties gedetecteerd bij patiënten die virologisch faalden: 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 en I93L/M.

Fosamprenavir

In de studies bij PI-ervaren patiënten, APV30003, en de verlengde studie hiervan, APV30005 (fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg tweemaal daags: n=107), werden de volgende mutaties waargenomen bij patiënten die virologisch faalden tijdens de periode van 96 weken: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V en L90M.

In de pediatrie studies APV20003 en APV29005 werden 67 PI-ervaren patiënten behandeld met fosamprenavir/ritonavir en uit 22 isolaten met genotypering voor virologisch falen werden negen patiënten gevonden met uit de behandeling voortkomende proteasemutaties. De mutatiepatronen waren gelijk aan de patronen die zijn beschreven voor PI-ervaren volwassen patiënten behandeld met fosamprenavir/ritonavir.

Analyses gebaseerd op genotypische resistentietesten

Genotypische interpretatiesystemen kunnen worden gebruikt om de werkzaamheid in te schatten van amprenavir/ritonavir of fosamprenavir/ritonavir bij patiënten met PI-resistente isolaten. Het momenteel (juli 2006) gehanteerde ANRS AC-11 algoritme voor fosamprenavir/ritonavir definieert resistentie als de aanwezigheid van de mutaties V32I+I47A/V, of I50V, of van ten minste vier van de volgende mutaties: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V en L90M en is geassocieerd met zowel verhoogde fenotypische resistentie tegen fosamprenavir met ritonavir als verminderde kans op virologische respons (resistentie). Conclusies met betrekking tot de relevantie van bepaalde mutaties of mutatiepatronen kunnen veranderen bij het beschikbaar komen van additionele gegevens, en het wordt aanbevolen om voor het analyseren van testresultaten altijd de meest recente interpretatiesystemen te raadplegen.

Analyses gebaseerd op fenotypische resistentietesten

Klinisch gevalideerde fenotypische interpretatiesystemen kunnen worden gebruikt in combinatie met de genotypische gegevens om de activiteit van amprenavir/ritonavir of fosamprenavir/ritonavir in te schatten bij patiënten met PI-resistente isolaten. Diagnostische bedrijven die de resistentie testen, hebben klinische fenotypische grenzen voor FPV/RTV ontwikkeld die kunnen worden gebruikt om de resistentie testresultaten te interpreteren.

Kruisresistentie

HIV-1-isolaten met een verminderde gevoeligheid voor amprenavir werden geselecteerd tijdens *in vitro* seriële passage-experimenten. Verminderde gevoeligheid voor amprenavir was geassocieerd met virussen die I50V of I84V of V32I+I47V of I54M mutaties hadden ontwikkeld. Alle vier deze genetische patronen, geassocieerd met een verminderde gevoeligheid voor amprenavir, leverden enige kruisresistentie tegen ritonavir op, maar gevoeligheid voor indinavir, nelfinavir en saquinavir bleef over het algemeen bestaan. Er zijn op dit moment gegevens over kruisresistentie tussen amprenavir en andere proteaseremmers voor alle vier fosamprenavir-resistente paden, alleen of in combinatie met andere mutaties. Op grond van gegevens verkregen bij vijftientig antiretroviraal-naïeve patiënten, die faalden op een fosamprenavir-bevattende behandeling (van wie één patiënt een basisresistentie tegen lopinavir en saquinavir en een andere een basisresistentie tegen tipranavir vertoonde), de resistentiewegen geassocieerd met amprenavir, levert beperkte kruisresistentie op met atazanavir/ritonavir (drie van 25 isolaten), darunavir/ritonavir (vier van 25 isolaten), indinavir/ritonavir (één van 25 isolaten), lopinavir/ritonavir (drie van 24 isolaten), saquinavir (drie van

24 isolaten) en tipranavir/ritonavir (vier van 24 isolaten). Omgekeerd behoudt amprenavir zijn werkzaamheid op sommige isolaten die resistent zijn voor andere PI's. Dit behoud van werkzaamheid zou afhankelijk kunnen zijn van het aantal en het type protease-resistentie mutaties aanwezig in de isolaten.

Het aantal belangrijke proteaseremmers-resistentie-mutaties neemt sterk toe des te langer een falend proteaseremmerbevattend regime wordt voortgezet. Vroegtijdig stoppen met falende therapie wordt aanbevolen om accumulatie van meerdere mutaties te beperken, die nadelig kunnen zijn voor een volgend "rescue"-regime.

Kruisresistentie tussen amprenavir en de reversetranscriptaseremmers is onwaarschijnlijk omdat deze gericht zijn tegen verschillende enzymen.

Omdat er snel resistent virus kan ontstaan, wordt Agenerase niet aanbevolen voor gebruik als monotherapie.

Klinische ervaring

PI-ervaren volwassenen, "boosted" capsules Agenerase

Het bewijs van werkzaamheid van Agenerase in combinatie met ritonavir 100 mg tweemaal daags is gebaseerd op studie PRO30017, een gerandomiseerde, open-label studie, waarin PI-ervaren volwassenen met een virologisch falen (viral load ≥ 1.000 kopieën/ml) ofwel Agenerase kregen (600 mg tweemaal daags) in combinatie met ritonavir (100 mg tweemaal daags) en nucleoside-analogen (NRTI) ofwel een standaard PI-behandeling, voornamelijk "boosted" met een lage dosis ritonavir.

In de PRO30017 substudie A werden 163 patiënten met virussen gevoelig voor Agenerase, ten minste één andere PI, en ten minste één NRTI geïncludeerd. De primaire analyse was het bepalen van de "non-inferiority" van APV/r ten opzichte van de standaard-PI-groep voor wat betreft de tijdsgebonden gemiddelde verandering ten opzichte van baseline (AAUCMB) van de viral load (het plasma HIV-1 RNA) in week 16, waarbij een "non-inferiority" marge van 0,4 log₁₀ kopieën/ml werd gebruikt.

Resultaten in week 16

	amprenavir /ritonavir (n = 80)	Standaard PI (n = 83): indinavir /RTV (29%) lopinavir /RTV (36%) saquinavir /RTV(20%)	Behandelingsverschil
Uitgangskennmerken			
Mediane HIV-1 RNA (log ₁₀ kopieën/ml) (range)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Mediane CD4 (cellen/ml) (range)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Aantal PI's eerder gebruikt [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Mediaan aantal primaire PI-mutaties ¹	1,0 (range 0-2)	1,0 (range 0-2)	
Aantal NRTI's eerder gebruikt [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
≥ 4			
Resultaten ^a			
Gemiddelde plasma HIV-1 RNA AAUCMB (log ₁₀ kopieën/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (–0,250, 0,335) ^c
Plasma HIV-1 RNA onder 400 kopieën/ml (%)	66	70	6 (–21, 9) ^c

^a "Intent To Treat" (blootgestelde) populatie: waargenomen analyse

^b gemiddeld gestratificeerd verschil

^c 95% betrouwbaarheidsinterval

¹ Primaire mutaties waren gedefinieerd door de IAS USA ten tijde van de oorspronkelijke analyse, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Intensief voorbehandelde kinderen, "unboosted" Agenerase

Het bewijs van werkzaamheid van "unboosted" Agenerase was gebaseerd op twee ongecontroleerde klinische studies, waarin 288 HIV-geïnfecteerde kinderen van 2 tot 18 jaar participeerden, waarvan 152 PI-ervaren waren. De studies evalueerden Agenerase drank en capsules in doses van 15 mg/kg driemaal daags, 20 mg/kg driemaal daags, 20 mg/kg tweemaal daags en 22,5 mg/kg tweemaal daags, hoewel de meerderheid 20 mg/kg tweemaal daags kreeg. Degenen van 13 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 50 kg kregen 1.200 mg Agenerase tweemaal daags. Er was geen gelijktijdige behandeling met een lage dosis ritonavir en de meerderheid van de PI-ervaren patiënten waren eerder behandeld met ten minste één (78%) of twee (42%) van de NRTI's in combinatie met Agenerase. In week 48 had ongeveer 25% van de deelnemers een plasma-HIV-1-RNA van < 10.000 kopieën/ml en 9% van < 400 kopieën/ml met een mediane verandering in CD4+ cellen ten opzichte van de "baseline" van 26 cellen/mm³ (n=74).

Gebaseerd op deze gegevens dient men bij optimalisering van behandeling van PI-ervaren kinderen zorgvuldig af te wegen welke voordelen verwacht mogen worden van "unboosted" Agenerase.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van "boosted" Agenerase bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: na orale toediening wordt amprenavir snel en goed geabsorbeerd. Door gebrek aan een aanvaardbare intraveneuze formulering voor gebruik bij de mens is de absolute biobeschikbaarheid onbekend. Ongeveer 90% van een oraal toegediende radioactieve dosis amprenavir werd teruggevonden in de urine en de feces, voornamelijk in de vorm van amprenavir-metabolieten. Na orale toediening bedraagt de gemiddelde tijd tot de maximale serumconcentratie (t_{max}) van amprenavir tussen 1-2 uur voor de capsules en 0,5 tot 1 uur voor de drank. Een tweede piek wordt gezien na 10 tot 12 uur en kan verklaard worden door of vertraagde absorptie of enterohepatische recirculatie.

Bij therapeutische doseringen (1.200 mg tweemaal daags) is de gemiddelde maximale steady-state-concentratie ($C_{max,ss}$) van amprenavir capsules 5,36 (0,92-9,81) $\mu\text{g/ml}$ en de minimale steady-state-concentratie ($C_{min,ss}$) 0,28 (0,12-0,51) $\mu\text{g/ml}$. De gemiddelde AUC over een doseringsinterval van 12 uur is 18,46 (3,02 - 32,95) $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$. Van de 50 en 150 mg capsules is aangetoond dat ze bioequivalent zijn. De biobeschikbaarheid van de drank bij equivalente doses is lager dan die van de capsules, met een AUC en C_{max} die resp. circa 14% en 19% lager zijn (zie rubriek 4.2).

De AUC en de C_{min} van amprenavir zijn respectievelijk verhoogd met 64% en 508% en de C_{max} is verlaagd met 30% wanneer ritonavir (100 mg tweemaal daags) tegelijk wordt toegediend met amprenavir (600 mg tweemaal daags) vergeleken met de waarden die worden bereikt na amprenavirdoseringen van 1.200 mg tweemaal daags.

Alhoewel het toedienen van amprenavir met voedsel resulteert in een vermindering van de AUC met 25%, had dit geen effect op de concentratie van amprenavir in het serum 12 uur na toediening (C_{12}). Hoewel voedsel de mate en snelheid van absorptie beïnvloedt, zal daarom de steady state minimale concentratie ($C_{min,ss}$) niet worden beïnvloed door voedselinname.

Distributie: het schijnbare verdelingsvolume is ongeveer 430 liter (6 l/kg, bij een verondersteld lichaamsgewicht van 70 kg), hetgeen duidt op een groot verdelingsvolume, waarbij amprenavir vrij doordringt in de weefsels buiten de systemische circulatie. De amprenavirconcentratie in de cerebrospinale vloeistof is minder dan 1% van de plasmaconcentratie.

In *in vitro* studies bedraagt de eiwitbinding van amprenavir ongeveer 90%. Amprenavir wordt voornamelijk gebonden aan het alfa-1-zure glycoproteïne (AAG), maar ook aan albumine. Het is aangetoond dat de AAG-concentraties afnemen in de loop van antiretrovirale therapie. Deze verandering doet de totale concentratie geneesmiddel in het plasma dalen, maar de hoeveelheid ongebonden amprenavir, het actieve deel, verandert waarschijnlijk niet. Alhoewel de absolute concentratie ongebonden geneesmiddel constant blijft, zal het percentage ongebonden geneesmiddel op een directe manier fluctueren met de totale concentratie geneesmiddel als de steady-state-concentratie verloopt van $C_{max,ss}$ naar $C_{min,ss}$ gedurende het doseringsinterval. Dit zal een fluctuatie in het schijnbare verdelingsvolume van de totale hoeveelheid geneesmiddel tot gevolg hebben, maar het verdelingsvolume van het vrije geneesmiddel verandert niet.

Klinisch significante verdringingsinteracties, waarbij geneesmiddelen zijn betrokken die primair binden aan AAG, worden in het algemeen niet waargenomen. Daarom zijn geneesmiddelinteracties met amprenavir ten gevolge van verdringing uit de eiwitbinding hoogst onwaarschijnlijk.

Metabolisme: amprenavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via de lever, waarbij minder dan 3% onveranderd in de urine wordt uitgescheiden. De primaire metaboliseroute is via het cytochroom P450 CYP3A4 enzym. Amprenavir is een substraat van en remt CYP3A4. Daarom moeten geneesmiddelen die inductoren, remmers of substraat zijn van CYP3A4 met voorzichtigheid worden gebruikt indien zij gelijktijdig met Agenerase worden toegediend (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5).

Eliminatie: de plasmahalfwaardetijd van amprenavir ligt tussen de 7,1 en 10,6 uur. De amprenavir plasmahalfwaardetijd wordt verhoogd wanneer capsules Agenerase samen met ritonavir worden toegediend. Na meerdere orale doses amprenavir (1.200 mg tweemaal daags) is er geen significante

accumulatie van het geneesmiddel. De belangrijkste eliminatieroute van amprenavir verloopt via metabolisering in de lever waarbij minder dan 3% onveranderd wordt uitgescheiden in de urine. De metabolieten en het onveranderde amprenavir vertegenwoordigen in de urine ongeveer 14% van het toegediende amprenavir en ongeveer 75% wordt teruggevonden in de feces.

Speciale groepen:

Kinderen: de farmacokinetiek van amprenavir bij kinderen (4 jaar en ouder) is gelijk aan die van volwassenen. Doseringen capsules Agenerase van 20 mg/kg tweemaal daags en 15 mg/kg driemaal daags gaven dezelfde dagelijkse blootstelling aan amprenavir als 1.200 mg tweemaal daags bij volwassenen. De biobeschikbaarheid van amprenavir uit de drank is 14% lager dan uit de capsules; daarom zijn capsules Agenerase en Agenerase drank niet uitwisselbaar op een milligram-tegen-milligram basis.

Ouderen: de farmacokinetiek van amprenavir is niet onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Verminderde nierfunctie: patiënten met een verminderde nierfunctie zijn niet specifiek onderzocht. Minder dan 3% van de therapeutische dosis van amprenavir wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Het effect van een verminderde nierfunctie op de eliminatie van amprenavir zou minimaal moeten zijn. Daarom wordt een verlaging van de startdosis niet noodzakelijk geacht. De renale klaring van ritonavir is ook verwaarloosbaar; daardoor is de invloed van nierinsufficiëntie op de eliminatie van amprenavir en ritonavir minimaal.

Verminderde leverfunctie: de farmacokinetiek van amprenavir is significant veranderd bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie. De AUC verdrievoudigt bijna bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie en verviervoudigt bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. De klaring nam ook af, overeenkomend met de AUC. De dosering moet daarom worden verlaagd bij deze groep patiënten (zie rubriek 4.2). Deze doseringsschema's zullen amprenavir plasmaconcentraties leveren die vergelijkbaar zijn met diegene die worden behaald bij gezonde vrijwilligers die 1.200 mg tweemaal daags ontvangen zonder het gelijktijdig toedienen van ritonavir.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In lange-termijn-carcinogeniteitsstudies met amprenavir bij mannelijke muizen en ratten werden goedaardige hepatocellulaire adenomen gevonden bij blootstellingsniveau's gelijk aan een 2 maal (muizen) tot 3,8 maal (ratten) hoger dan de menselijke blootstelling bij een monodosering van 1.200 mg amprenavir tweemaal daags. Veranderde hepatocellulaire foci werden gezien bij mannelijke muizen bij doseringen vergelijkbaar met minstens tweemaal de therapeutische blootstelling bij de mens.

In alle behandelingsgroepen van mannelijke muizen die werden behandeld met amprenavir werd een hogere incidentie van hepatocellulaire carcinoma gezien. Deze verhoging verschilde echter niet statistisch significant van die van mannelijke muizen in de controlegroep volgens de adequate testen. De mechanismen voor de in deze studies gevonden hepatocellulaire adenomen en carcinoma zijn niet opgehelderd en de significantie van de waargenomen effecten voor de mens is onduidelijk. Er bestaat echter weinig bewijs op basis van blootstellinggegevens bij de mens zowel vanuit klinische studies als postmarketinggegevens om te suggereren dat deze bevindingen van klinische significantie zijn.

Amprenavir was niet mutageen of genotoxisch in een reeks *in vitro* en *in vivo* genotoxische testen, waaronder bacteriële terugmutatietesten (Ames test), muislymfoom-testen, micronucleustesten bij de rat en een test op chromosoomafwijkingen in humane perifere lymfocyten.

In toxicologische studies met volwassen dieren waren de klinisch relevante bevindingen meestal beperkt tot hepatische en gastrointestinale stoornissen. Levertoxiciteit bestond uit verhoogde leverenzymen, toegenomen gewicht van de lever en microscopische bevindingen, waaronder hepatocyt necrose. Bij klinisch gebruik kan deze levertoxiciteit worden gecontroleerd en opgespoord door bepalingen van ASAT, ALAT en alkalische fosfatase-activiteit. Significante levertoxiciteit is

echter niet waargenomen bij patiënten die werden behandeld in klinische studies, noch tijdens het gebruik van Agenerase, noch nadat het gebruik was gestaakt.

Amprenavir beïnvloedde de fertiliteit niet.

Lokale toxiciteit en potentie tot sensibilisatie waren afwezig in dierstudies, maar licht irriterende eigenschappen ten aanzien van konijnenogen werden geïdentificeerd.

Toxiciteitstudies bij jonge dieren die vanaf vier dagen oud werden behandeld, resulteerden in een hoge mortaliteit zowel bij de controledieren als bij de dieren die amprenavir kregen. Deze resultaten laten zien dat jonge dieren een volledig ontwikkeld metabolismesysteem missen en daardoor amprenavir of een van de belangrijke bestanddelen van de formulering (bijv. propyleenglycol, PEG400) niet kunnen uitscheiden. De mogelijkheid van een anafylactische reactie gerelateerd aan PEG400 kan niet worden uitgesloten. In klinische studies is de veiligheid en werkzaamheid van Agenerase bij kinderen jonger dan vier jaar nog niet vastgesteld.

Bij zwangere muizen, konijnen en ratten waren er geen belangrijke effecten op de embryofoetale ontwikkeling. Echter, bij systemische plasmaplasmablootstelling aanzienlijk onder (bij konijnen) of niet belangrijk hoger (bij ratten) dan de verwachte blootstelling bij de mens bij therapeutische doseringen, werd een aantal kleine veranderingen gezien, waaronder verlenging van de thymus en kleine skeletveranderingen, die duiden op vertraging in de ontwikkeling. Een dosisafhankelijke toename in het gewicht van de placenta werd gevonden bij konijnen en ratten, hetgeen kan duiden op effecten op de placentafunctie. Het wordt daarom aanbevolen dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd die Agenerase gebruiken effectieve anticonceptie toepassen (bijv. barrièremethoden).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsulewand:

gelatine
glycerol
d-sorbitol (E-420) en sorbitaanoplossing
titaandioxide
rode drukinkt

Capsule-inhoud:

d-alfa tocoferyl polyethyleenglycolsuccinaat 1000 (TPGS)
macrogol 400 (PEG400)
propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Houd de verpakking zorgvuldig gesloten.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) flessen met 480 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/148/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 20 oktober 2000

Datum van hernieuwing van vergunning: 17 november 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Agenerase 150 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere capsule bevat 150 mg amprenavir.

Hulpstoffen:
Sorbitol (E420)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule.

Langwerpig, ondoorzichtig en gebroken wit tot crème van kleur, met opdruk "GX CC2".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Agenerase is, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, geïndiceerd voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen en kinderen vanaf 4 jaar die reeds zijn behandeld met een proteaseremmer (PI). Capsules Agenerase dienen toegediend te worden met een lage dosering ritonavir wat de farmacokinetiek van amprenavir bevordert (zie rubriek 4.2 en 4.5). Er wordt aanbevolen de keuze van amprenavir te baseren op individuele resistentietesten en de voorgeschiedenis van de behandeling (zie rubriek 5.1).

Het voordeel van Agenerase geboosterd met ritonavir is niet aangetoond bij PI-naïeve patiënten (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van HIV-infecties.

Het belang van het opvolgen van het volledige aanbevolen doseringsregime dient te worden benadrukt bij alle patiënten.

Agenerase wordt oraal toegediend en kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Agenerase is ook beschikbaar als drank voor kinderen en volwassenen die niet in staat zijn capsules te slikken. De biobeschikbaarheid van amprenavir uit de drank is 14% lager dan uit de capsules; daarom zijn capsules Agenerase en Agenerase drank niet uitwisselbaar op een milligram-tegen-milligram-basis (zie rubriek 5.2).

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder (lichaamsgewicht meer dan 50 kg): de aanbevolen dosis capsules Agenerase is 600 mg tweemaal daags met ritonavir, 100 mg tweemaal daags, in combinatie met andere antiretrovirale middelen.

Wanneer capsules Agenerase gebruikt worden zonder de booster ritonavir dienen hogere doseringen Agenerase (1.200 mg tweemaal daags) te worden gebruikt.

Kinderen (4 tot 12 jaar) en patiënten met een lichaamsgewicht minder dan 50 kg: de aanbevolen dosis Capsules Agenerase is 20 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen tot een maximale dosering van 2.400 mg per dag (zie rubriek 5.1).

De farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van Agenerase in combinatie met een lage dosering ritonavir of andere proteaseremmers is niet geëvalueerd bij kinderen. Derhalve dienen dergelijke combinaties te worden vermeden bij kinderen.

Kinderen jonger dan 4 jaar: gebruik van Agenerase wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 4 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 5.2).

Ouderen: de farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van amprenavir zijn niet onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar. (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie: Een aanpassing van de dosis wordt niet noodzakelijk geacht bij patiënten met verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie: de voornaamste metabolisatieroute van amprenavir verloopt via de lever. Capsules Agenerase moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde leverfunctie. De klinische werkzaamheid en veiligheid is in deze patiëntengroep niet vastgesteld. Voor mensen met een leverinsufficiëntie zijn de farmacokinetische gegevens beschikbaar voor het gebruik van capsules Agenerase zonder het boostereffect van ritonavir. Gebaseerd op farmacokinetische gegevens dient de dosis amprenavir capsules te worden verminderd tot 450 mg tweemaal daags bij volwassen patiënten met een matig verminderde leverfunctie en tot 300 mg tweemaal daags bij volwassen patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. Er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan voor kinderen met verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Het gebruik van amprenavir in combinatie met ritonavir is niet bestudeerd bij patiënten met een leverinsufficiëntie. Er kunnen geen doseringsaanbevelingen worden gedaan betreffende deze combinatie. Het gelijktijdig toedienen dient met voorzichtigheid te worden gedaan bij patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverinsufficiëntie en is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor (één van) de hulpstof(fen).

Agenerase mag niet tegelijkertijd worden toegediend met geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die substraat zijn voor cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Gelijktijdige toediening kan een competitieve remming van het metabolisme van deze geneesmiddelen tot gevolg hebben en hierdoor kan de kans ontstaan op ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen zoals hartritmestoornissen (bijv. amiodaron, bepridil, kinidine, terfenadine, astemizol, cisapride, pimozone), respiratoire onderdrukking en/of verlengde sedatie (bijv. oraal triazolam en oraal midazolam (voor voorzichtigheid bij parentale toediening van midazolam, zie rubriek 4.5)), of perifeer vaatspasme of ischemie of ischemie van andere weefsel zoals cerebrale of myocardiale ischemie (bijv. ergotderivaten).

Agenerase in combinatie met ritonavir is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie.

De combinatie van rifampicine en Agenerase samen met een lage dosis ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Agenerase met ritonavir mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen met smalle therapeutische vensters die sterk afhankelijk zijn van het CYP2D6-metabolisme, bijv. flecaïnide en propafenon (zie rubriek 4.5).

Kruidenpreparaten die Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten mogen niet gebruikt worden tijdens het innemen van Agenerase door het risico op een verlaagde plasmaconcentratie en verminderde klinische effecten van amprenavir (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten moeten erop gewezen worden dat Agenerase of een andere huidige antiretrovirale therapie de HIV-ziekte niet geneest en dat zij nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties van de HIV-infectie kunnen krijgen. Het is niet bewezen dat de huidige antiretrovirale therapieën, waaronder Agenerase, het risico van overdracht van HIV op anderen via seksueel contact of bloedbesmetting voorkomen. De nodige voorzorgsmaatregelen moeten worden getroffen.

Op basis van de huidige farmacodynamische gegevens dient amprenavir te worden gebruikt in combinatie met ten minste twee andere antiretrovirale middelen. Wanneer amprenavir als monotherapie wordt toegediend ontstaan er snel resistente virussen (zie rubriek 5.1). Capsules Agenerase dienen in het algemeen gegeven te worden in combinatie met een lage dosis ritonavir en in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 4.2).

Leverziekte:

De veiligheid en doeltreffendheid van amprenavir kan niet worden vastgesteld bij patiënten met een onderliggend leverlijden. Capsules Agenerase zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie bij gebruik in combinatie met ritonavir (zie rubriek 4.3). Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. In geval van gelijktijdige antivirale behandeling van hepatitis B of C wordt er verwezen naar de relevante productinformatie van deze geneesmiddelen.

Patiënten met een reeds bestaande leverstoornis, inclusief chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van afwijkingen van de leverfunctie gedurende de antivirale combinatietherapie en dienen gecontroleerd te worden volgens de standaardpraktijk. Indien er een duidelijke verergering van de leverziekte optreedt bij deze patiënten moet een tijdelijke of volledige onderbreking van de behandeling worden overwogen.

Geneesmiddeleninteracties

Gelijktijdig gebruik van Agenerase met ritonavir en fluticason of andere glucocorticoïden die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, wordt niet aangeraden tenzij het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïdeffecten waaronder het Cushing-syndroom en suppressie van de bijnier (zie rubriek 4.5).

De HMG-CoA-reductaseremmers lovastatine en simvastatine zijn zeer afhankelijk van CYP3A4 voor hun metabolisme. Hierdoor wordt het gelijktijdig gebruik van Agenerase met simvastatine of lovastatine niet aanbevolen vanwege het verhoogde risico op myopathie, inclusief rhabdomyolysis. Voorzichtigheid moet ook in acht genomen worden wanneer Agenerase samen met atorvastatine wordt gebruikt, die in een mindere mate ook door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd. In deze situatie kan een verlaagde dosering van atorvastatine worden overwogen. Wanneer een behandeling met een HMG-CoA-reductaseremmer aangewezen is, worden pravastatine of fluvastatine aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Voor sommige geneesmiddelen die ernstige of levensbedreigende bijwerkingen kunnen veroorzaken, zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, tricyclische antidepressiva, kinidine en warfarine (controle van “International Normalised Ratio”) zijn concentratiebepalingen beschikbaar. Dit moet de mogelijke veiligheidsproblemen door gelijktijdig gebruik kunnen minimaliseren.

Het gelijktijdig gebruik van Agenerase met halofantrine of lidocaïne (systemisch) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van Agenerase met anticonvulsiva (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne). Deze producten verlagen de amprenavirconcentraties in het plasma, waardoor de werkzaamheid van Agenerase kan verminderen (zie rubriek 4.5).

Bij gelijktijdig gebruik van Agenerase met immunosuppressiva (cyclosporine, tacrolimus, rapamycine) wordt aanbevolen de therapeutische plasmaspiegels van deze producten regelmatig te controleren (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van Agenerase met PDE-5-remmers (bijv. sildenafil en vardenafil) (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van Agenerase met delavirdine (zie rubriek 4.5).

Bij gelijktijdig gebruik van Agenerase met rifabutin wordt aanbevolen de dosering van rifabutin met ten minste 50% te verlagen. Indien Agenerase tevens wordt gecombineerd met ritonavir dient deze dosering nog sterker verlaagd te worden (zie rubriek 4.5).

Vanwege de mogelijkheid van metabole interacties met amprenavir kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptie veranderd zijn, maar er is onvoldoende informatie om de aard van de interactie te voorspellen. Daarom worden alternatieve betrouwbare anticonceptiemaatregelen aanbevolen voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie rubriek 4.5).

Het tegelijkertijd toedienen van Agenerase en methadon leidt tot een verlaging van de methadonconcentratie. Daarom dienen patiënten die methadon gelijktijdig met Agenerase toegediend krijgen, gecontroleerd te worden op het opiaatabstinentiesyndroom, in het bijzonder wanneer ook een lage dosis ritonavir wordt gegeven. Er kunnen momenteel geen aanbevelingen worden gedaan omtrent het aanpassen van de Agenerase-dosis bij gelijktijdige toediening van Agenerase en methadon.

Capsules Agenerase bevatten vitamine E (109 IE/150 mg capsule) en daarom wordt aanvullende vitamine-E-suppletie niet aanbevolen.

Capsules Agenerase bevatten sorbitol (E420). Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening fructose-intolerantie dienen dit middel niet te gebruiken.

Vanwege het mogelijke toxiciteitsrisico van het hoge propyleenglycolgehalte van Agenerase drank, is deze formulering gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan vier jaar en dient het met voorzichtigheid te worden gebruikt in andere patiëntengroepen. De Samenvatting van de Productkenmerken van Agenerase drank dient te worden geraadpleegd voor de volledige productinformatie.

Huiduitslag/huidreacties

De meeste patiënten met een lichte tot matig-ernstige huiduitslag kunnen doorgaan met het gebruik van Agenerase. Geschikte antihistaminica (bijv. cetirizinedihydrochloride) kunnen de pruritus verminderen en het verdwijnen van de huiduitslag bespoedigen. Een behandeling met Agenerase moet definitief worden gestaakt indien de huiduitslag gepaard gaat met systemische symptomen of allergische symptomen of met reacties van de mucosa (zie rubriek 4.8).

Hyperglykemie

Het ontstaan van diabetes mellitus, hyperglykemie of exacerbaties van bestaande diabetes mellitus is gemeld bij patiënten die antiretrovirale therapie, waaronder proteaseremmers, toegediend kregen. Bij sommigen was de hyperglykemie ernstig en in sommige gevallen ook geassocieerd met ketoacidose. Veel van deze patiënten hadden andere aandoeningen, die in sommige gevallen behandeling vereisten met middelen die de ontwikkeling van diabetes mellitus of hyperglykemie kunnen bevorderen. Voor het starten van de behandeling en op geregelde tijdstippen tijdens de behandeling met Agenerase moet de bloedglucosespiegel bepaald worden.

Lipodystrofie

Antiretrovirale combinatietherapie is bij HIV-patiënten gepaard gegaan met de herverdeling van lichaamsvet (lipodystrofie). De consequenties daarvan op de lange termijn zijn onbekend. De kennis omtrent het mechanisme is onvolledig. Er is een verband tussen viscerale lipomatose en PI's en lipoatrofie en nucleosideremmers van reverse transcriptase (NRTI's) gesuggereerd. Een hoger risico op lipodystrofie is gepaard gegaan met individuele factoren zoals een hogere leeftijd en met factoren te wijten aan de inname van het geneesmiddel zoals langere duur van de antiretrovirale behandeling en bijkomende metabole stoornissen. Bij lichamelijk onderzoek moet worden gelet op lichamelijke tekenen van vetherverdeling.

Verhoging van de lipiden

Behandeling met amprenavir heeft geleid tot toenames in de concentraties van triglyceriden en cholesterol. Voor het starten van de behandeling en op geregelde tijdstippen tijdens de behandeling met Agenerase moeten triglyceride- en cholesterolbepalingen worden uitgevoerd (zie rubriek 4.8).

Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Hemofiliepatiënten

Er zijn meldingen geweest van toename van bloedingen, waaronder spontane hematomen van de huid en hemarthrosen bij hemofilie type-A- en -B-patiënten, die werden behandeld met proteaseremmers. Aan sommige patiënten werd extra factor VIII gegeven. In meer dan de helft van de gevallen werd de behandeling met de proteaseremmers voortgezet of hervat als de behandeling was gestaakt. Een causaal verband is geopperd, alhoewel het werkingsmechanisme niet is opgehelderd. Hemofiliepatiënten moeten daarom worden gewezen op de mogelijkheid van toename van bloedingen.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis carinii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Osteonecrose:

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn uitgevoerd met amprenavir als enige proteaseremmer. Wanneer amprenavir en ritonavir tegelijkertijd worden toegediend, overheerst het geneesmiddelinteractieprofiel van ritonavir, omdat ritonavir een meer potente CYP3A4-remmer is. Ritonavir remt ook CYP2D6 en induceert CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 en glucuronosyltransferase. De volledige productinformatie van ritonavir moet daarom voor het starten van de therapie met Agenerase en ritonavir geraadpleegd worden.

Amprenavir en ritonavir worden primair in de lever gemetaboliseerd via CYP3A4. Daarom kunnen geneesmiddelen die deze metaboliseroute delen of de activiteit van CYP3A4 wijzigen, de farmacokinetiek van amprenavir wijzigen. Evenzo kunnen amprenavir en ritonavir ook de farmacokinetiek wijzigen van andere geneesmiddelen die deze metaboliseroute delen.

Gecontra-indiceerde associaties (zie rubriek 4.3)

CYP3A4-substraten met een nauwe therapeutische index

Agenerase mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen met nauwe therapeutische vensters die actieve stoffen bevatten die substraat zijn van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Gelijktijdige toediening kan leiden tot competitieve remming van het metabolisme van die actieve stoffen, waardoor hun plasmaniveau stijgt en wat leidt tot ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen, zoals hartritmestoornissen (bijv. amiodaron, astemizol, bepridil, cisapride, pimozide, kinidine, terfenadine) of perifeer vaatspasme of ischemie (bijv. ergotamine, dihydro-ergotamine).

CYP2D6-substraten met een nauwe therapeutische index

Agenerase met ritonavir mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die actieve stoffen bevatten die sterk afhankelijk zijn van het CYP2D6-metabolisme en waarvoor verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd worden met ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen. Deze actieve stoffen zijn onder meer flecaïnide en propafenon.

Rifampicine

Rifampicine is een sterke CYP3A4-inductor waarvan is aangetoond dat het de amprenavir AUC met 82% reduceert, wat kan leiden tot virologisch falen en resistentieontwikkeling. Bij pogingen om de verlaagde blootstelling teniet te doen door met ritonavir de dosering van andere protease-inhibitoren te verhogen, werd een hoge frequentie van leverreacties geconstateerd. De combinatie van rifampicine en Agenerase samen met een lage dosis ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

De serumconcentraties van amprenavir kunnen afnemen bij gelijktijdig gebruik van het kruidenpreparaat Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Dit is het gevolg van inductie van geneesmiddelmetaboliserende enzymen door Sint-janskruid. Kruidenpreparaten die Sint-janskruid bevatten mogen daarom niet gecombineerd worden met Agenerase. Als een patiënt al Sint-janskruid gebruikt, controleer dan de concentraties amprenavir en indien mogelijk de viral load en stop het gebruik van Sint-janskruid. Het inducerende effect kan minimaal 2 weken aanhouden na het stoppen van de behandeling met Sint-janskruid. De concentraties van amprenavir kunnen hierna toenemen, waardoor een aanpassing van de dosering noodzakelijk kan zijn.

- **Andere combinaties**

Ter informatie, de onderstaande interactiegegevens zijn verkregen bij volwassenen.

Antiretrovirale middelen

- **Proteaseremmers (PI's)**

Indinavir: de AUC, C_{min} en C_{max} van indinavir namen af met resp. 38%, 27% en 22% bij gelijktijdig gebruik met amprenavir. De klinische relevantie van deze veranderingen is onbekend. De AUC, C_{min} en C_{max} van amprenavir namen toe met resp. 33%, 25% en 18%. Er is geen doseringsaanpassing voor een van beide middelen nodig wanneer indinavir wordt gegeven in combinatie met amprenavir.

Saquinavir: de AUC, C_{min} en C_{max} van saquinavir namen resp. af met 19% en 48% en toe met 21% bij gelijktijdig gebruik met amprenavir. De klinische relevantie van deze veranderingen is onbekend. De AUC, C_{min} en C_{max} van amprenavir namen af met resp. 32%, 14% en 37%. Er is geen doseringsaanpassing voor een van beide middelen nodig wanneer saquinavir wordt gegeven in combinatie met amprenavir.

Nelfinavir: de AUC, C_{min} en C_{max} van nelfinavir namen toe met resp. 15%, 14% en 12% bij gelijktijdig gebruik met amprenavir. De C_{max} van amprenavir werd verlaagd met 14% terwijl de AUC en C_{min} toenamen met resp. 9% en 189%. Er is geen doseringsaanpassing voor een van beide middelen nodig wanneer nelfinavir wordt gegeven in combinatie met amprenavir (zie ook bij efavirenz hieronder).

Ritonavir: de AUC en C_{min} van amprenavir namen toe met resp. 64% en 508% en de C_{max} nam af met 30% bij gelijktijdig gebruik van ritonavir (tweemaal daags 100 mg) met amprenavir capsules (tweemaal daags 600 mg) vergeleken met de waarden verkregen na doseringen van 1.200 mg amprenavir capsules tweemaal daags. In klinische studies werden doses van 600 mg amprenavir tweemaal daags en 100 mg ritonavir tweemaal daags gebruikt; deze bevestigen de veiligheid en werkzaamheid van dit regime.

Lopinavir /ritonavir (Kaletra): in een open-label farmacokinetische studie bij niet-nuchtere patiënten, werden de AUC, C_{max} en C_{min} van lopinavir met respectievelijk 38%, 28% en 52% verlaagd wanneer amprenavir (750 mg tweemaal daags) in combinatie met Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir tweemaal daags) werd gegeven. In dezelfde studie werden de AUC, C_{max} en C_{min} van amprenavir met respectievelijk 72%, 12% en 483% verhoogd in vergelijking met de waarden na een standaarddosis van amprenavir (1.200 mg tweemaal daags).

De plasma- C_{min} -waarden van amprenavir die werden bereikt met de combinatie amprenavir (600 mg tweemaal daags) en Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir tweemaal daags) zijn ongeveer 40-50% lager dan de combinatie amprenavir (600 mg tweemaal daags) met ritonavir (100 mg tweemaal daags). Het toevoegen van ritonavir aan een combinatie van amprenavir plus Kaletra verhoogt de lopinavir- C_{min} -waarden maar niet de C_{min} -waarden van amprenavir. Er kan geen doseringsaanbeveling worden gegeven voor het gelijktijdig gebruik van amprenavir en Kaletra, maar een nauwkeurige controle wordt aangeraden omdat de veiligheid en werkzaamheid van deze combinatie onbekend is.

- Nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's)

Zidovudine: de AUC en C_{max} van zidovudine namen toe met resp. 31% en 40% bij gelijktijdig gebruik met amprenavir. De AUC en C_{max} van amprenavir bleven onveranderd. Er is geen doseringsaanpassing voor een van beide geneesmiddelen nodig wanneer zidovudine wordt gegeven in combinatie met amprenavir.

Lamivudine: de AUC en C_{max} van resp. lamivudine en amprenavir waren beiden onveranderd bij gelijktijdig gebruik van deze twee geneesmiddelen. Er is geen doseringsaanpassing voor een van beide geneesmiddelen nodig wanneer lamivudine wordt gegeven in combinatie met amprenavir.

Abacavir: de AUC, C_{min} en C_{max} van abacavir bleven onveranderd bij gelijktijdig gebruik met amprenavir. De AUC, C_{min} en C_{max} van amprenavir namen toe met resp. 29%, 27% en 47%. Er is geen doseringsaanpassing voor een van beide geneesmiddelen nodig wanneer abacavir wordt gegeven in combinatie met amprenavir.

Didanosine: er is geen farmacokinetische studie uitgevoerd met Agenerase in combinatie met didanosine. Echter, in verband met de zuurremmende component van didanosine wordt aanbevolen didanosine en Agenerase met een tussenpoos van ten minste 1 uur toe te dienen (zie Antacida hieronder).

- Niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI's)

Efavirenz: van efavirenz is gezien dat het de C_{max} , AUC en $C_{min,ss}$ van amprenavir met circa 40% verlaagt bij volwassenen. Wanneer amprenavir in combinatie met ritonavir wordt gegeven, wordt het effect van efavirenz gecompenseerd door het boostereffect van ritonavir. Er is derhalve geen aanpassing van de dosering nodig wanneer efavirenz gecombineerd wordt met amprenavir (600 mg tweemaal daags) en ritonavir (100 mg tweemaal daags).

Ook, wanneer efavirenz wordt gegeven in combinatie met amprenavir en nelfinavir, is er geen doseringsaanpassing voor een van de geneesmiddelen noodzakelijk.

Behandeling met efavirenz in combinatie met amprenavir en saquinavir wordt niet aanbevolen, aangezien de blootstelling aan beide proteaseremmers wordt verlaagd.

Er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan voor het gelijktijdig gebruik van amprenavir met een andere proteaseremmer en efavirenz bij kinderen. Dergelijke combinaties dienen vermeden te worden bij patiënten met verminderde leverfunctie.

Nevirapine: het effect van nevirapine op andere proteaseremmers en de beperkte beschikbaarheid van bewijs, suggereert dat nevirapine de serumconcentratie van amprenavir kan verlagen.

Delavirdine: de AUC, $C_{\max}$ en $C_{\min}$ van delavirdine werden respectievelijk verlaagd met 61%, 47% en 88% wanneer gelijktijdig gegeven met amprenavir. De AUC, $C_{\max}$ en $C_{\min}$ van amprenavir werden respectievelijk verhoogd met 130%, 40% en 125%. Er kan geen dosering aanbevolen worden voor het gelijktijdig toedienen van amprenavir en delavirdine. Indien deze geneesmiddelen gelijktijdig toegediend worden, is voorzichtigheid geboden daar delavirdine minder werkzaam kan zijn door de verlaagde en potentieel subtherapeutische plasmaconcentraties.

Er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan voor het gebruik van amprenavir met lage dosering ritonavir in combinatie met delavirdine. Indien deze geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt, wordt extra zorg geadviseerd en dient een nauwkeurige klinische en virologische controle te worden uitgevoerd, omdat het moeilijk te voorspellen is wat het effect van de combinatie amprenavir, ritonavir en delavirdine zal zijn.

Antibiotica/antimycotica

Rifabutine: gelijktijdige toediening van amprenavir met rifabutine resulteerde in een toename van 193% van de AUC van rifabutine en een toename van de aan rifabutine gerelateerde bijwerkingen. De toename van de plasmaconcentratie van rifabutine wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een remming van het CYP3A4-gemedieerde rifabutinemetabolisme door amprenavir. Indien het klinisch noodzakelijk is om rifabutine gelijktijdig met Agenerase toe te dienen, wordt een verlaging van de dosering van ten minste de helft van de aanbevolen dosering van rifabutine aanbevolen, hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn. Wanneer ritonavir gelijktijdig wordt toegediend kan een sterkere toename van de rifabutineconcentratie optreden.

Claritromycine: de AUC en $C_{\min}$ van claritromycine waren onveranderd en de $C_{\max}$ nam af met 10% bij gelijktijdig gebruik met amprenavir. De AUC, $C_{\min}$ en $C_{\max}$ van amprenavir namen toe met resp. 18%, 39% en 15%. Een doseringsaanpassing voor een van beide geneesmiddelen is niet nodig wanneer claritromycine wordt gegeven in combinatie met amprenavir. Wanneer ritonavir gelijktijdig wordt toegediend kan een verhoging van de claritromycineconcentratie zich voordoen.

Erytromycine: er is geen farmacokinetische studie uitgevoerd met Agenerase in combinatie met erytromycine. Echter, de plasmaspiegels van beide geneesmiddelen zouden kunnen toenemen bij gelijktijdig gebruik.

Ketoconazol/itraconazol: de AUC en $C_{\max}$ van ketoconazol namen toe met respectievelijk 44% en 19% bij gelijktijdig gebruik met alleen amprenavir. De AUC en $C_{\max}$ van amprenavir namen respectievelijk toe met 31% en af met 16%. De verwachting is dat de itraconazolconcentraties toenemen op dezelfde manier als ketoconazol. Een doseringsaanpassing voor een van deze geneesmiddelen is niet nodig wanneer ketoconazol of itraconazol wordt gegeven in combinatie met amprenavir. Gelijktijdige toediening van fosamprenavir 700 mg met tweemaal daags ritonavir 100 mg en eenmaal daags ketoconazol 200 mg deed de plasma ketoconazol $C_{\max}$ met 25% stijgen en verhoogde de AUC (0- τ) met waarden die 2,69-maal hoger waren dan de waarden die werden waargenomen bij toediening van eenmaal daags ketoconazol 200 mg zonder gelijktijdige toediening van fosamprenavir met ritonavir. De $C_{\max}$, AUC en $C_{\min}$ van amprenavir waren onveranderd. Hoge doseringen (> 200 mg/dag)

ketoconazol en itraconazol worden afgeraden in combinatie met het gebruik van Agenerase en ritonavir.

Andere mogelijke interacties

Andere hieronder genoemde geneesmiddelen, waaronder voorbeelden van substraten, remmers en inductoren van CYP 3A4, kunnen leiden tot interacties bij gebruik met Agenerase. De klinische significantie van deze mogelijke interacties is niet bekend en is niet onderzocht. Patiënten moeten daarom worden gecontroleerd op toxische reacties die worden geassocieerd met deze geneesmiddelen indien ze in combinatie met Agenerase worden gegeven.

Antacida: uitgaande van de gegevens over andere proteaseremmers is het aan te bevelen antacida en Agenerase niet op hetzelfde tijdstip in te nemen, aangezien de absorptie kan worden belemmerd. Het wordt aanbevolen om Agenerase en antacida met een tussenpoos van ten minste 1 uur in te nemen.

Anticonvulsief actieve bestanddelen: gelijktijdige toediening van anticonvulsief actieve bestanddelen die bekend staan als enzyminductoren (fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) met amprenavir kan leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van amprenavir. Deze combinaties moeten met voorzichtigheid gebruikt worden en controle van de therapeutische concentratie wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Calciumantagonisten: gelijktijdige toediening van amprenavir kan leiden tot verhoogde serumconcentraties van calciumantagonisten, zoals amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine en verapamil, met als mogelijk gevolg een verhoogde activiteit en toxiciteit van deze geneesmiddelen.

Middelen bij erectiestoornissen: gebaseerd op de gegevens voor andere proteaseremmers moet voorzichtigheid worden betracht wanneer PDE-5-remmers (bijv. sildenafil en vardenafil) worden voorgeschreven aan patiënten die Agenerase gebruiken. Gelijktijdige toediening hiervan met Agenerase kan leiden tot aanzienlijk verhoogde plasmaconcentraties van PDE-5-remmers en geassocieerde bijwerkingen, zoals hypotensie, visuele veranderingen en priapisme (zie rubriek 4.4).

Fluticasonpropionaat (interactie met ritonavir): in een klinische studie waarbij gezonde proefpersonen gedurende zeven dagen capsules met 100 mg ritonavir tweemaal daags gelijktijdig gebruikten met 50 µg intranasaal fluticasonpropionaat (viermaal daags), waren de fluticasonpropionaat-plasmaconcentraties significant verhoogd, terwijl de intrinsieke cortisolconcentraties met gemiddeld 86% (90% betrouwbaarheidsinterval: 82 – 89%) afnamen. Wanneer fluticasonpropionaat geïnhaleerd wordt, kunnen grotere effecten verwacht worden. Bij patiënten die ritonavir gebruikten en geïnhaleerd of intranasaal fluticasonpropionaat toegediend kregen, zijn systemische corticosteroïdeffecten waaronder het Cushing-syndroom en suppressie van de bijnier gemeld; dit kan ook optreden na gebruik van andere corticosteroïden die gemetaboliseerd worden via cytochroom P450 3A, zoals bijv. budesonide. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van Agenerase met ritonavir met deze glucocorticoïden niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïdeffecten (zie rubriek 4.4). Een reductie van de dosis van het glucocorticoïd met nauwgezette controle van lokale en systemische effecten, of de overstap naar een glucocorticoïd dat niet gemetaboliseerd wordt door CYP3A4 (bijv. beclomethason) dient in overweging genomen te worden. Daarnaast kan het noodzakelijk zijn om de dosering over een langere periode geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling met glucocorticoïden gestaakt wordt. De effecten van een hoge systemische blootstelling aan fluticason op de ritonavir-plasmaconcentraties zijn nog niet bekend.

HMG-CoA-reductaseremmers: van HMG-CoA-reductaseremmers die sterk afhankelijk zijn van CYP3A4 voor hun metabolisme zoals lovastatine en simvastatine wordt verwacht dat ze een duidelijk verhoogde plasmaconcentratie hebben wanneer gelijktijdig toegediend met Agenerase. Daar verhoogde concentraties HMG-CoA-reductaseremmers myopathie, inclusief rhabdomyolysis, kunnen veroorzaken, wordt de combinatie van deze geneesmiddelen met Agenerase niet aanbevolen. Atorvastatine is minder afhankelijk van CYP3A4 voor het metabolisme. Wanneer het samen met Agenerase wordt gebruikt dient men de laagst mogelijke dosering van atorvastatine toe te dienen. Het

metabolisme van pravastatine en fluvastatine is niet afhankelijk van CYP3A4 en interacties met proteaseremmers worden niet verwacht. Indien de behandeling met een HMG-CoA-reductaseremmer aangewezen is, worden pravastatine of fluvastatine aanbevolen.

Immunosuppressiva: frequente controle van de therapeutische concentratie van immunosuppressiva wordt aanbevolen totdat de concentraties gestabiliseerd zijn, omdat de concentraties van cyclosporine, rapamycine en tacrolimus in het plasma kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met Agenerase (zie rubriek 4.4).

Midazolam: midazolam wordt uitgebreid gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdige toediening van Agenerase met of zonder ritonavir kan een sterke toename van de benzodiazepineconcentratie veroorzaken. Er is geen studie uitgevoerd naar de interactie bij gelijktijdige toediening van Agenerase met benzodiazepines. Op basis van gegevens, verkregen over andere CYP3A4-remmers, wordt verwacht dat de plasma concentratie van midazolam significant hoger zal zijn wanneer midazolam oraal wordt gegeven. Daarom moet Agenerase niet gelijktijdig worden ingenomen met midazolam dat oraal is toegediend (zie rubriek 4.3), en moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige toediening van Agenerase met midazolam dat parenteraal wordt toegediend. Gegevens over het gelijktijdig gebruik van parenteraal midazolam met andere proteaseremmers suggereren een mogelijke drie- tot viervoudige toename van midazolam-plasmawaarden. Wanneer Agenerase met of zonder ritonavir gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal midazolam, moet dit gebeuren in een 'Intensive Care Unit' (ICU) of een vergelijkbare ruimte, zodat klinische bewaking en medisch toezicht in de buurt zijn, indien een respiratoire onderdrukking en/of verlengde sedatie optreedt. Aanpassing van de dosering van midazolam moet worden overwogen, vooral als er meer dan één dosering midazolam wordt toegediend.

Methadon en opiaatderivaten: gelijktijdige toediening van methadon en amprenavir resulteerde in een afname van de C_{max} en AUC van de actieve methadonenantiomeer (R-enantiomeer) van respectievelijk 25% en 13%, terwijl de C_{max} , AUC en de C_{min} van de inactieve methadonenantiomeer (S-enantiomeer) afnamen met respectievelijk 48%, 40% en 23%. Als methadon en amprenavir tegelijkertijd worden toegediend, dienen de patiënten gecontroleerd te worden op het opiaatabstinentie-syndroom, in het bijzonder wanneer ook een lage dosering van ritonavir wordt gegeven.

Toen vergeleken werd met een niet vergelijkbare eerdere controlegroep, resulteerde de gelijktijdige toediening van methadon met amprenavir in een 30%, 27% en 25% afname van respectievelijk de amprenavir AUC, C_{max} en C_{min} in het serum. Vanwege de lage betrouwbaarheid van een onvergelijkbare controlegroep, kunnen er geen aanbevelingen gedaan worden wat betreft de aanpassing van de amprenavirdosering wanneer amprenavir gelijktijdig wordt toegediend met methadon.

Orale anticoagulantia: een versterkte controle van de "International Normalised Ratio" wordt aanbevolen in geval van toediening van Agenerase met warfarine of andere orale anticoagulantia, als gevolg van een mogelijke afname of toename van hun antitrombotisch effect (zie rubriek 4.4).

Steroïden: oestrogenen en progestagenen kunnen interacties met amprenavir vertonen. Echter, de informatie die op dit moment beschikbaar is, is niet voldoende om de aard van de interacties te bepalen. Gelijktijdige toediening van 0,035 mg ethinylestradiol plus 1,0 mg norethindron resulteerde in een afname van de amprenavir AUC en C_{min} van resp. 22% en 20%, de C_{max} bleef onveranderd. De C_{min} van ethinylestradiol nam toe met 32%, terwijl de AUC en de C_{min} van norethindron toenamen met resp. 18% en 45%. Alternatieve anticonceptiemaatregelen worden aanbevolen aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Wanneer ritonavir gelijktijdig wordt toegediend kan het effect op hormonale contraceptivaconcentraties niet worden voorspeld waardoor eveneens andere methoden van contraceptie worden aanbevolen.

Tricyclische antidepressiva: nauwgezette controle van de therapeutische effecten en de bijwerkingen van tricyclische antidepressiva wordt aanbevolen wanneer deze (bijv. desipramine en nortryptiline) gelijktijdig worden toegediend met Agenerase (zie rubriek 4.4).

Paroxetine: de plasmaconcentraties van paroxetine kunnen aanzienlijk verlaagd worden wanneer paroxetine gelijktijdig wordt toegediend met amprenavir en ritonavir. Het mechanisme van deze interactie is onbekend. De farmacokinetische parameters van amprenavir werden niet veranderd door paroxetine, dit gegeven is gebaseerd op vergelijkingen uit het verleden. Als paroxetine gelijktijdig wordt toegediend met Agenerase en ritonavir is de aanbevolen behandeling daarom titratie van de dosis paroxetine, gebaseerd op de klinische beoordeling van de antidepressieve respons. Bovendien moeten patiënten die stabiel zijn ingesteld op een bepaalde dosis paroxetine en die beginnen met een behandeling met Agenerase en ritonavir, gecontroleerd worden op hun antidepressieve respons.

Andere middelen: de plasmaconcentraties van andere middelen kunnen toenemen door amprenavir. Hieronder vallen middelen zoals clozapine, cimetidine, dapsone en loratidine. Sommige middelen, bijv. lidocaïne (systemisch toegediend) en halofantrine, kunnen bij gelijktijdige toediening met Agenerase ernstige bijwerkingen veroorzaken. Combinatie met deze middelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: er zijn onvoldoende adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van amprenavir bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Dit geneesmiddel mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de mogelijke voordelen voor de moeder tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding: amprenavir-gerelateerd materiaal werd aangetroffen in de moedermelk bij de rat, maar het is niet bekend of amprenavir wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Een reproductiestudie bij zwangere ratten, die amprenavir toegediend kregen vanaf het moment van implantatie in de baarmoeder tot de lactatie, liet een verminderde lichaamsgewichtstoename zien bij de nakomelingen tijdens de zoogperiode. De systemische blootstelling van de moederdieren bij deze bevinding was gelijk aan de blootstelling van de mens bij de aanbevolen dosering. De hierop volgende ontwikkeling van de nakomelingen, met inbegrip van de fertiliteit en de reproductieve prestaties, werd niet beïnvloed door het toedienen van amprenavir aan de moeder.

Het wordt daarom aanbevolen dat moeders die worden behandeld met Agenerase, hun baby's geen borstvoeding geven. Bovendien wordt aanbevolen dat met HIV geïnfecteerde vrouwen hun baby's geen borstvoeding geven teneinde de overdracht van HIV te voorkomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Agenerase is onderzocht bij volwassenen en kinderen ouder dan 4 jaar, in gecontroleerde klinische studies in combinatie met verscheidene andere antiretrovirale middelen. Bijwerkingen waarvan wordt aangenomen dat ze gerelateerd zijn aan het gebruik van Agenerase zijn gastro-intestinale symptomen, huiduitslag en orale/periorale paresthesiën. De meeste bijwerkingen die werden geassocieerd met het gebruik van Agenerase waren zwak tot matig van ernst, traden vroeg op in de behandeling en waren zelden beperkend voor de behandeling. Voor veel van deze bijwerkingen is het niet duidelijk of ze zijn gerelateerd aan Agenerase, aan de gelijktijdige behandeling met een reeks van geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van HIV-ziekte of het resultaat zijn van het ziekteproces.

Bij kinderen heeft het veiligheidsprofiel eenzelfde karakter als bij volwassenen.

Bijwerkingen worden hieronder genoteerd volgens het MedDRA systeem/orgaanklassen en volgens frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak:	$\geq 1/10$
Vaak:	$\geq 1/100$ en $< 1/10$
Soms:	$\geq 1/1.000$ en $< 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$

De frequenties zoals aangegeven hieronder zijn gebaseerd op klinische studies en post-marketing gegevens.

De meeste bijwerkingen, hieronder vermeld, komen uit twee klinische studies (PROAB3001, PROAB3006) uitgevoerd bij proteaseremmer (PI)-naïeve patiënten die Agenerase 1200 mg tweemaal daags innamen. Opgenomen zijn alle gerapporteerde bijwerkingen (graad 2-4) die door de onderzoekers werden toegeschreven aan de onderzoeksmedicatie en voorkwamen bij $>1\%$ van de patiënten, en alle graad 3-4 afwijkingen in laboratoriumwaarden die tijdens de behandeling ontstonden. Let wel dat er geen rekening is gehouden met de waarden in de vergelijkende groep.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak:	hypercholesterolemie
Vaak :	verhoging van triglyceriden, verhoging van amylase, afwijkende vetverdeling, anorexie
Soms :	hyperglykemie

De verhoging van triglyceriden, de verhoging van amylase en hyperglykemie (graad 3-4) werden voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met een abnormale waarde bij het begin van de behandeling.

Verhoging van cholesterol was van een graad 3-4 intensiteit.

Antiretrovirale combinatietherapie is bij HIV-patiënten gepaard gegaan met een herverdeling van lichaamsvet (lipodystrofie), waaronder verlies van perifeer en faciaal subcutaan vet, toegenomen intra-abdominaal en visceraal vet, borsthypertrofie en accumulatie van dorsocervicaal vet (buffelbult).

Symptomen van abnormale vetherverdeling kwamen niet veel voor bij gebruik van amprenavir in studie PROAB3001. Slechts één geval (een buffelbult) werd gemeld op de 113 ($<1\%$) antiretroviraal-naïeve patiënten die werden behandeld met amprenavir in combinatie met lamivudine/zidovudine gedurende een mediane periode van 36 weken. In studie PROAB3006 werden zeven gevallen (3%) gemeld op de 245 met NRTI voorbehandelde patiënten die werden behandeld met amprenavir en 27 gevallen (11%) van 241 patiënten die werden behandeld met indinavir, in combinatie met verscheidene NRTI's gedurende een mediane periode van 56 weken ($p<0,001$).

Antiretrovirale combinatietherapie is gepaard gegaan met metabole stoornissen zoals hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, insulineresistentie, hyperglykemie en hyperlactatemie (zie rubriek 4.4).

Psychische stoornissen

Vaak: stemmingsstoornissen, depressieve stoornissen

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn
Vaak: orale/periorale paresthesieën, tremor, slaapstoornissen

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: diarree, misselijkheid, flatulentie, braken
Vaak: buikpijn, buikklachten, dyspeptische klachten, zachte ontlasting

Lever- en galaandoeningen

Vaak: toegenomen transaminasen
Soms: hyperbilirubinemie

De toegenomen transaminasen en hyperbilirubinemie (graad 3-4) werden voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met abnormale waarden aan het begin van de behandeling. Bijna alle patiënten met afwijkende waarden van leverfunctietesten waren gecombineerd met hepatitis-B- of -C-virussen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: huiduitslag
Soms: angio-oedeem
Zelden: Stevens-Johnson syndroom

Huiduitslag bestond gewoonlijk uit milde tot matig ernstige erythematuze of maculopapulaire huidaandoeningen, met of zonder pruritus, trad op gedurende de tweede week van de behandeling en verdween spontaan binnen twee weken zonder de behandeling met amprenavir te staken. Een hogere incidentie van uitslag werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met een combinatie van amprenavir en efavirenz. Ernstige of levensbedreigende huidreacties zijn ook opgetreden bij patiënten die met amprenavir werden behandeld (zie rubriek 4.4).

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Verhoogde CPK, myalgie, myositis en, zelden rhabdomyolyse zijn gemeld bij proteaseremmers, voornamelijk in combinatie met nucleoside-analogen.

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: vermoeidheid

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen (zie rubriek 4.4).

Bij PI-ervaren patiënten die reeds behandeld zijn met capsules Agenerase 600 mg tweemaal daags en een lage dosering ritonavir van 100 mg tweemaal daags, zijn de aard en de frequentie van de bijwerkingen (graad 2-4) en de laboratoriumafwijkingen (graad 3/4) gelijk aan die welke geobserveerd werden bij Agenerase alleen, met uitzondering van de verhoogde triglyceridewaarden en de verhoogde CPK-waarden die vrij algemeen voorkwamen bij patiënten die Agenerase en een lage dosering ritonavir ontvingen.

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte meldingen van overdosering met Agenerase. Als overdosering optreedt, moet de patiënt worden gecontroleerd op aanwijzingen voor toxiciteit (zie rubriek 4.8) en moet, waar nodig, standaard ondersteunende behandeling worden gegeven. Omdat amprenavir sterk eiwitgebonden is, is het onwaarschijnlijk dat dialyse helpt om de bloedspiegel van amprenavir te verlagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: proteaseremmer; ATC-code: J05A E05.

Werkingsmechanisme

Amprenavir is een competitieve remmer van HIV-1-protease. Amprenavir bindt aan de actieve plaats van HIV-1-protease en voorkomt daarmee de verwerking van viral gag en gag-pol polyproteïneprecursors, wat leidt tot de vorming van immature niet-infectieuze virusdeeltjes. De *in vitro* waargenomen antivirale activiteit van fosamprenavir is het gevolg van de aanwezigheid van sporen amprenavir.

Antivirale activiteit *in vitro*

De *in vitro* antivirale activiteit van amprenavir tegen HIV-1 IIIB werd geëvalueerd in zowel acuut als chronisch geïnfecteerde lymfoblastische cellijnen (MT-4, CEM-CCRF, H9) en in perifere bloedlymfocyten. De 50% inhibitie-concentratie (IC₅₀) van amprenavir varieerde van 0,012 tot 0,08 µM in acuut geïnfecteerde cellen en was 0,41 µM in chronisch geïnfecteerde cellen (1 µM = 0,50 µg/ml). Het verband tussen de *in vitro* anti-HIV-1 activiteit van amprenavir en de remming van HIV-1 replicatie bij de mens is niet gedefinieerd.

Resistentie

In vitro

HIV-1 isolaten met een verminderde gevoeligheid voor amprenavir zijn geselecteerd tijdens *in vitro* seriële blootstellingsexperimenten. Verminderde gevoeligheid voor amprenavir werd geassocieerd met virus dat 150V of 184V of V32I+147V of 154 M mutaties had ontwikkeld.

In vivo

a) ART-naïeve of PI-naïeve patiënten

(Let op: Agenerase is niet geregistreerd bij ART-naïeve of PI-naïeve patiënten)

In het amprenavir/fosamprenavir ontwikkelingsprogramma zijn verschillende doseringsschema's met en zonder gelijktijdige toediening van ritonavir onderzocht. Analyse van monsters na het virologisch falen van al deze doseringsschema's heeft vier belangrijke resistentiepatronen opgeleverd:

V32I+147V, I50V, I54L/M en I84V. Verder werden devolgende mutaties waargenomen die mogelijk een rol spelen bij de resistentie: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V en I93L.

Toen ART-naïeve patiënten werden behandeld met de huidige goedgekeurde doseringen van fosamprenavir/ritonavir werden de beschreven mutaties niet vaak waargenomen, net zoals met andere ritonavir "boosted" PI-doseringsschema's. /Bij zestien van de 434 ART-naïeve patiënten die fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg tweemaal daags ontvingen in studie ESS100732, was sprake van virologisch falen in week 48 met genotypering van 14 isolaten. Drie van de 14 isolaten hadden proteaseresistentiemutaties. Eén resistentiemutatie werd in elk van drie isolaten waargenomen: respectievelijk K20K/R, I54I/L en I93I/L.

Genotypische analyse van isolaten van 13 van de 14 kinderen die virologisch falen vertoonden uit de groep van 59 PI-naïeve patiënten geïncubeerd in de studie, vertoonden resistentiepatronen die gelijk waren aan de patronen die bij volwassenen werden waargenomen.

b) PI-ervaren patiënten

Amprenavir

In de studies bij PI-ervaren patiënten, PRO30017 (amprenavir 600 mg /ritonavir 100 mg tweemaal daags in substudie A en B bij respectievelijk 80 en 37 patiënten), werden de volgende mutaties gedetecteerd bij patiënten die virologisch faalden: 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 en I93L/M.

Fosamprenavir

In de studies bij PI-ervaren patiënten, APV30003, en de verlengde studie hiervan, APV30005 (fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg tweemaal daags: n=107), werden de volgende mutaties waargenomen bij patiënten die virologisch faalden tijdens de periode van 96 weken: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V en L90M.

In de pediatrie studies APV20003 en APV29005 werden 67 PI-ervaren patiënten behandeld met fosamprenavir/ritonavir en uit 22 isolaten met genotypering voor virologisch falen, werden negen patiënten gevonden met uit de behandeling voortkomende proteasemutaties. De mutatiepatronen waren gelijk aan de patronen die zijn beschreven voor PI-ervaren volwassen patiënten behandeld met fosamprenavir/ritonavir.

Analyses gebaseerd op genotypische resistentietesten

Genotypische interpretatiesystemen kunnen worden gebruikt om de werkzaamheid in te schatten van amprenavir/ritonavir of fosamprenavir/ritonavir bij patiënten met PI-resistente isolaten. Het momenteel (juli 2006) gehanteerde ANRS AC-11 algoritme voor fosamprenavir/ritonavir definieert resistentie als de aanwezigheid van de mutaties V32I+I47A/V, of I50V, of van ten minste vier van de volgende mutaties: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V en L90M en is geassocieerd met zowel verhoogde fenotypische resistentie tegen fosamprenavir met ritonavir als verminderde kans op virologische respons (resistentie). Conclusies met betrekking tot de relevantie van bepaalde mutaties of mutatiepatronen kunnen veranderen bij het beschikbaar komen van additionele gegevens, en het wordt aanbevolen om voor het analyseren van testresultaten altijd de meest recente interpretatiesystemen te raadplegen.

Analyses gebaseerd op fenotypische resistentietesten

Klinisch gevalideerde fenotypische interpretatiesystemen kunnen worden gebruikt in combinatie met de genotypische gegevens om de activiteit van amprenavir/ritonavir of fosamprenavir/ritonavir in te schatten bij patiënten met PI-resistente isolaten. Diagnostische bedrijven die de resistentie testen, hebben klinische fenotypische grenzen voor FPV/RTV ontwikkeld die kunnen worden gebruikt om de resistentie testresultaten te interpreteren.

Kruisresistentie

HIV-1 isolaten met een verminderde gevoeligheid voor amprenavir werden geselecteerd tijdens *in vitro* seriële passage-experimenten. Verminderde gevoeligheid voor amprenavir was geassocieerd met virussen die I50V of I84V of V32I+I47V of I54M mutaties hadden ontwikkeld. Alle vier deze genetische patronen, geassocieerd met een verminderde gevoeligheid voor amprenavir, leverden enige kruisresistentie tegen ritonavir op, maar gevoeligheid voor indinavir, nelfinavir en saquinavir bleef over het algemeen bestaan. Er zijn op dit moment gegevens over kruisresistentie tussen amprenavir en andere proteaseremmers voor alle vier fosamprenavir-resistente paden, alleen of in combinatie met andere mutaties. Op grond van gegevens verkregen bij vijftientig antiretroviraal-naïeve patiënten, die faalden op een fosamprenavir-bevattende behandeling (van wie één patiënt een basisresistentie tegen lopinavir en saquinavir en een andere basisresistentie tegen tipranavir vertoonde) de resistentiewegen geassocieerd met amprenavir, levert beperkte kruisresistentie op met atazanavir/ritonavir (drie van 25 isolaten), darunavir/ritonavir (vier van 25 isolaten), indinavir/ritonavir (één van 25 isolaten), lopinavir/ritonavir (drie van 24 isolaten), saquinavir (drie van

24 isolaten) en tipranavir/ritonavir (vier van 24 isolaten) Omgekeerd behoudt amprenavir zijn werkzaamheid op sommige isolaten die resistent zijn voor andere PI's. Dit behoud van werkzaamheid zou afhankelijk kunnen zijn van het aantal en het type protease-resistentie mutaties aanwezig in de isolaten.

Het aantal belangrijke proteaseremmers-resistentie-mutaties neemt sterk toe des te langer een falend proteaseremmerbevattend regime wordt voortgezet. Vroegtijdig stoppen met falende therapie wordt aanbevolen om accumulatie van meerdere mutaties te beperken, die nadelig kunnen zijn voor een volgend "rescue"-regime.

Kruisresistentie tussen amprenavir en de reversetranscriptaseremmers is onwaarschijnlijk omdat deze gericht zijn tegen verschillende enzymen.

Omdat er snel resistent virus kan ontstaan, wordt Agenerase niet aanbevolen voor gebruik als monotherapie.

Klinische ervaring

PI-ervaren volwassenen, "boosted" capsules Agenerase

Het bewijs van werkzaamheid van Agenerase in combinatie met ritonavir 100 mg tweemaal daags is gebaseerd op studie PRO30017, een gerandomiseerde, open-label studie, waarin PI-ervaren volwassenen met een virologisch falen (viral load ≥ 1.000 kopieën/ml) ofwel Agenerase kregen (600 mg tweemaal daags) in combinatie met ritonavir (100 mg tweemaal daags) en nucleoside-analogen (NRTI) ofwel een standaard PI-behandeling, voornamelijk "boosted" met een lage dosis ritonavir.

In de PRO30017 substudie A werden 163 patiënten met virussen gevoelig voor Agenerase, ten minste één andere PI, en tenminste één NRTI geïnccludeerd. De primaire analyse was het bepalen van de "non-inferiority" van APV/r ten opzichte van de standaard-PI-groep voor wat betreft de tijdsgebonden gemiddelde verandering ten opzichte van baseline (AAUCMB) van de viral load (het plasma HIV-1 RNA) in week 16, waarbij een "non-inferiority" marge van 0,4 log₁₀ kopieën/ml werd gebruikt.

Resultaten in week 16

	amprenavir /ritonavir (n = 80)	Standaard PI (n = 83): indinavir /RTV (29%) lopinavir /RTV (36%) saquinavir /RTV(20%)	Behandelingsverschil
Uitgangskennmerken			
Mediane HIV-1 RNA (log ₁₀ kopieën/ml) (range)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Mediane CD4 (cellen/ml) (range)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Aantal PI's eerder gebruikt [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Mediaan aantal primaire PI-mutaties ¹	1,0 (range 0-2)	1,0 (range 0-2)	
Aantal NRTI's eerder gebruikt [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
≥ 4			
Resultaten^a			
Gemiddelde plasma HIV-1 RNA AAUCMB (log ₁₀ kopieën/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (–0,250, 0,335) ^c
Plasma HIV-1 RNA onder 400 kopieën/ml (%)	66	70	6 (–21, 9) ^c

^a "Intent To Treat" (blootgestelde) populatie: waargenomen analyse

^b gemiddeld gestratificeerd verschil

^c 95% betrouwbaarheidsinterval

¹ Primaire mutaties waren gedefinieerd door de IAS USA ten tijde van de oorspronkelijke analyse, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Intensief voorbehandelde kinderen, "unboosted" Agenerase

Het bewijs van werkzaamheid van "unboosted" Agenerase was gebaseerd op twee ongecontroleerde klinische studies, waarin 288 HIV-geïnfecteerde kinderen van 2 tot 18 jaar participeerden, waarvan 152 PI-ervaren waren. De studies evalueerden Agenerase drank en capsules in doses van 15 mg/kg driemaal daags, 20 mg/kg driemaal daags, 20 mg/kg tweemaal daags en 22,5 mg/kg tweemaal daags, hoewel de meerderheid 20 mg/kg tweemaal daags kreeg. Degenen van 13 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 50 kg kregen 1200 mg Agenerase tweemaal daags. Er was geen gelijktijdige behandeling met een lage dosis ritonavir en de meerderheid van de PI-ervaren patiënten waren eerder behandeld met ten minste één (78%) of twee (42%) van de NRTI's in combinatie met Agenerase. In week 48 had ongeveer 25% van de deelnemers een plasma-HIV-1-RNA van < 10.000 kopieën/ml en 9% van < 400 kopieën/ml met een mediane verandering in CD4+ cellen ten opzichte van de "baseline" van 26 cellen/mm³ (n=74).

Gebaseerd op deze gegevens dient men bij optimalisering van behandeling van PI-ervaren kinderen zorgvuldig af te wegen welke voordelen verwacht mogen worden van "unboosted" Agenerase.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van "boosted" Agenerase bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: na orale toediening wordt amprenavir snel en goed geabsorbeerd. Door gebrek aan een aanvaardbare intraveneuze formulering voor gebruik bij de mens is de absolute biobeschikbaarheid onbekend. Ongeveer 90% van een oraal toegediende radioactieve dosis amprenavir werd teruggevonden in de urine en de feces, voornamelijk in de vorm van amprenavir metabolieten. Na orale toediening, bedraagt de gemiddelde tijd tot de maximale serumconcentratie ($t_{\max}$) van amprenavir tussen 1-2 uur voor de capsules en 0,5 tot 1 uur voor de drank. Een tweede piek wordt gezien na 10 tot 12 uur en kan verklaard worden door of vertraagde absorptie of enterohepatische recirculatie.

Bij therapeutische doseringen (1200 mg tweemaal daags) is de gemiddelde maximale steady-state-concentratie ($C_{\max,ss}$) van amprenavir capsules 5,36 (0,92-9,81) $\mu\text{g/ml}$ en de minimale steady-state-concentratie ($C_{\min,ss}$) 0,28 (0,12-0,51) $\mu\text{g/ml}$. De gemiddelde AUC over een doseringsinterval van 12 uur is 18,46 (3,02 - 32,95) $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$. Van de 50 en 150 mg capsules is aangetoond dat ze bioequivalent zijn. De biobeschikbaarheid van de drank bij equivalente doses is lager dan die van de capsules, met een AUC en $C_{\max}$ die resp. circa 14% en 19% lager zijn (zie rubriek 4.2).

De AUC en de $C_{\min}$ van amprenavir zijn respectievelijk verhoogd met 64% en 508% en de $C_{\max}$ is verlaagd met 30% wanneer ritonavir (100 mg tweemaal daags) tegelijk wordt toegediend met amprenavir (600 mg tweemaal daags) vergeleken met de waarden die worden bereikt na amprenavirdoseringen van 1.200 mg tweemaal daags.

Alhoewel het toedienen van amprenavir met voedsel resulteert in een vermindering van de AUC met 25%, had dit geen effect op de concentratie van amprenavir in het serum 12 uur na toediening (C_{12}). Hoewel voedsel de mate en snelheid van absorptie beïnvloedt, zal daarom de steady state minimale concentratie ($C_{\min,ss}$) niet worden beïnvloed door voedselinname.

Distributie: het schijnbare verdelingsvolume is ongeveer 430 liter (6 l/kg, bij een verondersteld lichaamsgewicht van 70 kg), hetgeen duidt op een groot verdelingsvolume, waarbij amprenavir vrij doordringt in de weefsels buiten de systemische circulatie. De amprenavirconcentratie in de cerebrospinale vloeistof is minder dan 1% van de plasmaconcentratie.

In *in vitro* studies bedraagt de eiwitbinding van amprenavir ongeveer 90%. Amprenavir wordt voornamelijk gebonden aan het alfa-1-zure glycoproteïne (AAG), maar ook aan albumine. Het is aangetoond dat de AAG concentraties afnemen in de loop van antiretrovirale therapie. Deze verandering doet de totale concentratie geneesmiddel in het plasma dalen, maar de hoeveelheid ongebonden amprenavir, het actieve deel, verandert waarschijnlijk niet. Alhoewel de absolute concentratie ongebonden geneesmiddel constant blijft, zal het percentage ongebonden geneesmiddel op een directe manier fluctueren met de totale concentratie geneesmiddel als de steady-state-concentratie verloopt van $C_{\max,ss}$ naar $C_{\min,ss}$ gedurende het doseringsinterval. Dit zal een fluctuatie in het schijnbare verdelingsvolume van de totale hoeveelheid geneesmiddel tot gevolg hebben, maar het verdelingsvolume van het vrije geneesmiddel verandert niet.

Klinisch significante verdringingsinteracties, waarbij geneesmiddelen zijn betrokken die primair binden aan AAG, worden in het algemeen niet waargenomen. Daarom zijn geneesmiddelinteracties met amprenavir ten gevolge van verdringing uit de eiwitbinding hoogst onwaarschijnlijk.

Metabolisme: amprenavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via de lever, waarbij minder dan 3% onveranderd in de urine wordt uitgescheiden. De primaire metaboliseroute is via het cytochroom P450 CYP3A4 enzym. Amprenavir is een substraat van en remt CYP3A4. Daarom moeten geneesmiddelen die inductoren, remmers of substraat zijn van CYP3A4 met voorzichtigheid worden gebruikt indien zij gelijktijdig met Agenerase worden toegediend (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5).

Eliminatie: de plasmahalfwaardetijd van amprenavir ligt tussen de 7,1 en 10,6 uur. De amprenavir plasmahalfwaardetijd wordt verhoogd wanneer capsules Agenerase samen met ritonavir worden toegediend. Na meerdere orale doses amprenavir (1.200 mg tweemaal daags) is er geen significante

accumulatie van het geneesmiddel. De belangrijkste eliminatieroute van amprenavir verloopt via metabolisering in de lever waarbij minder dan 3% onveranderd wordt uitgescheiden in de urine. De metabolieten en het onveranderde amprenavir vertegenwoordigen in de urine ongeveer 14% van het toegediende amprenavir en ongeveer 75% wordt teruggevonden in de feces.

Speciale groepen:

Kinderen: de farmacokinetiek van amprenavir bij kinderen (4 jaar en ouder) is gelijk aan die van volwassenen. Doseringen capsules Agenerase van 20 mg/kg tweemaal daags en 15 mg/kg driemaal daags gaven dezelfde dagelijkse blootstelling aan amprenavir als 1200 mg tweemaal daags bij volwassenen. De biobeschikbaarheid van amprenavir uit de drank is 14% lager dan uit de capsules; daarom zijn capsules Agenerase en Agenerase drank niet uitwisselbaar op een milligram-tegen-milligram basis.

Ouderen: de farmacokinetiek van amprenavir is niet onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Verminderde nierfunctie: patiënten met een verminderde nierfunctie zijn niet specifiek onderzocht. Minder dan 3% van de therapeutische dosis van amprenavir wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Het effect van een verminderde nierfunctie op de eliminatie van amprenavir zou minimaal moeten zijn. Daarom wordt een verlaging van de startdosis niet noodzakelijk geacht. De renale klaring van ritonavir is ook verwaarloosbaar; daardoor is de invloed van nierinsufficiëntie op de eliminatie van amprenavir en ritonavir minimaal.

Verminderde leverfunctie: de farmacokinetiek van amprenavir is significant veranderd bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie. De AUC verdrievoudigt bijna bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie en verviervoudigt bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. De klaring nam ook af, overeenkomend met de AUC. De dosering moet daarom worden verlaagd bij deze groep patiënten (zie rubriek 4.2). Deze doseringsschema's zullen amprenavir plasmaconcentraties leveren die vergelijkbaar zijn met diegene die worden behaald bij gezonde vrijwilligers die 1.200 mg tweemaal daags ontvangen zonder het gelijktijdig toedienen van ritonavir.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In lange-termijn-carcinogeniteitsstudies met amprenavir bij mannelijke muizen en ratten werden goedaardige hepatocellulaire adenomen gevonden bij blootstellingsniveau's gelijk aan een 2 maal (muizen) tot 3,8 maal (ratten) hoger dan de menselijke blootstelling bij een monodosering van 1200 mg amprenavir tweemaal daags. Veranderde hepatocellulaire foci werden gezien bij mannelijke muizen bij doseringen vergelijkbaar met minstens tweemaal de therapeutische blootstelling bij de mens.

In alle behandelingsgroepen van mannelijke muizen die werden behandeld met amprenavir werd een hogere incidentie van hepatocellulaire carcinoma gezien. Deze verhoging verschilde echter niet statistisch significant van die van mannelijke muizen in de controlegroep volgens de adequate testen. De mechanismen voor de in deze studies gevonden hepatocellulaire adenomen en carcinoma zijn niet opgehelderd en de significantie van de waargenomen effecten voor de mens is onduidelijk. Er bestaat echter weinig bewijs op basis van blootstellingsgegevens bij de mens zowel vanuit klinische studies als postmarketingsgegevens om te suggereren dat deze bevindingen van klinische significantie zijn.

Amprenavir was niet mutageen of genotoxisch in een reeks *in vitro* en *in vivo* genotoxische testen, waaronder bacteriële terugmutatietesten (Ames test), muislymfoom-testen, micronucleustesten bij de rat en een test op chromosoomafwijkingen in humane perifere lymfocyten.

In toxicologische studies met volwassen dieren waren de klinisch relevante bevindingen meestal beperkt tot hepatische en gastro-intestinale stoornissen. Levertoxiciteit bestond uit verhoogde leverenzymen, toegenomen gewicht van de lever en microscopische bevindingen, waaronder hepatocyt necrose. Bij klinisch gebruik kan deze levertoxiciteit worden gecontroleerd en opgespoord door bepalingen van ASAT, ALAT en alkalische fosfatase-activiteit. Significante levertoxiciteit is

echter niet waargenomen bij patiënten die werden behandeld in klinische studies, noch tijdens het gebruik van Agenerase, noch nadat het gebruik was gestaakt.

Amprenavir beïnvloedde de fertiliteit niet.

Lokale toxiciteit en potentie tot sensibilisatie waren afwezig in dierstudies, maar licht irriterende eigenschappen ten aanzien van konijnenogen werden geïdentificeerd.

Toxiciteitstudies bij jonge dieren die vanaf vier dagen oud werden behandeld, resulteerden in een hoge mortaliteit zowel bij de controledieren als bij de dieren die amprenavir kregen. Deze resultaten laten zien dat jonge dieren een volledig ontwikkeld metabolismesysteem missen en daardoor amprenavir of een van de belangrijke bestanddelen van de formulering (bijv. propyleenglycol, PEG400) niet kunnen uitscheiden. De mogelijkheid van een anafylactische reactie gerelateerd aan PEG400 kan niet worden uitgesloten. In klinische studies is de veiligheid en werkzaamheid van Agenerase bij kinderen jonger dan vier jaar nog niet vastgesteld.

Bij zwangere muizen, konijnen en ratten waren er geen belangrijke effecten op de embryo-foetale ontwikkeling. Echter, bij systemische plasmaplootstelling aanzienlijk onder (bij konijnen) of niet belangrijk hoger (bij ratten) dan de verwachte blootstelling bij de mens bij therapeutische doseringen, werd een aantal kleine veranderingen gezien, waaronder verlenging van de thymus en kleine skeletveranderingen, die duiden op vertraging in de ontwikkeling. Een dosisafhankelijke toename in het gewicht van de placenta werd gevonden bij konijnen en ratten, hetgeen kan duiden op effecten op de placentafunctie. Het wordt daarom aanbevolen dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd die Agenerase gebruiken effectieve anticonceptie toepassen (bijv. barrièremethoden).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsulewand:

gelatine
glycerol
d-sorbitol (E-420) en sorbitaanoplossing
titaandioxide
rode drukinkt

Capsule-inhoud:

d-alfa tocoferyl polyethyleenglycolsuccinaat 1000 (TPGS)
macrogol 400 (PEG400)
propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Houd de verpakking zorgvuldig gesloten.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een of twee witte hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) flessen, elk met 240 capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 20 oktober 2000
Datum van hernieuwing van vergunning: 17 november 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Agenerase 15 mg/ml drank.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Agenerase drank bevat 15 mg/ml amprenavir.

Hulpstoffen:

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

De drank is helder, lichtgeel tot geel met druiven-, kauwgom- en pepermuntsmaak.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Agenerase drank is, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, geïndiceerd voor de behandeling van met proteaseremmer voorbehandelde HIV-1 geïnfecteerde volwassenen en kinderen vanaf 4 jaar. Er wordt aanbevolen de keuze van amprenavir te baseren op individuele resistentietesten en de voorgeschiedenis van de behandeling (zie rubriek 5.1).

Het voordeel van Agenerase drank “boosted” met ritonavir is niet aangetoond bij PI-naïeve patiënten en ook niet bij PI-ervaren patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van HIV-infecties.

Het belang van het opvolgen van het volledige aanbevolen doseringsregime dient te worden benadrukt bij alle patiënten.

Agenerase drank wordt oraal toegediend en kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Agenerase is ook beschikbaar als capsules. De biobeschikbaarheid van amprenavir uit de drank is 14% lager dan uit de capsules; daarom zijn capsules Agenerase en Agenerase drank niet uitwisselbaar op een milligram-tegen-milligram basis (zie rubriek 5.2).

Patiënten mogen het gebruik van de Agenerase drank niet voortzetten zodra zij in staat zijn de capsules te slikken (zie rubriek 4.4).

Patiënten van 4 jaar en ouder die niet in staat zijn capsules Agenerase te slikken: de aanbevolen dosis Agenerase drank is 17 mg (1,1 ml)/kg lichaamsgewicht driemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen tot een maximale dosering van 2.800 mg per dag (zie rubriek 5.1).

De farmacokinetische interacties tussen amprenavir en lage doses ritonavir of andere proteaseremmers zijn nog niet geëvalueerd bij kinderen. Bovendien kunnen er geen doseringsaanbevelingen gemaakt

worden in verband met het gelijktijdig gebruik van Agenerase drank en lage doseringen ritonavir. Deze combinatie dient vermeden te worden in deze patiëntenpopulatie.

Kinderen jonger dan 4 jaar: gebruik van Agenerase drank is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 4 jaar (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Ouderen: de farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van amprenavir zijn niet onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie: hoewel geen doseringsaanpassing noodzakelijk geacht wordt, is Agenerase drank gecontra-indiceerd bij patiënten met nierfalen (zie rubriek 4.3).

Verminderde leverfunctie: Agenerase drank is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3) (zie Samenvatting van productkenmerken capsules Agenerase voor de voorgeschreven informatie).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor (één van) de hulpstof(fen).

Door het mogelijke toxiciteitsrisico van grote hoeveelheden van de hulpstof propyleenglycol, is Agenerase drank gecontra-indiceerd bij zuigelingen en kinderen onder de 4 jaar, zwangere vrouwen, patiënten met leverfunctiestoornis en patiënten met nierinsufficiëntie. Agenerase drank is ook gecontra-indiceerd bij patiënten die behandeld zijn met disulfiram of andere geneesmiddelen die het alcoholmetabolisme verminderen (bijv. metronidazol) en preparaten die alcohol bevatten (bijv. ritonavirdrank) of toevoeging van propyleenglycol (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Agenerase mag niet tegelijkertijd worden toegediend met geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die substraat zijn voor cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Gelijktijdige toediening kan een competitieve remming van het metabolisme van deze geneesmiddelen tot gevolg hebben en hierdoor kan de kans ontstaan op ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen zoals hartritmestoornissen (bijv. amiodaron, bepridil, kinidine, terfenadine, astemizol, cisapride, pimozone), respiratoire onderdrukking en/of verlengde sedatie (bijv. oraal triazolam en oraal midazolam (voor voorzichtigheid bij parentale toediening van midazolam, zie rubriek 4.5)), of perifeer vaatspasme of ischemie of ischemie van andere weefsel zoals cerebrale of myocardiale ischemie (bijv. ergot-derivaten).

De combinatie van rifampicine en Agenerase samen met een lage dosis ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Kruidenpreparaten die Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, mogen niet gebruikt worden tijdens het innemen van Agenerase door het risico op een verlaagde plasmaconcentratie en verminderde klinische effecten van amprenavir (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten moeten erop gewezen worden dat Agenerase of een andere huidige antiretrovirale therapie de HIV-ziekte niet geneest en dat zij nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties van de HIV-infectie kunnen krijgen. Het is niet bewezen dat de huidige antiretrovirale therapieën, waaronder Agenerase, het risico van overdracht van HIV op anderen via seksueel contact of bloedbesmetting voorkomen. De nodige voorzorgsmaatregelen moeten worden getroffen.

Op basis van de huidige farmacodynamische gegevens dient amprenavir te worden gebruikt in combinatie met ten minste twee andere antiretrovirale middelen. Wanneer amprenavir als monotherapie wordt toegediend ontstaan er snel resistente virussen (zie rubriek 5.1).

Leverziekte:

De voornaamste metabolisatieroute van amprenavir en de hulpstof propyleenglycol verloopt via de lever. Agenerase drank mag daarom niet gebruikt worden bij patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Patiënten die Agenerase drank gebruiken, in het bijzonder degenen met verminderde nierfunctie of degenen met verlaagd vermogen propyleenglycol te metaboliseren (bijvoorbeeld mensen van Aziatische afkomst) dienen gecontroleerd te worden op bijwerkingen die mogelijk gerelateerd zijn aan een te hoog propyleenglycol gehalte (550 mg/ml) zoals aanvallen, stupor, tachycardie, hyperosmolariteit, melkzuurophoping, nierversgiftiging en hemolyse. Voor patiënten met nierfalen, leverfunctiestoornis of leverfalen, kinderen en zwangere vrouwen zie rubriek 4.3. Het samen toedienen van Agenerase drank en disulfiram of andere geneesmiddelen die het alcoholmetabolisme verminderen (bijv. metronidazol), of preparaten die alcohol bevatten (bijv. ritonavirdrank) of toevoeging van propyleenglycol, is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Geneesmiddeleninteracties

Gelijktijdig gebruik van Agenerase met ritonavir en fluticason of andere glucocorticoiden die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, wordt niet aangeraden tenzij het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïdeffecten waaronder het Cushing-syndroom en suppressie van de bijnier (zie rubriek 4.5).

De HMG-CoA-reductaseremmers lovastatine en simvastatine zijn zeer afhankelijk van CYP3A4 voor hun metabolisme. Hierdoor wordt het gelijktijdig gebruik van Agenerase met simvastatine of lovastatine niet aanbevolen vanwege het verhoogde risico op myopathie, inclusief rhabdomyolysis. Voorzichtigheid moet ook in acht genomen worden wanneer Agenerase samen met atorvastatine wordt gebruikt, die in een mindere mate ook door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd. In deze situatie kan een verlaagde dosering van atorvastatine worden overwogen. Wanneer een behandeling met een HMG-CoA-reductaseremmer aangewezen is, worden pravastatine of fluvastatine aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Voor sommige geneesmiddelen die ernstige of levensbedreigende bijwerkingen kunnen veroorzaken, zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, tricyclische antidepressiva, kinidine en warfarine (controle van “International Normalised Ratio”) zijn concentratiebepalingen beschikbaar. Dit moet de mogelijke veiligheidsproblemen door gelijktijdig gebruik kunnen minimaliseren.

Het gelijktijdig gebruik van Agenerase met halofantrine of lidocaïne (systemisch) wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van Agenerase met anticonvulsiva (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne). Deze producten verlagen de amprenavirconcentraties in het plasma, waardoor de werkzaamheid van Agenerase kan verminderen (zie rubriek 4.5).

Bij gelijktijdig gebruik van Agenerase met immunosuppressiva (cyclosporine, tacrolimus, rapamycine) wordt aanbevolen de therapeutische plasmaspiegels van deze producten regelmatig te controleren (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van Agenerase met PDE-5-remmers (bijv. sildenafil en vardenafil) (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van Agenerase met delavirdine (zie rubriek 4.5).

Bij gelijktijdig gebruik van Agenerase met rifabutin wordt aanbevolen de dosering van rifabutin met ten minste 50% te verlagen (zie rubriek 4.5).

Vanwege de mogelijkheid van metabole interacties met amprenavir kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptie veranderd zijn, maar er is onvoldoende informatie om de aard van de

interactie te voorspellen. Daarom worden alternatieve betrouwbare anticonceptiemaatregelen aanbevolen voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie rubriek 4.5).

Het tegelijkertijd toedienen van Agenerase en methadon leidt tot een verlaging van de methadonconcentratie. Daarom dienen patiënten die methadon gelijktijdig met Agenerase toegediend krijgen, gecontroleerd te worden op het opiaatabstinentiesyndroom, in het bijzonder wanneer ook een lage dosis ritonavir wordt gegeven. Er kunnen momenteel geen aanbevelingen worden gedaan omtrent het aanpassen van de Agenerase-dosis bij gelijktijdige toediening van Agenerase en methadon.

Agenerase drank bevat vitamine E (46 IE/ml) en daarom wordt aanvullende vitamine-E-suppletie niet aanbevolen.

Agenerase drank bevat 1 mg kalium per ml. Hiermee dient men rekening te houden bij het voorschrijven aan patiënten met verminderde nierfunctie of patiënten met een kaliumbeperkt dieet.

Agenerase drank bevat ook 4 mg natrium per ml. Hiermee dient men rekening te houden bij het voorschrijven aan patiënten met een natriumbepert dieet.

Huiduitslag/huidreacties

De meeste patiënten met een lichte tot matig-ernstige huiduitslag kunnen doorgaan met het gebruik van Agenerase. Geschikte antihistaminica (bijv. cetirizinedihydrochloride) kunnen de pruritus verminderen en het verdwijnen van de huiduitslag bespoedigen. Een behandeling met Agenerase moet definitief worden gestaakt indien de huiduitslag gepaard gaat met systemische symptomen of allergische symptomen of met reacties van de mucosa (zie rubriek 4.8).

Hyperglykemie

Het ontstaan van diabetes mellitus, hyperglykemie of exacerbaties van bestaande diabetes mellitus is gemeld bij patiënten die antiretrovirale therapie, waaronder proteaseremmers, toegediend kregen. Bij sommigen was de hyperglykemie ernstig en in sommige gevallen ook geassocieerd met ketoacidose. Veel van deze patiënten hadden andere aandoeningen, die in sommige gevallen behandeling vereisten met middelen die de ontwikkeling van diabetes mellitus of hyperglykemie kunnen bevorderen. Voor het starten van de behandeling en op geregelde tijdstippen tijdens de behandeling met Agenerase moet de bloedglucosespiegel bepaald worden.

Lipodystrofie

Antiretrovirale combinatietherapie is bij HIV-patiënten gepaard gegaan met de herverdeling van lichaamsvet (lipodystrofie). De consequenties daarvan op de lange termijn zijn onbekend. De kennis omtrent het mechanisme is onvolledig. Er is een verband tussen viscerale lipomatose en PI's en lipoatrofie en nucleosideremmers van reverse transcriptase (NRTI's) gesuggereerd. Een hoger risico op lipodystrofie is gepaard gegaan met individuele factoren zoals een hogere leeftijd en met factoren te wijten aan de inname van het geneesmiddel zoals langere duur van de antiretrovirale behandeling en bijkomende metabole stoornissen. Bij lichamelijk onderzoek moet worden gelet op lichamelijke tekenen van vetherverdeling.

Verhoging van de lipiden

Behandeling met amprenavir heeft geleid tot toenames in de concentraties van triglyceriden en cholesterol. Bij het starten van de behandeling en op geregelde tijdstippen tijdens de behandeling met Agenerase moeten triglyceride- en cholesterolbepalingen worden uitgevoerd (zie rubriek 4.8). Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Hemofiliepatiënten

Er zijn meldingen geweest van toename van bloedingen, waaronder spontane hematomen van de huid en hemarthrosen bij hemofilie type-A- en -B-patiënten, die werden behandeld met proteaseremmers. Aan sommige patiënten werd extra factor VIII gegeven. In meer dan de helft van de gevallen werd de behandeling met de proteaseremmers voortgezet of hervat als de behandeling was gestaakt. Een causaal verband is geopperd, alhoewel het werkingsmechanisme niet is opgehelderd. Hemofiliepatiënten moeten daarom worden gewezen op de mogelijkheid van toename van bloedingen.

Immuunreacteriveringssyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis carinii* pneumonie. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Osteonecrose:

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Amprenavir wordt primair in de lever gemetaboliseerd via CYP3A4. Daarom kunnen geneesmiddelen die deze metaboliseroute delen of de activiteit van CYP3A4 wijzigen, de farmacokinetiek van amprenavir wijzigen. Evenzo kan amprenavir ook de farmacokinetiek wijzigen van andere geneesmiddelen die deze metaboliseroute delen.

Gecontra-indiceerde associaties (zie rubriek 4.3)

CYP3A4-substraten met een nauwe therapeutische index

Agenerase mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen met nauwe therapeutische vensters die actieve stoffen bevatten die substraat zijn van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Gelijktijdige toediening kan leiden tot competitieve remming van het metabolisme van die actieve stoffen, waardoor hun plasmaniveau stijgt en wat leidt tot ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen, zoals hartritmestoornissen (bijv. amiodaron, astemizol, bepridil, cisapride, pimozide, kinidine, terfenadine) of perifeer vaatspasme of ischemie (bijv. ergotamine, dihydro-ergotamine).

Rifampicine

Rifampicine is een sterke CYP3A4-inductor waarvan is aangetoond dat het de amprenavir AUC met 82% reduceert, wat kan leiden tot virologisch falen en resistentieontwikkeling. Bij pogingen om de verlaagde blootstelling teniet te doen door met ritonavir de dosering van andere protease-inhibitoren te verhogen, werd een hoge frequentie van leverreacties geconstateerd. De combinatie van rifampicine en Agenerase samen met een lage dosis ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

De serumconcentraties van amprenavir kunnen afnemen bij gelijktijdig gebruik van het kruidenpreparaat Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Dit is het gevolg van inductie van

geneesmiddelmetaboliserende enzymen door Sint-janskruid. Kruidenpreparaten die Sint-janskruid bevatten mogen daarom niet gecombineerd worden met Agenerase. Als een patiënt al Sint-janskruid gebruikt, controleer dan de concentraties amprenavir en indien mogelijk de viral load en stop het gebruik van Sint-janskruid. Het inducerende effect kan minimaal 2 weken aanhouden na het stoppen van de behandeling met Sint-janskruid. De concentraties van amprenavir kunnen hierna toenemen, waardoor een aanpassing van de dosering noodzakelijk kan zijn.

- Andere combinaties

Ter informatie, de onderstaande interactiegegevens zijn verkregen bij volwassenen.

Antiretrovirale middelen

- **Proteaseremmers (PI's)**

Indinavir: de AUC, C_{min} en C_{max} van indinavir namen of met resp. 38%, 27% en 22% bij gelijktijdig gebruik met amprenavir. De klinische relevantie van deze veranderingen is onbekend. De AUC, C_{min} en C_{max} van amprenavir namen toe met resp. 33%, 25% en 18%. Er is geen doseringsaanpassing voor een van beide middelen nodig wanneer indinavir wordt gegeven in combinatie met amprenavir.

Saquinavir: de AUC, C_{min} en C_{max} van saquinavir namen resp. af met 19% en 48% en toe met 21% bij gelijktijdig gebruik met amprenavir. De klinische relevantie van deze veranderingen is onbekend. De AUC, C_{min} en C_{max} van amprenavir namen af met resp. 32%, 14% en 37%. Er is geen doseringsaanpassing voor een van beide middelen nodig wanneer saquinavir wordt gegeven in combinatie met amprenavir.

Nelfinavir: de AUC, C_{min} en C_{max} van nelfinavir namen toe met resp. 15%, 14% en 12% bij gelijktijdig gebruik met amprenavir. De C_{max} van amprenavir werd verlaagd met 14% terwijl de AUC en C_{min} toenamen toe met resp. 9% en 189%. Er is geen doseringsaanpassing voor een van beide middelen nodig wanneer nelfinavir wordt gegeven in combinatie met amprenavir (zie ook bij efavirenz hieronder).

Ritonavir: de AUC en C_{min} van amprenavir namen toe met resp. 64% en 508% en de C_{max} nam af met 30% bij gelijktijdig gebruik van ritonavir (tweemaal daags 100 mg) met amprenavir capsules (tweemaal daags 600 mg) vergeleken met de waarden verkregen na doseringen van 1.200 mg amprenavir capsules tweemaal daags. In klinische studies werden doses van 600 mg amprenavir tweemaal daags en 100 mg ritonavir tweemaal daags gebruikt; deze bevestigen de veiligheid en werkzaamheid van dit regime.

Agenerase drank en ritonavir drank dienen niet samen toegediend te worden (zie rubriek 4.3).

Lopinavir /ritonavir (Kaletra): in een open-label farmacokinetische studie bij niet-nuchtere patiënten, werden de AUC, C_{max} en C_{min} van lopinavir met respectievelijk 38%, 28% en 52% verlaagd wanneer amprenavir (750 mg tweemaal daags) in combinatie met Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir tweemaal daags) werd gegeven. In dezelfde studie werden de AUC, C_{max} en C_{min} van amprenavir met respectievelijk 72%, 12% en 483% verhoogd in vergelijking met de waarden na een standaarddosis van amprenavir (1.200 mg tweemaal daags).

De plasma- C_{min} -waarden van amprenavir die werden bereikt met de combinatie amprenavir (600 mg tweemaal daags) en Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir tweemaal daags) zijn ongeveer 40-50% lager dan de combinatie amprenavir (600 mg tweemaal daags) met ritonavir (100 mg tweemaal daags). Het toevoegen van ritonavir aan een combinatie van amprenavir plus Kaletra verhoogt de lopinavir- C_{min} -waarden maar niet de C_{min} -waarden van amprenavir. Er kan geen doseringsaanbeveling worden gegeven voor het gelijktijdig gebruik van amprenavir en Kaletra, maar een nauwkeurige controle wordt aangeraden omdat de veiligheid en werkzaamheid van deze combinatie onbekend is.

- ***Nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's)***

Zidovudine: de AUC en C_{max} van zidovudine namen toe met resp. 31% en 40% bij gelijktijdig gebruik met amprenavir. De AUC en C_{max} van amprenavir bleven onveranderd. Er is geen doseringsaanpassing voor een van beide geneesmiddelen nodig wanneer zidovudine wordt gegeven in combinatie met amprenavir.

Lamivudine: de AUC en C_{max} van resp. lamivudine en amprenavir waren beiden onveranderd bij gelijktijdig gebruik met amprenavir van deze twee geneesmiddelen. Er is geen doseringsaanpassing voor een van beide geneesmiddelen nodig wanneer lamivudine wordt gegeven in combinatie met amprenavir.

Abacavir: de AUC, C_{min} en C_{max} van abacavir bleven onveranderd bij gelijktijdig gebruik met amprenavir. De AUC, C_{min} en C_{max} van amprenavir namen toe met resp. 29%, 27% en 47%. Er is geen doseringsaanpassing voor een van beide geneesmiddelen nodig wanneer abacavir wordt gegeven in combinatie met amprenavir.

Didanosine: er is geen farmacokinetische studie uitgevoerd met Agenerase in combinatie met didanosine. Echter, in verband met de zuurremmende component van didanosine wordt aanbevolen didanosine en Agenerase met een tussenpoos van ten minste 1 uur toe te dienen (zie Antacida hieronder).

- ***Niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI's)***

Efavirenz: van efavirenz is gezien dat het de C_{max} , AUC en $C_{min,ss}$ van amprenavir met circa 40% verlaagt bij volwassenen. Wanneer amprenavir in combinatie met ritonavir wordt gegeven, wordt het effect van efavirenz gecompenseerd door het boostereffect van ritonavir. Er is derhalve geen aanpassing van de dosering nodig wanneer efavirenz gecombineerd wordt met amprenavir (600 mg tweemaal daags) en ritonavir (100 mg tweemaal daags).

Ook wanneer efavirenz wordt gegeven in combinatie met amprenavir en nelfinavir, is er geen doseringsaanpassing voor een van de geneesmiddelen noodzakelijk.

Behandeling met efavirenz in combinatie met amprenavir en saquinavir wordt niet aanbevolen, aangezien de blootstelling aan beide proteaseremmers wordt verlaagd.

Er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan voor het gelijktijdig gebruik van amprenavir met een andere proteaseremmer en efavirenz bij kinderen.

Nevirapine: het effect van nevirapine op andere proteaseremmers en de beperkte beschikbaarheid van bewijs, suggereren dat nevirapine de serumconcentratie van amprenavir kan verlagen.

Delavirdine: de AUC, C_{max} en C_{min} van delavirdine werden respectievelijk verlaagd met 61%, 47% en 88% wanneer gelijktijdig gegeven met amprenavir. De AUC, C_{max} en C_{min} van amprenavir werden respectievelijk verhoogd met 130%, 40% en 125%. Er kan geen dosering aanbevolen worden voor het gelijktijdig toedienen van amprenavir en delavirdine. Indien deze geneesmiddelen gelijktijdig toegediend worden, is voorzichtigheid geboden daar delavirdine minder werkzaam kan zijn door de verlaagde en potentieel subtherapeutische plasmaconcentraties.

- ***Antibiotica/antimycotica***

Rifabutine: gelijktijdige toediening van amprenavir met rifabutine resulteerde in een toename van 193% van de AUC van rifabutine en een toename van de aan rifabutine gerelateerde bijwerkingen. De toename van de plasma-concentratie van rifabutine wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een remming van de CYP3A4-gemedieerde rifabutinemetabolisme door amprenavir. Indien het klinisch

noodzakelijk is om rifabutine gelijktijdig met Agenerase toe te dienen, wordt een verlaging van de dosering van ten minste de helft van de aanbevolen dosering van rifabutine aanbevolen, hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn.

Clarithromycine: de AUC en $C_{\min}$ van clarithromycine waren onveranderd en de $C_{\max}$ nam af met 10% bij gelijktijdig gebruik met amprenavir. De AUC, $C_{\min}$ en $C_{\max}$ van amprenavir namen toe met resp. 18%, 39% en 15%. Een doseringsaanpassing voor een van beide geneesmiddelen is niet nodig wanneer clarithromycine wordt gegeven in combinatie met amprenavir.

Erytromycine: er is geen farmacokinetische studie uitgevoerd met Agenerase in combinatie met erytromycine. Echter, de plasmaspiegels van beide geneesmiddelen zouden kunnen toenemen bij gelijktijdig gebruik.

Ketoconazol/itraconazol: de AUC en $C_{\max}$ van ketoconazol namen toe met respectievelijk 44% en 19% bij gelijktijdig gebruik met alleen amprenavir. De AUC en $C_{\max}$ van amprenavir namen respectievelijk toe met 31% en af met 16%. De verwachting is dat de itraconazolconcentraties toenemen op dezelfde manier als ketoconazol. Een doseringsaanpassing voor een van deze geneesmiddelen is niet nodig wanneer ofwel ketoconazol of itraconazol wordt gegeven in combinatie met amprenavir.

Metronidazol: Agenerase drank is gecontra-indiceerd bij patiënten die behandeld worden met etronidazol (zie rubriek 4.3).

Andere mogelijke interacties

Andere hieronder genoemde geneesmiddelen, waaronder bepaalde substraten, remmers en inductoren van CYP 3A4, kunnen leiden tot interacties bij gelijktijdig gebruik met Agenerase. De klinische significantie van deze mogelijke interacties is niet bekend en is niet onderzocht. Patiënten moeten daarom worden gecontroleerd op toxische reacties die worden geassocieerd met deze geneesmiddelen indien ze in combinatie met Agenerase worden gegeven.

Alcohol en remmers van het alcoholmetabolisme: Agenerase drank bevat propyleenglycol (550 mg/ml) wat voornamelijk gemetaboliseerd wordt door alcoholdehydrogenase. Daarom is gelijktijdig toedienen van Agenerase drank en disulfiram of andere geneesmiddelen die het alcoholmetabolisme verminderen (bijv. metronidazol), of preparaten die alcohol bevatten (bijv. ritonavir drank) of propyleenglycol, gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Antacida: uitgaande van de gegevens over andere proteaseremmers is het aan te bevelen antacida en Agenerase niet op hetzelfde tijdstip in te nemen, aangezien de absorptie kan worden belemmerd. Het wordt aanbevolen om Agenerase en antacida met een tussenpoos van ten minste 1 uur in te nemen.

Anticonvulsief actieve bestanddelen: gelijktijdige toediening van anticonvulsief actieve bestanddelen die bekend staan als enzyminductoren (fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) met amprenavir kan leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van amprenavir. Deze combinaties moeten met voorzichtigheid gebruikt worden en controle van de therapeutische concentratie wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Calciumantagonisten: gelijktijdige toediening van amprenavir kan leiden tot verhoogde serumconcentraties van calciumantagonisten, zoals amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine en verapamil, met als mogelijk gevolg een verhoogde activiteit en toxiciteit van deze geneesmiddelen.

Middelen bij erectiestoornissen: gebaseerd op de gegevens voor andere proteaseremmers moet voorzichtigheid worden betracht wanneer PDE-5-remmers (bijv. sildenafil en vardenafil) worden voorgeschreven aan patiënten die Agenerase gebruiken. Gelijktijdige toediening hiervan met Agenerase kan leiden tot aanzienlijk verhoogde plasmaconcentraties van PDE-5-remmers en geassocieerde bijwerkingen zoals hypotensie, visuele veranderingen en priapisme (zie rubriek 4.4).

Fluticasonpropionaat (interactie met ritonavir): in een klinische studie waarbij gezonde proefpersonen gedurende zeven dagen capsules met 100 mg ritonavir tweemaal daags gelijktijdig gebruikten met 50 µg intranasaal fluticasonpropionaat (viermaal daags), waren de fluticasonpropionaat plasmaconcentraties significant verhoogd, terwijl de intrinsieke cortisolconcentraties met gemiddeld 86% (90% betrouwbaarheidsinterval: 82 – 89%) afnamen. Wanneer fluticasonpropionaat geïnhaled wordt, kunnen grotere effecten verwacht worden. Bij patiënten die ritonavir gebruikten en geïnhaled of intranasaal fluticasonpropionaat toegediend kregen, zijn systemische corticosteroïd effecten waaronder het Cushing-syndroom en suppressie van de bijnier gemeld; dit kan ook optreden na gebruik van andere corticosteroïden die gemetaboliseerd worden via cytochroom P450 3A, zoals bijv. budesonide. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van Agenerase met ritonavir met deze glucocorticoïden niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïdeffecten (zie rubriek 4.4). Een reductie van de dosis van het glucocorticoïd met nauwgezette controle van lokale en systemische effecten, of de overstap naar een glucocorticoïd dat niet gemetaboliseerd wordt door CYP3A4 (bijv. beclomethason) dient in overweging genomen te worden. Daarnaast kan het noodzakelijk zijn om de dosering over een langere periode geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling met glucocorticoïden gestaakt wordt. De effecten van een hoge systemische blootstelling aan fluticason op de ritonavir plasmaconcentraties zijn nog niet bekend.

HMG-CoA-reductaseremmers: van HMG-CoA-reductaseremmers die sterk afhankelijk zijn van CYP3A4 voor hun metabolisme zoals lovastatine en simvastatine wordt verwacht dat ze een duidelijk verhoogde plasmaconcentratie hebben wanneer gelijktijdig toegediend met Agenerase. Daar verhoogde concentraties HMG-CoA-reductaseremmers myopathie, inclusief rhabdomyolysis, kunnen veroorzaken, wordt de combinatie van deze geneesmiddelen met Agenerase niet aanbevolen. Atorvastatine is minder afhankelijk van CYP3A4 voor het metabolisme. Wanneer het samen met Agenerase wordt gebruikt dient men de laagst mogelijke dosering van atorvastatine toe te dienen. Het metabolisme van pravastatine en fluvastatine is niet afhankelijk van CYP3A4 en interacties met proteaseremmers worden niet verwacht. Indien de behandeling met een HMG-CoA-reductaseremmer aangewezen is, worden pravastatine of fluvastatine aanbevolen.

Immunosuppressiva: frequente controle van de therapeutische concentratie van immunosuppressiva wordt aanbevolen totdat de concentraties gestabiliseerd zijn, omdat de concentraties van cyclosporine, rapamycine en tacrolimus in het plasma kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met Agenerase (zie rubriek 4.4).

Midazolam: midazolam wordt uitgebreid gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdige toediening van Agenerase met of zonder ritonavir kan een sterke toename van de benzodiazepineconcentratie veroorzaken. Er is geen studie uitgevoerd naar de interactie bij gelijktijdige toediening van Agenerase met benzodiazepines. Op basis van gegevens, verkregen over andere CYP3A4-remmers, wordt verwacht dat de plasma concentratie van midazolam significant hoger zal zijn wanneer midazolam oraal wordt gegeven. Daarom moet Agenerase niet gelijktijdig worden ingenomen met midazolam dat oraal is toegediend (zie rubriek 4.3), en moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige toediening van Agenerase met midazolam dat parenteraal wordt toegediend. Gegevens over het gelijktijdig gebruik van parenteraal midazolam met andere proteaseremmers suggereren een mogelijke drie- tot viervoudige toename van midazolam-plasmawaarden. Wanneer Agenerase met of zonder ritonavir gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal midazolam, moet dit gebeuren in een 'Intensive Care Unit' (ICU) of een vergelijkbare ruimte, zodat klinische bewaking en medisch toezicht in de buurt zijn, indien een respiratoire onderdrukking en/of verlengde sedatie optreedt. Aanpassing van de dosering van midazolam moet worden overwogen, vooral als er meer dan één dosering midazolam wordt toegediend.

Methadon en opiaatderivaten: gelijktijdige toediening van methadon en amprenavir resulteerde in een afname van de C_{max} en AUC van de actieve methadon enantiomeer (R-enantiomeer) van respectievelijk 25% en 13%, terwijl de C_{max} , AUC en de C_{min} van de inactieve methadon enantiomeer (S-enantiomeer) afnamen met respectievelijk 48%, 40% en 23%. Als methadon en amprenavir tegelijkertijd worden toegediend, dienen de patiënten gecontroleerd te worden op het opiaatabstinentie-syndroom, in het bijzonder wanneer ook een lage dosering van ritonavir wordt gegeven.

Toen vergeleken werd met een niet vergelijkbare eerdere controlegroep, resulteerde de gelijktijdige toediening van methadon met amprenavir in een 30%, 27% en 25% afname van respectievelijk de amprenavir AUC, $C_{\max}$ en $C_{\min}$ in het serum. Vanwege de lage betrouwbaarheid van een onvergelijkbare controlegroep, kunnen er geen aanbevelingen gedaan worden wat betreft de aanpassing van de amprenavirdosering wanneer amprenavir gelijktijdig wordt toegediend met methadon.

Orale anticoagulantia: een versterkte controle van de “International Normalised Ratio” wordt aanbevolen in geval van toediening van Agenerase met warfarine of andere orale anticoagulantia, als gevolg van een mogelijke afname of toename van hun antitrombotisch effect (zie rubriek 4.4).

Steroïden: oestrogenen en progestagenen kunnen interacties met amprenavir vertonen. Echter, de informatie die op dit moment beschikbaar is, is niet voldoende om de aard van de interacties te bepalen. Gelijktijdige toediening van 0,035 mg ethinylestradiol plus 1,0 mg norethindron resulteerde in een afname van de amprenavir AUC en $C_{\min}$ van resp. 22% en 20%, de $C_{\max}$ bleef onveranderd. De $C_{\min}$ van ethinylestradiol nam toe met 32%, terwijl de AUC en de $C_{\min}$ van norethindron toenamen met resp. 18% en 45%. Alternatieve anticonceptiemethoden worden aanbevolen aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Tricyclische antidepressiva: nauwgezette controle van de therapeutische effecten en de bijwerkingen van tricyclische antidepressiva wordt aanbevolen wanneer deze (bijv. desipramine en nortryptiline) gelijktijdig worden toegediend met Agenerase (zie rubriek 4.4).

Paroxetine: de plasmaconcentraties van paroxetine kunnen aanzienlijk verlaagd worden wanneer paroxetine gelijktijdig wordt toegediend met amprenavir en ritonavir. Het mechanisme van deze interactie is onbekend. De farmacokinetische parameters van amprenavir werden niet veranderd door paroxetine, dit gegeven is gebaseerd op vergelijkingen uit het verleden. Als paroxetine gelijktijdig wordt toegediend met Agenerase en ritonavir is de aanbevolen behandeling daarom titratie van de dosis paroxetine, gebaseerd op de klinische beoordeling van de antidepressieve respons. Bovendien moeten patiënten die stabiel zijn ingesteld op een bepaalde dosis paroxetine en die beginnen met een behandeling met Agenerase en ritonavir, gecontroleerd worden op hun antidepressieve respons.

Andere middelen: de plasmaconcentraties van andere middelen kunnen toenemen door amprenavir. Hieronder vallen middelen zoals clozapine, cimetidine, dapsone en loratidine. Sommige middelen, bijv. lidocaïne (systemisch toegediend) en halofantrine, kunnen bij gelijktijdige toediening met Agenerase ernstige bijwerkingen veroorzaken. Combinatie met deze middelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: er zijn onvoldoende adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van amprenavir bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Agenerase drank dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap vanwege het mogelijke toxiciteitsrisico voor de foetus door de hoeveelheid propyleenglycol (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding: amprenavir-gerelateerd materiaal werd aangetroffen in de moedermelk bij de rat, maar het is niet bekend of amprenavir wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Een reproductiestudie bij zwangere ratten, die amprenavir toegediend kregen vanaf het moment van implantatie in de baarmoeder tot de lactatie, liet een verminderde lichaamsgewichtstoename zien bij de nakomelingen tijdens de zoogperiode. De systemische blootstelling van de moederdieren bij deze bevinding was gelijk aan de blootstelling van de mens bij de aanbevolen dosering. De hierop volgende ontwikkeling van de nakomelingen, met inbegrip van de fertiliteit en de reproductieve prestaties, werden niet beïnvloed door het toedienen van amprenavir aan de moeder.

Het wordt daarom aanbevolen dat moeders, die worden behandeld met Agenerase, hun baby's geen borstvoeding geven. Bovendien wordt aanbevolen dat met HIV geïnfecteerde vrouwen hun baby's geen borstvoeding geven teneinde de overdracht van HIV te voorkomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Agenerase is onderzocht bij volwassenen en kinderen ouder dan 4 jaar, in gecontroleerde klinische studies in combinatie met verscheidene andere antiretrovirale middelen. Bijwerkingen waarvan wordt aangenomen dat ze gerelateerd zijn aan het gebruik van Agenerase zijn gastro-intestinale symptomen, huiduitslag en orale/periorale paresthesiën. De meeste bijwerkingen die werden geassocieerd met het gebruik van Agenerase waren zwak tot matig van ernst, traden vroeg op in de behandeling en waren zelden beperkend voor de behandeling. Voor veel van deze bijwerkingen is het niet duidelijk of ze zijn gerelateerd aan Agenerase, aan de gelijktijdige behandeling met een reeks van geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van HIV-ziekte of het resultaat zijn van het ziekteproces.

Bij kinderen heeft het veiligheidsprofiel eenzelfde karakter als bij volwassenen.

Bijwerkingen worden hieronder genoteerd volgens het MedDRA systeem/orgaanklassen en volgens frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak:	$\geq 1/10$
Vaak:	$\geq 1/100$ en $< 1/10$
Soms:	$\geq 1/1.000$ en $< 1/100$
Zelden	$\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$

De frequenties zoals aangegeven hieronder zijn gebaseerd op klinische studies en postmarketing gegevens.

De meeste bijwerkingen, hieronder vermeld, komen uit twee klinische studies (PROAB3001, PROAB3006) uitgevoerd bij proteaseremmer (PI)-naïeve patiënten die Agenerase 1200 mg tweemaal daags innamen. Opgenomen zijn alle gerapporteerde bijwerkingen (graad 2-4) die door de onderzoekers werden toegeschreven aan de onderzoeksmedicatie en voorkwamen bij $>1\%$ van de patiënten, en alle graad 3-4 afwijkingen in laboratoriumwaarden die tijdens de behandeling ontstonden. Let wel dat er geen rekening is gehouden met de waarden in de vergelijkende groep.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak:	hypercholesterolemie
Vaak :	verhoging van triglyceriden, verhoging van amylase, afwijkende vetverdeling, anorexie
Soms :	hyperglykemie

De verhoging van triglyceriden, de verhoging van amylase en hyperglykemie (graad 3-4) werden voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met een abnormale waarde bij het begin van de behandeling.

Verhoging van cholesterol was van een graad 3-4 intensiteit.

Antiretrovirale combinatietherapie is bij HIV-patiënten gepaard gegaan met een herverdeling van lichaamsvet (lipodystrofie), waaronder verlies van perifeer en faciaal subcutaan vet, toegenomen intra-abdominaal en visceraal vet, borsthypertrofie en accumulatie van dorsocervicaal vet (buffelbult).

Symptomen van abnormale vetherverdeling kwamen niet veel voor bij gebruik van amprenavir in studie PROAB3001. Slechts één geval (een buffelbult) werd gemeld op de 113 (<1%) antiretroviraal-naïeve patiënten die werden behandeld met amprenavir in combinatie met lamivudine/zidovudine gedurende een mediane periode van 36 weken. In studie PROAB3006 werden zeven gevallen (3%) gemeld op de 245 met NRTI voorbehandelde patiënten die werden behandeld met amprenavir en 27 gevallen (11%) van 241 patiënten die werden behandeld met indinavir, in combinatie met verscheidene NRTI's gedurende een mediane periode van 56 weken ($p < 0,001$).

Antiretrovirale combinatietherapie is gepaard gegaan met metabole stoornissen zoals hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, insulineresistentie, hyperglykemie en hyperlactatemie (zie rubriek 4.4).

Psychische stoornissen

Vaak: stemmingsstoornissen, depressieve stoornissen

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Vaak: orale/periorale paresthesieën, tremor, slaapstoornissen

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: diarree, misselijkheid, flatulentie, braken

Vaak: buikpijn, buikklachten, dyspeptische klachten, zachte ontlasting

Lever- en galaandoeningen

Vaak: toegenomen transaminasen

Soms: hyperbilirubinemie

De toegenomen transaminasen en hyperbilirubinemie (graad 3-4) werden voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met abnormale waarden aan het begin van de behandeling. Bijna alle patiënten met afwijkende waarden van leverfunctietesten waren gecombineerd met hepatitis B of C virussen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: huiduitslag

Soms: angio-oedeem

Zelden: Stevens-Johnson syndroom

Huiduitslag bestond gewoonlijk uit milde tot matig ernstige erythemateuze of maculopapulaire huiderupties, met of zonder pruritus, trad op gedurende de tweede week van de behandeling en verdween spontaan binnen twee weken zonder de behandeling met amprenavir te staken. Een hogere incidentie van uitslag werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met een combinatie van amprenavir en efavirenz. Ernstige of levensbedreigende huidreacties zijn ook opgetreden bij patiënten die met amprenavir werden behandeld (zie rubriek 4.4).

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Verhoogde CPK, myalgie, myositis en, zelden rhabdomyolyse zijn gemeld bij proteaseremmers, voornamelijk in combinatie met nucleoside-analogen.

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden HIV-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: vermoeidheid

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen (zie rubriek 4.4).

De beperkte ervaring met de Agenerase drank wijzen op een gelijk veiligheidsprofiel als dat voor de capsules.

Bij PI-ervaren patiënten die reeds behandeld zijn met capsules Agenerase 600 mg tweemaal daags en een lage dosering ritonavir van 100 mg tweemaal daags, zijn de aard en de frequentie van de bijwerkingen (graad 2-4) en de laboratoriumafwijkingen (graad 3/4) gelijk aan die welke geobserveerd werden bij Agenerase alleen, met uitzondering van de verhoogde triglyceridewaarden en de verhoogde CPK-waarden die vrij algemeen voorkwamen bij patiënten die Agenerase en een lage dosering ritonavir ontvingen.

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte meldingen van overdosering met Agenerase. Als overdosering optreedt, moet de patiënt worden gecontroleerd op aanwijzingen voor toxiciteit (zie rubriek 4.8), en moet waar nodig standaard ondersteunende behandeling worden gegeven. Agenerase drank bevat een grote hoeveelheid propyleenglycol (zie rubriek 4.4). In geval van overdosering wordt de controle en behandeling van zuur/base-afwijkingen aanbevolen. Propyleenglycol kan worden verwijderd middels hemodialyse. Omdat amprenavir sterk eiwitgebonden is, is het echter onwaarschijnlijk dat dialyse helpt om de bloedspiegel van amprenavir te verlagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: proteaseremmer; ATC-code: J05A E05.

Werkingsmechanisme

Amprenavir is een competitieve remmer van HIV-1-protease. Amprenavir bindt aan de actieve plaats van HIV-1-protease en voorkomt daarmee de verwerking van viral gag en gag-pol polyproteïneprecursors, wat leidt tot de vorming van immature niet-infectieuze virusdeeltjes. De *in vitro* waargenomen antivirale activiteit van fosamprenavir is het gevolg van de aanwezigheid van sporen amprenavir.

Antivirale activiteit *in vitro*

De *in vitro* antivirale activiteit van amprenavir tegen HIV-1 IIIB werd geëvalueerd in zowel acuut als chronisch geïnfecteerde lymfoblastische cellijnen (MT-4, CEM-CCRF, H9) en in perifere bloedlymfocyten. De 50% inhibitie-concentratie (IC₅₀) van amprenavir varieerde van 0,012 tot 0,08 µM in acuut geïnfecteerde cellen en was 0,41 µM in chronisch geïnfecteerde cellen (1 µM = 0,50 µg/ml). Het verband tussen de *in vitro* anti-HIV-1 activiteit van amprenavir en de remming van HIV-1 replicatie bij de mens is niet gedefinieerd.

Resistentie

In vitro

HIV-1 isolaten met een verminderde gevoeligheid voor amprenavir zijn geselecteerd tijdens *in vitro* seriële blootstellingsexperimenten. Verminderde gevoeligheid voor amprenavir werd geassocieerd met virus dat 150V of 184V of V32I+147V of 154 M mutaties had ontwikkeld.

In vivo

a) ART-naïeve of PI-naïeve patiënten

(Let op: Agenerase is niet geregistreerd bij ART-naïeve of PI-naïeve patiënten)

In het amprenavir/fosamprenavir ontwikkelingsprogramma zijn verschillende doseringsschema's met en zonder gelijktijdige toediening van ritonavir onderzocht. Analyse van monsters na het virologisch falen van al deze doseringsschema's heeft vier belangrijke resistentiepatronen opgeleverd: V32I+I47V, I50V, I54L/M en I84V. Verder werden devolgende mutaties waargenomen die mogelijk een rol spelen bij de resistentie: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V en I93L.

Toen ART-naïeve patiënten werden behandeld met de huidige goedgekeurde doseringen van fosamprenavir/ritonavir werden de beschreven mutaties niet vaak waargenomen, net zoals met andere ritonavir "boosted" PI-doseringsschema's. Bij zestien van de 434 ART-naïeve patiënten die fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg tweemaal daags ontvingen in studie ESS100732, was sprake van virologisch falen in week 48 met genotypering van 14 isolaten. Drie van de 14 isolaten hadden proteaseresistentiemutaties. Eén resistentiemutatie werd in elk van drie isolaten waargenomen: respectievelijk K20K/R, I54I/L en I93I/L.

Genotypische analyse van isolaten van 13 van de 14 kinderen die virologisch falen vertoonden uit de groep van 59 PI-naïeve patiënten geïncubeerd in de studie, vertoonden resistentiepatronen die gelijk waren aan de patronen die bij volwassenen werden waargenomen.

b) PI-ervaren patiënten

Amprenavir

In de studies bij PI-ervaren patiënten, PRO30017 (amprenavir 600 mg /ritonavir 100 mg tweemaal daags in substudie A en B bij respectievelijk 80 en 37 patiënten), werden de volgende mutaties gedetecteerd bij patiënten die virologisch faalden: 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 en I93L/M.

Fosamprenavir

In de studies bij PI-ervaren patiënten APV30003 en de verlengde studie hiervan APV30005 (fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg tweemaal daags: n=107), werden de volgende mutaties waargenomen bij patiënten die virologisch faalden tijdens de periode van 96 weken: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V en L90M.

In de pediatrische studies APV20003 en APV29005 werden 67 PI-ervaren patiënten behandeld met fosamprenavir/ritonavir en uit 22 isolaten met genotypering voor virologisch falen werden negen patiënten gevonden met uit de behandeling voortkomende proteasemutaties. De mutatiepatronen waren gelijk aan de patronen die zijn beschreven voor PI-ervaren volwassen patiënten behandeld met fosamprenavir/ritonavir.

Analyses gebaseerd op genotypische resistentietesten

Genotypische interpretatiesystemen kunnen worden gebruikt om de werkzaamheid in te schatten van amprenavir/ritonavir of fosamprenavir/ritonavir bij patiënten met PI-resistente isolaten. Het momenteel (juli 2006) gehanteerde ANRS AC-11 algoritme voor fosamprenavir/ritonavir definieert resistentie als de aanwezigheid van de mutaties V32I+I47A/V, of I50V, of van ten minste vier van de volgende mutaties: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V en L90M en is geassocieerd met zowel verhoogde fenotypische resistentie tegen fosamprenavir met ritonavir als verminderde kans op virologische respons (resistentie). Conclusies met betrekking tot de relevantie van bepaalde mutaties of mutatiepatronen kunnen veranderen bij het beschikbaar komen van additionele gegevens, en het wordt aanbevolen om voor het analyseren van testresultaten altijd de meest recente interpretatiesystemen te raadplegen.

Analyses gebaseerd op fenotypische resistentietesten

Klinisch gevalideerde fenotypische interpretatiesystemen kunnen worden gebruikt in combinatie met de genotypische gegevens om de activiteit van amprenavir/ritonavir of fosamprenavir/ritonavir in te schatten bij patiënten met PI-resistente isolaten. Diagnostische bedrijven die de resistentie testen, hebben klinische fenotypische grenzen voor FPV/RTV ontwikkeld die kunnen worden gebruikt om de resistentie testresultaten te interpreteren.

Kruisresistentie

HIV-1-isolaten met een verminderde gevoeligheid voor amprenavir werden geselecteerd tijdens *in vitro* seriële passage experimenten. Verminderde gevoeligheid voor amprenavir was geassocieerd met virussen die I50V of I84V of V32I+I47V of I54M mutaties hadden ontwikkeld. Alle vier deze genetische patronen, geassocieerd met een verminderde gevoeligheid voor amprenavir, leverden enige kruisresistentie tegen ritonavir op, maar gevoeligheid voor indinavir, nelfinavir en saquinavir bleef over het algemeen bestaan. Er zijn op dit moment gegevens over kruisresistentie tussen amprenavir en andere proteaseremmers voor alle vier fosamprenavir-resistente paden, alleen of in combinatie met andere mutaties. Op grond van gegevens verkregen bij vijftientig antiretroviraal-naïeve patiënten, die faalden op een fosamprenavir-bevattende behandeling (van wie één patiënt een basisresistentie tegen lopinavir en saquinavir en een andere een basisresistentie tegen tipranavir vertoonde) de resistentiewegen geassocieerd met amprenavir, levert beperkte kruisresistentie op met atazanavir/ritonavir (drie van 25 isolaten), darunavir/ritonavir (vier van 25 isolaten), indinavir/ritonavir (één van 25 isolaten), lopinavir/ritonavir (drie van 24 isolaten), saquinavir (drie van 24 isolaten) en tipranavir/ritonavir (vier van 24 isolaten). Omgekeerd behoudt amprenavir zijn werkzaamheid op sommige isolaten die resistent zijn voor andere PI's. Dit behoud van werkzaamheid zou afhankelijk kunnen zijn van het aantal en het type protease-resistentie mutaties aanwezig in de isolaten.

Het aantal belangrijke proteaseremmers-resistentie-mutaties neemt sterk toe des te langer een falend proteaseremmerbevattend regime wordt voortgezet. Vroegtijdig stoppen met falende therapie wordt aanbevolen om accumulatie van meerdere mutaties te beperken, die nadelig kunnen zijn voor een volgend "rescue"-regime.

Kruisresistentie tussen amprenavir en de reversetranscriptaseremmers is onwaarschijnlijk omdat deze gericht zijn tegen verschillende enzymen.

Omdat er snel resistent virus kan ontstaan, wordt Agenerase niet aanbevolen voor gebruik als monotherapie.

Klinische ervaring

PI-ervaren volwassenen, “boosted” capsules Agenerase

Het bewijs van werkzaamheid van Agenerase in combinatie met ritonavir 100 mg tweemaal daags is gebaseerd op studie PRO30017, een gerandomiseerde, open-label studie, waarin PI-ervaren volwassenen met een virologisch falen (viral load ≥ 1.000 kopieën/ml) ofwel Agenerase kregen (600 mg tweemaal daags) in combinatie met ritonavir (100 mg tweemaal daags) en nucleoside-analogen (NRTI) ofwel een standaard PI-behandeling, voornamelijk “boosted” met een lage dosis ritonavir.

In de PRO30017 substudie A werden 163 patiënten met virussen gevoelig voor Agenerase, ten minste één andere PI, en ten minste één NRTI geïncubeerd. De primaire analyse was het bepalen van de “non-inferiority” van APV/r ten opzichte van de standaard-PI-groep voor wat betreft de tijdsgebonden gemiddelde verandering ten opzichte van baseline (AAUCMB) van de viral load (het plasma HIV-1 RNA) in week 16, waarbij een “non-inferiority” marge van 0,4 log₁₀ kopieën/ml werd gebruikt.

Resultaten in week 16

	amprenavir /ritonavir (n = 80)	Standaard PI (n = 83): indinavir /RTV (29%) lopinavir /RTV (36%) saquinavir /RTV (20%)	Behandelingsverschil
Uitgangskennmerken			
Mediane HIV-1 RNA (log ₁₀ kopieën/ml) (range)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Mediane CD4 (cellen/ml) (range)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Aantal PI's eerder gebruikt [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Mediaan aantal primaire PI-mutaties ¹	1,0 (range 0-2)	1,0 (range 0-2)	
Aantal NRTI's eerder gebruikt [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
≥ 4			
Resultaten ^a			
Gemiddelde plasma HIV-1 RNA AAUCMB (log ₁₀ kopieën/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (–0,250, 0,335) ^c
Plasma HIV-1 RNA onder 400 kopieën/ml (%)	66	70	6 (–21, 9) ^c

^a “Intent To Treat” (blootgestelde) populatie: waargenomen analyse

^b gemiddeld gestratificeerd verschil

^c 95% betrouwbaarheidsinterval

¹ Primaire mutaties waren gedefinieerd door de IAS USA ten tijde van de oorspronkelijke analyse, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Intensief voorbehandelde kinderen, “unboosted” Agenerase

Het bewijs van werkzaamheid van “unboosted” Agenerase was gebaseerd op twee ongecontroleerde klinische studies, waarin 288 HIV-geïnfekteerde kinderen van 2 tot 18 jaar participeerden, waarvan 152 PI-ervaren waren. De studies evalueerden Agenerase drank en capsules in doses van 15 mg/kg driemaal daags, 20 mg/kg driemaal daags, 20 mg/kg tweemaal daags en 22,5 mg/kg tweemaal daags, hoewel de meerderheid 20 mg/kg tweemaal daags kreeg. Degenen van 13 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 50 kg kregen 1.200 mg Agenerase tweemaal daags. Er was geen gelijktijdige behandeling met een lage dosis ritonavir en de meerderheid van de PI-ervaren patiënten waren eerder behandeld met ten minste één (78%) of twee (42%) van de NRTI's in combinatie met Agenerase. In week 48 had ongeveer 25% van de deelnemers een plasma-HIV-1-RNA van < 10.000 kopieën/ml en 9% van < 400 kopieën/ml met een mediane verandering in CD4+ cellen ten opzichte van de “baseline” van 26 cellen/mm³ (n=74).

Gebaseerd op deze gegevens dient men bij optimalisering van behandeling van PI-ervaren kinderen zorgvuldig af te wegen welke voordelen verwacht mogen worden van “unboosted” Agenerase.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van “boosted” Agenerase bij kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: na orale toediening wordt amprenavir snel en goed geabsorbeerd. Door gebrek aan een aanvaardbare intraveneuze formulering voor gebruik bij de mens is de absolute biobeschikbaarheid onbekend. Ongeveer 90% van een oraal toegediende radioactieve dosis amprenavir werd teruggevonden in de urine en de feces, voornamelijk in de vorm van amprenavirmetabolieten. Na orale toediening bedraagt de gemiddelde tijd tot de maximale serumconcentratie (t_{max}) van amprenavir tussen 1-2 uur voor de capsules en 0,5 tot 1 uur voor de drank. Een tweede piek wordt gezien na 10 tot 12 uur en kan verklaard worden door of vertraagde absorptie of enterohepatische recirculatie.

Bij therapeutische doseringen (1.200 mg tweemaal daags) is de gemiddelde maximale steady-state-concentratie ($C_{max,ss}$) van amprenavir capsules 5,36 (0,92-9,81) µg/ml en de minimale steady-state-concentratie ($C_{min,ss}$) 0,28 (0,12-0,51) µg/ml. De gemiddelde AUC over een doseringsinterval van 12 uur is 18,46 (3,02 - 32,95) µg.uur/ml. Van de 50 en 150 mg capsules is aangetoond dat ze bioequivalent zijn. De biobeschikbaarheid van de drank bij equivalente doses is lager dan die van de capsules, met een AUC en C_{max} die resp. circa 14% en 19% lager zijn (zie rubriek 4.2).

Alhoewel het toedienen van amprenavir met voedsel resulteert in een vermindering van de AUC met 25%, had dit geen effect op de concentratie van amprenavir in het serum 12 uur na toediening (C_{12}). Hoewel voedsel de mate en snelheid van absorptie beïnvloedt, zal daarom de steady state minimale concentratie ($C_{min,ss}$) niet worden beïnvloed door voedselinname.

Distributie: het schijnbare verdelingsvolume is ongeveer 430 liter (6 l/kg, bij een verondersteld lichaamsgewicht van 70 kg), hetgeen duidt op een groot verdelingsvolume, waarbij amprenavir vrij doordringt in de weefsels na de systemische circulatie. De amprenavirconcentratie in de cerebrospinale vloeistof is minder dan 1% van de plasmaconcentratie.

In *in vitro* studies bedraagt de eiwitbinding van amprenavir ongeveer 90%. Amprenavir wordt voornamelijk gebonden aan het alfa-1-zure glycoproteïne (AAG), maar ook aan albumine. Het is aangetoond dat de AAG concentraties afnemen in de loop van antiretrovirale therapie. Deze verandering doet de totale concentratie geneesmiddel in het plasma dalen, maar de hoeveelheid ongebonden amprenavir, het actieve deel, verandert waarschijnlijk niet. Alhoewel de absolute concentratie ongebonden geneesmiddel constant blijft, zal het percentage ongebonden geneesmiddel op een directe manier fluctueren met de totale concentratie geneesmiddel als de steady-state-concentratie verloopt van $C_{max,ss}$ naar $C_{min,ss}$ gedurende het doseringsinterval. Dit zal een fluctuatie in het schijnbare verdelingsvolume van de totale hoeveelheid geneesmiddel tot gevolg hebben, maar het verdelingsvolume van het vrije geneesmiddel verandert niet.

Klinisch significante verdringingsinteracties, waarbij geneesmiddelen zijn betrokken die primair binden aan AAG, worden in het algemeen niet waargenomen. Daarom zijn geneesmiddelinteracties met amprenavir ten gevolge van verdringing uit de eiwitbinding hoogst onwaarschijnlijk.

Metabolisme: amprenavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via de lever, waarbij minder dan 3% onveranderd in de urine wordt uitgescheiden. De primaire metabolisatieroute is via het cytochroom P450 CYP3A4 enzym. Amprenavir is een substraat van en remt CYP3A4. Daarom moeten geneesmiddelen die inductoren, remmers of substraat zijn van CYP3A4 met voorzichtigheid worden gebruikt indien zij gelijktijdig met Agenerase worden toegediend (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5).

Eliminatie: de plasmahalfwaardetijd van amprenavir ligt tussen de 7,1 en 10,6 uur. De amprenavir plasmahalfwaardetijd wordt verhoogd wanneer Agenerase capsules samen met ritonavir worden toegediend. Na meerdere orale doses amprenavir (1.200 mg tweemaal daags) is er geen significante accumulatie van het geneesmiddel. De belangrijkste eliminatieroute van amprenavir verloopt via metabolisering in de lever waarbij minder dan 3% onveranderd wordt uitgescheiden in de urine. De metabolieten en het onveranderde amprenavir vertegenwoordigen in de urine ongeveer 14% van het toegediende amprenavir en ongeveer 75% wordt teruggevonden in de feces.

Speciale groepen:

Kinderen: de farmacokinetiek van amprenavir in kinderen (4 jaar en ouder) is gelijk aan die van volwassenen. Doseringen Agenerase capsules van 20 mg/kg tweemaal daags en 15 mg/kg driemaal daags gaven dezelfde dagelijkse blootstelling aan amprenavir als 1.200 mg tweemaal daags bij volwassenen. De biobeschikbaarheid van amprenavir uit de drank is 14% lager dan uit de capsules; daarom zijn Agenerase capsules en Agenerase drank niet uitwisselbaar op een milligram-tegen-milligram basis.

Ouderen: de farmacokinetiek van amprenavir is niet onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Verminderde nierfunctie: patiënten met een verminderde nierfunctie zijn niet specifiek onderzocht. Minder dan 3% van de therapeutische dosis van amprenavir wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Het effect van een verminderde nierfunctie op de eliminatie van amprenavir zou minimaal moeten zijn. Daarom wordt een verlaging van de startdosis niet noodzakelijk geacht. De renale klaring van ritonavir is ook verwaarloosbaar; daardoor is de invloed van nierinsufficiëntie op de eliminatie van amprenavir en ritonavir minimaal.

Verminderde leverfunctie: de farmacokinetiek van amprenavir is significant veranderd bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie. De AUC verdrievoudigt bijna bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie en verviervoudigt bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. De klaring nam ook af, overeenkomend met de AUC. Agenerase drank dient niet gebruikt te worden door patiënten met een verminderde leverfunctie of met leverfalen (zie rubriek 4.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In lange-termijn-carcinogeniteitsstudies met amprenavir bij mannelijke muizen en ratten werden goedaardige hepatocellulaire adenomen gevonden bij blootstellingsniveau's gelijk aan een 2 maal (muizen) tot 3,8 maal (ratten) hoger dan de menselijke blootstelling bij een monodosering van 1.200 mg amprenavir tweemaal daags. Veranderde hepatocellulaire foci werden gezien bij mannelijke muizen bij doseringen vergelijkbaar met minstens twee maal de therapeutische blootstelling bij de mens.

In alle behandelingsgroepen van mannelijke muizen die werden behandeld met amprenavir werd een hogere incidentie van hepatocellulaire carcinoma gezien. Deze verhoging verschilde echter niet statistisch significant van die van mannelijke muizen in de controlegroep volgens de adequate testen. De mechanismen voor de in deze studies gevonden hepatocellulaire adenomen en carcinoma zijn niet opgehelderd en de significantie van de waargenomen effecten voor de mens is onduidelijk. Er bestaat

echter weinig bewijs op basis van blootstellingsgegevens bij de mens zowel vanuit klinische studies als postmarketingsgegevens om te suggereren dat deze bevindingen van klinische significantie zijn.

Amprenavir was niet mutageen of genotoxisch in een reeks *in vitro* en *in vivo* genotoxische testen, waaronder bacteriële terugmutatietesten (Ames test), muislymfoom-testen, micronucleustesten bij de rat en een test op chromosoomafwijkingen in humane perifere lymfocyten.

In toxicologische studies met volwassen dieren waren de klinisch relevante bevindingen meestal beperkt tot hepatische en gastro-intestinale stoornissen. Levertoxiciteit bestond uit verhoogde leverenzymen, toegenomen gewicht van de lever en microscopische bevindingen, waaronder hepatocytneecrose. Bij klinisch gebruik kan deze levertoxiciteit worden gecontroleerd en opgespoord door bepalingen van ASAT, ALAT en alkalische fosfatase-activiteit. Significante levertoxiciteit is echter niet waargenomen bij patiënten die werden behandeld in klinische studies, noch tijdens het gebruik van Agenerase, noch nadat het gebruik was gestaakt.

Amprenavir beïnvloedde de fertiliteit niet.

Lokale toxiciteit en potentie tot sensibilisatie waren afwezig in dierstudies, maar licht irriterende eigenschappen ten aanzien van konijnenogen werden geïdentificeerd.

Toxiciteitstudies bij jonge dieren die vanaf vier dagen oud werden behandeld, resulteerden in een hoge mortaliteit zowel bij de controledieren als bij de dieren die amprenavir kregen. Deze resultaten laten zien dat jonge dieren een volledig ontwikkeld metabolismesysteem missen en daardoor amprenavir of een van de belangrijke bestanddelen van de formulering (bijv. propyleenglycol, PEG400) niet kunnen uitscheiden. De mogelijkheid van een anafylactische reactie gerelateerd aan PEG400 kan niet worden uitgesloten. In klinische studies is de veiligheid en werkzaamheid van Agenerase bij kinderen jonger dan vier jaar nog niet vastgesteld.

Bij zwangere muizen, konijnen en ratten waren er geen belangrijke effecten op de embryo-foetale ontwikkeling. Echter, bij systemische plasmablootstelling aanzienlijk onder (bij konijnen) of niet belangrijk hoger (bij ratten) dan de verwachte blootstelling bij de mens bij therapeutische doseringen, werd een aantal kleine veranderingen gezien, waaronder verlenging van de thymus en kleine skeletveranderingen, die duiden op vertraging in de ontwikkeling. Een dosisafhankelijke toename in het gewicht van de placenta werd gevonden bij konijnen en ratten, hetgeen kan duiden op effecten op de placentafunctie. Het wordt daarom aanbevolen dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd die Agenerase gebruiken effectieve anticonceptie toepassen (bijv. barrièremethoden).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol
macrogol 400 (PEG-400)
d-alfa-tocoferylpolyethyleenglycolsuccinaat 1000
kaliumacesulfaam
natriumsaccharine
natriumchloride
kunstmatig aroma van druivenkauwgom
natuurlijke pepermuntaroma
menthol
citroenzuur watervrij
natriumcitraatdihydraat
gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

De drank 15 dagen na opening van de fles niet meer gebruiken.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) fles met 240 ml drank. Een maatbekertje van 20 ml is bijgesloten in de verpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/148/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 20 oktober 2000

Datum van hernieuwing van vergunning: 17 november 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

BIJLAGE II

- A. HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Capsules, zacht

- Glaxo Operations UK Limited, onder de handelsnaam Glaxo Wellcome Operations Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Verenigd Koninkrijk.
Vergunning voor de vervaardiging verleend op 30 juni 1995 door het Medicines Control Agency, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, Londen SW8 5NQ, Verenigd Koninkrijk.

Drank

- Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG
Industriestraße 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Duitsland.

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

- **AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
GESTELDE VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Agenerase 50 mg zachte capsules
amprenavir

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke capsule bevat 50 mg amprenavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit product bevat glycerol, sorbitol E420 en propyleenglycol. Voor meer informatie zie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

480 zachte capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Houd de verpakking zorgvuldig gesloten.

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen dienen te worden verwijderd volgens lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/00/148/001

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Agenerase 150 mg zachte capsules
amprenavir

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke capsule bevat 150 mg amprenavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit product bevat glycerol, sorbitol E420 en propyleenglycol. Voor meer informatie zie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

240 zachte capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Houd de verpakking zorgvuldig gesloten.

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen dienen te worden verwijderd volgens lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/00/148/002

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Agenerase 150 mg zachte capsules
amprenavir

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke capsule bevat 150 mg amprenavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit product bevat glycerol, sorbitol E420 en propyleenglycol. Voor meer informatie zie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Inhoud van de verpakking: 2 flessen elk met 240 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Houd de verpakking zorgvuldig gesloten.

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen dienen te worden verwijderd volgens lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/00/148/003

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

agenerase 150 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Agenerase 15 mg/ml drank
amprenavir

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere ml drank bevat 15 mg amprenavir

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit product bevat propyleenglycol, kalium en natrium.
Voor meer informatie zie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Fles bevat: 240 ml drank.

Een maatbekertje van 20 ml is bijgesloten in de verpakking.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

De drank 15 dagen na opening van de fles niet meer gebruiken.

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen dienen te worden verwijderd volgens lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/00/148/004

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

agenerase 15 mg/ml

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

BIJSLUITER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Agenerase 15 mg/ml drank
amprenavir

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere ml drank bevat 15 mg amprenavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Dit product bevat propyleenglycol, kalium en natrium. Voor meer informatie zie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Fles bevat:
240 ml drank.

Een maatbekertje van 20 ml is bijgesloten in de verpakking.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.: {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

De drank 15 dagen na opening van de fles niet meer gebruiken.

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen dienen te worden verwijderd volgens lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/00/148/004

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. Bijsluiter

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER
Agenerase 50 mg zachte capsules
amprenavir

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Agenerase en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Agenerase inneemt
3. Hoe wordt Agenerase ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Agenerase
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS AGENERASE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Agenerase behoort tot de groep van antivirale geneesmiddelen die proteaseremmers worden genoemd. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor het behandelen van een infectie met het humane immunodeficiëntievirus (HIV).

Agenerase wordt gebruikt bij HIV-1-geïnfecteerde volwassenen en kinderen ouder dan 4 jaar, die reeds eerder zijn behandeld met proteaseremmers. Agenerase wordt voorgeschreven in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Uw arts zal over het algemeen aangeven dat u Agenerase capsules samen met kleine doseringen ritonavir moet innemen om het effect te verhogen. De keus voor Agenerase is gebaseerd op de testen voor resistentie die uw arts waarschijnlijk heeft uitgevoerd en op basis van uw behandelingsvoorgeschiedenis.

Het voordeel van amprenavir met ritonavir, voor een verhoogd effect, is niet aangetoond bij patiënten die nog niet eerder een proteaseremmer gebruikt hebben.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U AGENERASE INNEEMT

Neem Agenerase niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor amprenavir of voor één van de andere bestanddelen van Agenerase
- als u een ernstige leverziekte heeft (zie “Wees extra voorzichtig met Agenerase”)
- als u momenteel een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:
 - astemizol of terfenadine (vaak gebruikt voor de behandeling van allergiesymptomen – deze geneesmiddelen kunnen zonder voorschrift verkrijgbaar zijn)
 - pimozide (gebruikt voor de behandeling van schizofrenie)
 - cisapride (gebruikt voor het verlichten van bepaalde maagproblemen)
 - ergotderivaten (gebruikt voor de behandeling van hoofdpijn)
 - rifampicine (gebruikt voor de behandeling van tuberculose)

- amiodarone, kinidine (gebruikt voor de behandeling van abnormaal hartritme)
 - flecaïnide en propafenon (hartgeneesmiddelen)
 - triazolam en oraal (toegediend via de mond) midazolam (gebruikt als hulp bij het slapen en ter vermindering van angst)
 - bepridil (gebruikt voor de behandeling van verhoogde bloeddruk)
- als u momenteel producten gebruikt die Sint-janskruid bevatten, omdat dit de goede werking van Agenerase kan stoppen (zie "Inname van Agenerase in combinatie met andere geneesmiddelen")

Vertel het uw arts als u een van deze aandoeningen heeft of een van de bovengenoemde geneesmiddelen gebruikt.

Wees extra voorzichtig met Agenerase

U dient Agenerase elke dag in te nemen. Dit geneesmiddel helpt om uw ziekte onder controle te krijgen, maar geneest de HIV-infectie niet. U kunt nog steeds andere infecties en aandoeningen krijgen die verband houden met de HIV-ziekte. U moet daarom regelmatig contact houden met uw arts. Stop niet met het nemen van uw geneesmiddel zonder eerst uw arts te raadplegen.

Indien uw arts u heeft aanbevolen om Agenerase capsules samen met een lage dosis ritonavir in te nemen om het effect te verhogen, lees dan zorgvuldig de ritonavir bijsluiters voordat u de therapie start.

Op dit moment zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van Agenerase bij kinderen jonger dan 4 jaar aan te bevelen. Tevens is er onvoldoende informatie om het gebruik van Agenerase capsules samen met ritonavir aan te bevelen bij kinderen van 4 tot 12 jaar of iedere patiënt die minder dan 50 kilogram weegt.

Er kan een wisselwerking optreden tussen Agenerase en andere geneesmiddelen die u gebruikt. Het is daarom belangrijk dat u de volgende rubriek "Inname van Agenerase in combinatie met andere geneesmiddelen" leest voordat u dit geneesmiddel inneemt.

U moet uw arts alles vertellen over aandoeningen die u heeft of heeft gehad.

- Vertel uw arts wanneer u in het verleden een leverziekte heeft doorgemaakt. Patiënten met een chronische hepatitis-B- of -C-ontsteking, die behandeld worden met antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op een ernstige en mogelijk levensbedreigende bijwerking aan de lever waardoor bloedonderzoek nodig kan zijn om de leverfunctie te controleren.
- Het gebruik van Agenerase samen met ritonavir is niet bestudeerd bij patiënten met een leverziekte. Indien u een ernstige leverziekte heeft, mag u de combinatie niet gebruiken.
- Agenerase capsules (zonder stimulerend effect van ritonavir) zijn bestudeerd bij patiënten met een leverinsufficiëntie. Indien u lijdt aan een leverziekte en uw arts besluit de werking van de capsules Agenerase niet te stimuleren (dus geen ritonavir voor te schrijven), is het noodzakelijk de dosering van Agenerase aan te passen.
- Er zijn meldingen van een toegenomen bloedingskans bij patiënten met hemofilie die proteaseremmers gebruiken. De oorzaak hiervan is niet bekend. Het kan nodig zijn extra factor VIII in te nemen om het bloeden onder controle te houden.
- Bij patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen kan een herverdeling, ophoping of verlies van lichaamsvet voorkomen. Neem contact op met uw arts wanneer u veranderingen van het lichaamsvet opmerkt.
- Bij sommige patiënten met voortgeschreden HIV-infectie (AIDS) die al eens opportunistische infecties hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-HIV-therapie, tekenen en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immuunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is zich te weer te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u infectieverschijnselen opmerkt.
- Als u andere gezondheidsproblemen heeft, dient u deze met uw arts te bespreken.

Botproblemen:

Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Teken van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

Het is niet aangetoond dat Agenerase het risico vermindert dat u de HIV-infectie overdraagt op anderen via seksueel contact of door bloedtransfusie. U moet daarom doorgaan met het nemen van de juiste maatregelen om dit te voorkomen.

Inname van Agenerase met andere geneesmiddelen:

Vertel uw arts of apotheker voordat u de behandeling met Agenerase begint wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Dit is **erg belangrijk**, omdat het gelijktijdig gebruik van sommige geneesmiddelen met Agenerase de werking van deze geneesmiddelen kan versterken of verzwakken. Dit kan in sommige gevallen ernstige medische problemen veroorzaken.

Er zijn enkele geneesmiddelen die u **niet mag gebruiken** met Agenerase (zie “Neem Agenerase niet in” voor nadere informatie). Agenerase kan een wisselwerking hebben met bepaalde andere geneesmiddelen. Het gebruik van de volgende geneesmiddelen in combinatie met Agenerase dient alleen te gebeuren op basis van medisch advies: anesthetica (zoals lidocaïne), antibiotica (zoals rifabutine, claritromycine, dapson en erytromycine), antischimmelmiddelen (zoals ketoconazol, itraconazol), antimalariamiddelen (zoals halofantrine), geneesmiddelen tegen epilepsie (zoals carbamazepine, fenytoïne, en fenobarbital), calciumantagonisten (zoals amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine en verapamil), cholesterolverlagende geneesmiddelen (zoals atorvastatine, lovastatine, en simvastatine), middelen bij erectiestoornissen (sildenafil en vardenafil), niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (zoals efavirenz, nevirapine en delavirdine), opioïden (zoals methadon), hormonen zoals oestrogenen en progestagenen (bijv. de anticonceptiepil), sommige glucocorticoïden (zoals fluticasonpropionaat en budesonide), tricyclische antidepressiva (zoals desipramine en nortriptyline), kalmeringsmiddelen (zoals midazolam toegediend via een injectie), paroxetine en andere stoffen (zoals clozapine en loratidine).

Als u bepaalde geneesmiddelen die ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken, zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, lidocaïne, cyclosporine, tacrolimus, rapamycine, tricyclische antidepressiva en warfarine, tegelijkertijd met Agenerase gebruikt, kan uw arts extra bloedtesten uitvoeren om mogelijke veiligheidsproblemen te minimaliseren.

Als u de anticonceptiepil gebruikt, wordt geadviseerd om alternatieve anticonceptiemaatregelen (bijv. een condoom) toe te passen terwijl u Agenerase gebruikt. Het gelijktijdig gebruik van Agenerase en de anticonceptiepil kan resulteren in een verlaging van het therapeutisch effect van Agenerase.

Inname van Agenerase met voedsel en drank

Agenerase capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water of een andere drank. Ze kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Breng uw arts op de hoogte als u zwanger bent of van plan bent om binnenkort zwanger te worden. De veiligheid van het gebruik van Agenerase tijdens de zwangerschap is nog niet vastgesteld. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Er wordt geadviseerd geen borstvoeding te geven als u Agenerase gebruikt. Tevens wordt aan HIV-positieve vrouwen geadviseerd geen borstvoeding te geven, om de overdracht van HIV te voorkomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de invloed van Agenerase op de rijvaardigheid of op de vaardigheid om machines te bedienen. Indien u duizelig wordt van Agenerase, mag u geen gereedschap of machines gebruiken.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Agenerase

Deze capsules bevatten glycerol, wat in hoge doses schadelijk kan zijn. Glycerol kan hoofdpijn, maagklachten en diarree veroorzaken.

Deze capsules bevatten ook sorbitol. Indien uw arts u heeft verteld dat u een intolerantie heeft voor sommige suikers, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Omdat Agenerase capsules vitamine E bevatten, mag u geen extra vitamine E innemen.

3. HOE WORDT AGENERASE INGENOMEN

Volg bij het innemen van Agenerase nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Indien u een antacidum (zuurbindend middel) moet gebruiken bij spijsverteringsproblemen of indien u een geneesmiddel dat een antacidum bevat (bijv. didanosine) gebruikt, dient u dit meer dan een uur voor of na Agenerase in te nemen, anders kan de werking van Agenerase worden verminderd.

- Agenerase capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water of een andere drank. Dit kan met of zonder voedsel worden gedaan.
- *Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder) (lichaamsgewicht meer dan 50 kg):* de normale dosering voor Agenerase capsules is 600 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Indien uw arts het niet geschikt acht om ritonavir te gebruiken, zult u een grotere dosering Agenerase moeten innemen (1.200 mg tweemaal daags).
- *Kinderen (4 tot 12 jaar) en patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg:* de dosering wordt berekend door uw arts en hangt af van het lichaamsgewicht. De gebruikelijke dosering voor Agenerase capsules is 20 mg per kilo lichaamsgewicht tweemaal daags. U mag niet meer dan 2.400 mg per dag innemen.

In sommige gevallen kan uw arts de dosis Agenerase aanpassen wanneer andere geneesmiddelen tegelijkertijd met Agenerase gebruikt worden.

Om de beste werking van Agenerase te krijgen is het erg belangrijk dat u de **volledige** dagelijkse dosis die uw arts voorschrijft, inneemt.

Agenerase is beschikbaar als drank voor kinderen en volwassenen die niet in staat zijn capsules in te slikken.

Wat u moet doen als u meer van Agenerase heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u meer Agenerase heeft ingenomen dan de voorgeschreven dosis, moet u uw arts of apotheker onmiddellijk om advies vragen.

Wat u moet doen als u bent vergeten Agenerase in te nemen

Als u vergeet een dosis Agenerase in te nemen, neem deze dan alsnog in zodra u eraan denkt en neem daarna op de normale tijd de volgende dosis in. Neem geen dubbele hoeveelheid om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van Agenerase

U **mag niet stoppen** met inname van Agenerase zonder met uw arts te overleggen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag het dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Agenerase bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Als een HIV-infectie wordt behandeld, is het niet altijd mogelijk om aan te geven of de bijwerkingen die optreden worden veroorzaakt door Agenerase, door andere geneesmiddelen die u tegelijkertijd gebruikt of door de HIV-ziekte zelf. Daarom is het belangrijk dat u uw arts informeert over elke verandering in uw gezondheidstoestand.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij meer dan 10 op de 100 behandelde patiënten)

- verhoging van cholesterol (een type bloedvet) in het bloed. Uw arts zal uw bloedvet controleren, zowel voor als tijdens de behandeling met Agenerase
- hoofdpijn, vermoeidheid
- diarree, misselijkheid, braken, winderigheid
- huiduitslag (rood, verdikt of jeukend) – af en toe kan de huiduitslag ernstig zijn en kan het nodig zijn om te stoppen met het innemen van dit geneesmiddel

Vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij 1 op de 10 à 100 behandelde patiënten)

- verhoging van triglyceriden (een type bloedvet) in het bloed, veranderingen in de vorm van het lichaam door veranderde vetverdeling
- humeurigheid, depressie, slaapproblemen, verminderde eetlust
- tintelingen of verdoofd gevoel rondom de lippen en mond, ongecontroleerde bewegingen
- pijn, vervelend gevoel of overmatig zuur in de maag, zachte ontlasting
- verhoogde enzymproducties door de lever (“transaminasen”), verhoogde enzymproductie door de alvleesklier (“amylase”)

Soms voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 behandelde patiënten)

- verhoging van suiker in het bloed. Uw arts zal uw bloedsuiker controleren, zowel voor als tijdens de behandeling met Agenerase
- verhoging van de stof “bilirubine” in het bloed
- zwelling van het aangezicht, lippen en tong (angio-oedeem)

Zelden voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij 1 op de 1.000 behandelde patiënten)

- een ernstige of levensbedreigende huidreactie (Stevens-Johnson-syndroom)

Andere mogelijke effecten

Bij patiënten met Hemofilie type A en B zijn er meldingen geweest van toename van bloedingen bij het gebruik van proteaseremmers. Mocht dit u overkomen, vraag onmiddellijk uw arts om advies.

Er zijn meldingen geweest van spierpijn, gevoelige of zwakke spieren, vooral bij antiretrovirale therapie met proteaseremmers en nucleoside-analogen. In zeldzame gevallen zijn deze spieraandoeningen ernstig geweest (rhabdomyolyse).

Antiretrovirale combinatietherapie kan veranderingen veroorzaken in de vorm van het lichaam door een veranderde vetverdeling. Dit omvat verlies van vet in benen, armen en gelaat, toename van vet van

het abdomen (buik) en andere interne organen, vergroting van de borst en vetophoping aan de achterkant van de nek (buffelbult). De oorzaak en de gezondheidseffecten op lange termijn van deze veranderingen zijn op dit moment niet bekend. Antiretrovirale combinatietherapie kan ook verhoging van melkzuur en suiker in het bloed veroorzaken alsook hyperlipidemie (verhoging van het vet in het bloed) en insulineresistentie.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U AGENERASE

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren beneden 30°C. Houd de fles altijd goed gesloten om de capsules te beschermen tegen vocht.

Gebruik Agenerase niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de fles.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Agenerase

Het werkzame bestanddeel is amprenavir.

Elke Agenerase capsule bevat 50 mg amprenavir.

De andere bestanddelen van de capsule zijn: d-alfa tocoferyl polyethyleen glycolsuccinaat 1000 (TPGS), macrogol 400 (polyethyleenglycol 400) en propyleenglycol. De capsulewand bestaat uit gelatine, glycerol, d-sorbitol (E 420) en sorbitaanoplossing, titaandioxide en rode drukinkt.

Hoe ziet Agenerase er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Agenerase 50 mg zachte capsules worden geleverd in plastic flessen met 480 capsules. Deze zachte capsules zijn langwerpig, ondoorzichtig, gebroken wit tot crème van kleur en gemerkt met de code "GX CC1".

Registratiehouder en fabrikant

Fabrikant

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Verenigd Koninkrijk

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

España

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

Polska

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

Portugal

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

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER
Agenerase 150 mg zachte capsules
amprenavir

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Agenerase en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Agenerase inneemt
3. Hoe wordt Agenerase ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Agenerase
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS AGENERASE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Agenerase behoort tot de groep van antivirale geneesmiddelen die proteaseremmers worden genoemd. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor het behandelen van een infectie met het humane immunodeficiëntievirus (HIV).

Agenerase wordt gebruikt bij HIV-1-geïnfecteerde volwassenen en kinderen ouder dan 4 jaar, die reeds eerder zijn behandeld met proteaseremmers. Agenerase wordt voorgeschreven in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Uw arts zal over het algemeen aangeven dat u capsules Agenerase samen met kleine doseringen ritonavir moet innemen om het effect te verhogen. De keus voor Agenerase is gebaseerd op de testen voor resistentie die uw arts waarschijnlijk heeft uitgevoerd en op basis van uw behandelingsvoorgeschiedenis.

Het voordeel van amprenavir met ritonavir, voor een verhoogd effect, is niet aangetoond bij patiënten die nog niet eerder een proteaseremmer gebruikt hebben.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U AGENERASE INNEEMT

Neem Agenerase niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor amprenavir of voor één van de andere bestanddelen van Agenerase
- als u een ernstige leverziekte heeft (zie “Wees extra voorzichtig met Agenerase”)
- als u momenteel een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:
 - astemizol of terfenadine (vaak gebruikt voor de behandeling van allergiesymptomen – deze geneesmiddelen kunnen zonder voorschrift verkrijgbaar zijn)
 - pimozide (gebruikt voor de behandeling van schizofrenie)
 - cisapride (gebruikt voor het verlichten van bepaalde maagproblemen)
 - ergotderivaten (gebruikt voor de behandeling van hoofdpijn)
 - rifampicine (gebruikt voor de behandeling van tuberculose)
 - amiodarone, kinidine (gebruikt voor de behandeling van abnormaal hartritme)
 - flecaïnide en propafenon (hartgeneesmiddelen)

- triazolam en oraal (toegediend via de mond) midazolam (gebruikt als hulp bij het slapen en ter vermindering van angst)
- bepridil (gebruikt voor de behandeling van verhoogde bloeddruk)
- als u momenteel producten gebruikt die Sint-janskruid bevatten, omdat dit de goede werking van Agenerase kan stoppen (zie "Inname van Agenerase in combinatie met andere geneesmiddelen")

Vertel het uw arts als u een van deze aandoeningen heeft of een van de bovengenoemde geneesmiddelen gebruikt.

Wees extra voorzichtig met Agenerase

U dient Agenerase elke dag in te nemen. Dit geneesmiddel helpt om uw ziekte onder controle te krijgen, maar geneest de HIV-infectie niet. U kunt nog steeds andere infecties en aandoeningen krijgen die verband houden met de HIV-ziekte. U moet daarom regelmatig contact houden met uw arts. Stop niet met het nemen van uw geneesmiddel zonder eerst uw arts te raadplegen.

Indien uw arts u heeft aanbevolen om capsules Agenerase samen met een lage dosis ritonavir in te nemen om het effect te verhogen, lees dan zorgvuldig de ritonavir bijsluiters voordat u de therapie start.

Op dit moment zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van Agenerase bij kinderen jonger dan 4 jaar aan te bevelen. Tevens is er onvoldoende informatie om het gebruik van capsules Agenerase samen met ritonavir aan te bevelen bij kinderen van 4 tot 12 jaar of iedere patiënt die minder dan 50 kilogram weegt.

Er kan een wisselwerking optreden tussen Agenerase en andere geneesmiddelen die u gebruikt. Het is daarom belangrijk dat u de volgende rubriek "Inname van Agenerase in combinatie met andere geneesmiddelen" leest voordat u dit geneesmiddel inneemt.

U moet uw arts alles vertellen over aandoeningen die u heeft of heeft gehad.

- Vertel uw arts wanneer u in het verleden een leverziekte heeft doorgemaakt. Patiënten met een chronische hepatitis-B- of -C-ontsteking, die behandeld worden met antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op een ernstige en mogelijk levensbedreigende bijwerking aan de lever waardoor bloedonderzoek nodig kan zijn om de leverfunctie te controleren.
- Het gebruik van Agenerase samen met ritonavir is niet bestudeerd bij patiënten met een leverziekte. Indien u een ernstige leverziekte heeft, mag u de combinatie niet gebruiken.
- Agenerase capsules (zonder stimulerend effect van ritonavir) zijn bestudeerd bij patiënten met een leverinsufficiëntie. Indien u lijdt aan een leverziekte en uw arts besluit de werking van de capsules Agenerase niet te stimuleren (dus geen ritonavir voor te schrijven), is het noodzakelijk de dosering van Agenerase aan te passen.
- Er zijn meldingen van een toegenomen bloedingskans bij patiënten met hemofilie die proteaseremmers gebruiken. De oorzaak hiervan is niet bekend. Het kan nodig zijn extra factor VIII in te nemen om het bloeden onder controle te houden.
- Bij patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen kan een herverdeling, ophoping of verlies van lichaamsvet voorkomen. Neem contact op met uw arts wanneer u veranderingen van het lichaamsvet opmerkt.
- Bij sommige patiënten met voortgeschreden HIV-infectie (AIDS) die al eens opportunistische infecties hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-HIV-therapie, tekenen en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immuunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is zich te weer te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u infectieverschijnselen opmerkt.
- Als u andere gezondheidsproblemen heeft, dient u deze met uw arts te bespreken.

Botproblemen:

Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Teken van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

Het is niet aangetoond dat Agenerase het risico vermindert dat u de HIV-infectie overdraagt op anderen via seksueel contact of door bloedtransfusie. U moet daarom doorgaan met het nemen van de juiste maatregelen om dit te voorkomen.

Inname van Agenerase in combinatie met andere geneesmiddelen:

Vertel uw arts of apotheker voordat u de behandeling met Agenerase begint wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Dit is **erg belangrijk**, omdat het gelijktijdig gebruik van sommige geneesmiddelen met Agenerase de werking van deze geneesmiddelen kan versterken of verzwakken. Dit kan in sommige gevallen ernstige medische problemen veroorzaken.

Er zijn enkele geneesmiddelen die u **niet mag gebruiken** met Agenerase (zie “Neem Agenerase niet in” voor nadere informatie). Agenerase kan een wisselwerking hebben met bepaalde andere geneesmiddelen. Het gebruik van de volgende geneesmiddelen in combinatie met Agenerase dient alleen te gebeuren op basis van medisch advies: anesthetica (zoals lidocaïne), antibiotica (zoals rifabutine, claritromycine, dapson en erytromycine), antischimmelmiddelen (zoals ketoconazol, itraconazol), antimalariamiddelen (zoals halofantrine), geneesmiddelen tegen epilepsie (zoals carbamazepine, fenytoïne, en fenobarbital), calciumantagonisten (zoals amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine en verapamil), cholesterolverlagende geneesmiddelen (zoals atorvastatine, lovastatine, en simvastatine), middelen bij erectiestoornissen (sildenafil en vardenafil), niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (zoals efavirenz, nevirapine en delavirdine), opioïden (zoals methadon), hormonen zoals oestrogenen en progestagenen (bijv. de anticonceptiepil), sommige glucocorticoïden (zoals fluticasonpropionaat en budesonide), tricyclische antidepressiva (zoals desipramine en nortriptyline), kalmeringsmiddelen (zoals midazolam toegediend via een injectie), paroxetine en andere stoffen (zoals clozapine en loratidine).

Als u bepaalde geneesmiddelen die ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken, zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, lidocaïne, cyclosporine, tacrolimus, rapamycine, tricyclische antidepressiva en warfarine, tegelijkertijd met Agenerase gebruikt, kan uw arts extra bloedtesten uitvoeren om mogelijke veiligheidsproblemen te minimaliseren.

Als u de anticonceptiepil gebruikt, wordt geadviseerd om alternatieve anticonceptiemaatregelen (bijv. een condoom) toe te passen terwijl u Agenerase gebruikt. Het gelijktijdig gebruik van Agenerase en de anticonceptiepil kan resulteren in een verlaging van het therapeutisch effect van Agenerase.

Inname van Agenerase met voedsel en drank

Agenerase capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water of een andere drank. Ze kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Breng uw arts op de hoogte als u zwanger bent of van plan bent om binnenkort zwanger te worden. De veiligheid van het gebruik van Agenerase tijdens de zwangerschap is nog niet vastgesteld. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Er wordt geadviseerd geen borstvoeding te geven als u Agenerase gebruikt. Tevens wordt aan HIV-positieve vrouwen geadviseerd geen borstvoeding te geven, om de overdracht van HIV te voorkomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de invloed van Agenerase op de rijvaardigheid of op de vaardigheid om machines te bedienen. Indien u duizelig wordt van Agenerase, mag u geen gereedschap of machines gebruiken.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van capsules Agenerase

Deze capsules bevatten glycerol, wat in hoge doses schadelijk kan zijn. Glycerol kan hoofdpijn, maagklachten en diarree veroorzaken.

Deze capsules bevatten ook sorbitol. Indien uw arts u heeft verteld dat u een intolerantie heeft voor sommige suikers, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Omdat capsules Agenerase vitamine E bevatten, mag u geen extra vitamine E innemen.

3. HOE WORDT AGENERASE INGENOMEN

Volg bij het innemen van Agenerase nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Indien u een antacidum (zuurbindend middel) moet gebruiken bij spijsverteringsproblemen of indien u een geneesmiddel dat een antacidum bevat (bijv. didanosine) gebruikt, dient u dit meer dan een uur voor of na Agenerase in te nemen, anders kan de werking van Agenerase worden verminderd.

- Agenerase capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water of een andere drank. Dit kan met of zonder voedsel worden gedaan.
- *Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder) (lichaamsgewicht meer dan 50 kg):* de normale dosering voor Agenerase capsules is 600 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Indien uw arts het niet geschikt acht om ritonavir te gebruiken, zult u een grotere dosering Agenerase moeten innemen (1.200 mg tweemaal daags).
- *Kinderen (4 tot 12 jaar) en patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg:* de dosering wordt berekend door uw arts en hangt af van het lichaamsgewicht. De gebruikelijke dosering voor Agenerase capsules is 20 mg per kilo lichaamsgewicht tweemaal daags. U mag niet meer dan 2.400 mg per dag innemen.

In sommige gevallen kan uw arts de dosis Agenerase aanpassen wanneer andere geneesmiddelen tegelijkertijd met Agenerase gebruikt worden.

Om de beste werking van Agenerase te krijgen is het erg belangrijk dat u de **volledige** dagelijkse dosis die uw arts voorschrijft, inneemt.

Agenerase is beschikbaar als drank voor kinderen en volwassenen die niet in staat zijn capsules in te slikken.

Wat u moet doen als u meer van Agenerase heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u meer Agenerase heeft ingenomen dan de voorgeschreven dosis, moet u uw arts of apotheker onmiddellijk om advies vragen.

Wat u moet doen als u bent vergeten Agenerase in te nemen

Als u vergeet een dosis Agenerase in te nemen, neem deze dan alsnog in zodra u eraan denkt en neem daarna op de normale tijd de volgende dosis in. Neem nooit een dubbele hoeveelheid in om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van Agenerase

U **mag niet stoppen** met inname van Agenerase zonder met uw arts te overleggen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag het dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Agenerase bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Als een HIV-infectie wordt behandeld, is het niet altijd mogelijk om aan te geven of de bijwerkingen die optreden worden veroorzaakt door Agenerase, door andere geneesmiddelen die u tegelijkertijd gebruikt of door de HIV-ziekte zelf. Daarom is het belangrijk dat u uw arts informeert over elke verandering in uw gezondheidstoestand.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij meer dan 10 op de 100 behandelde patiënten)

- verhoging van cholesterol (een type bloedvet) in het bloed. Uw arts zal uw bloedvet controleren, zowel voor als tijdens de behandeling met Agenerase
- hoofdpijn, vermoeidheid
- diarree, misselijkheid, braken, winderigheid
- huiduitslag (rood, verdikt of jeukend) – af en toe kan de huiduitslag ernstig zijn en kan het nodig zijn om te stoppen met het innemen van dit geneesmiddel

Vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij 1 op de 10 à 100 behandelde patiënten)

- verhoging van triglyceriden (een type bloedvet) in het bloed, veranderingen in de vorm van het lichaam door veranderde vetverdeling
- humeurigheid, depressie, slaapproblemen, verminderde eetlust
- tintelingen of verdoofd gevoel rondom de lippen en mond, ongecontroleerde bewegingen
- pijn, vervelend gevoel of overmatig zuur in de maag, zachte ontlasting
- verhoogde enzymproducties door de lever (“transaminasen”), verhoogde enzymproductie door de alvleesklier (“amylase”)

Soms voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 behandelde patiënten)

- verhoging van suiker o in het bloed. Uw arts zal uw bloedsuiker controleren, zowel voor als tijdens de behandeling met Agenerase
- verhoging van de stof “bilirubine” in het bloed
- zwelling van het aangezicht, lippen en tong (angio-oedeem)

Zelden voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij 1 op de 1.000 behandelde patiënten)

- een ernstige of levensbedreigende huidreactie (Stevens-Johnson-syndroom)

Andere mogelijke effecten

Bij patiënten met Hemofilie type A en B zijn er meldingen geweest van toename van bloedingen bij het gebruik van proteaseremmers. Mocht dit u overkomen, vraag onmiddellijk uw arts om advies.

Er zijn meldingen geweest van spierpijn, gevoelige of zwakke spieren, vooral bij antiretrovirale therapie met proteaseremmers en nucleoside-analogen. In zeldzame gevallen zijn deze spieraandoeningen ernstig geweest (rhabdomyolyse).

Antiretrovirale combinatietherapie kan veranderingen veroorzaken in de vorm van het lichaam door een veranderde vetverdeling. Dit omvat verlies van vet in benen, armen en gelaat, toename van vet van het abdomen (buik) en andere interne organen, vergroting van de borst en vetophoping aan de

achterkant van de nek (buffelbult). De oorzaak en de gezondheidseffecten op lange termijn van deze veranderingen zijn op dit moment niet bekend. Antiretrovirale combinatietherapie kan ook verhoging van melkzuur en suiker in het bloed veroorzaken alsook hyperlipidemie (verhoging van het vet in het bloed) en insulineresistentie.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U AGENERASE

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren beneden 30°C. Houd de fles altijd goed gesloten om de capsules te beschermen tegen vocht.

Gebruik Agenerase niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de fles.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Agenerase

Het werkzame bestanddeel is amprenavir.
Elke Agenerase capsule bevat 150 mg amprenavir.

De andere bestanddelen van de capsule zijn: d-alfa tocoferyl polyethyleen glycolsuccinaat 1000 (TPGS), macrogol 400 (polyethyleenglycol 400) en propyleenglycol. De capsulewand bestaat uit gelatine, glycerol, d-sorbitol (E420) en sorbitaanoplossing, titaandioxide en rode drukinkt.

Hoe ziet Agenerase er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Agenerase 150 mg zachte capsules worden geleverd in plastic flessen met 240 capsules. Deze zachte capsules zijn langwerpig, ondoorzichtig, gebroken wit tot crème van kleur en gemerkt met de code "GX CC2".

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Fabrikant

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Verenigd Koninkrijk

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

España

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

Polska

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

Portugal

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

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER
Agenerase 150 mg zachte capsules
amprenavir

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Agenerase en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Agenerase inneemt
3. Hoe wordt Agenerase ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Agenerase
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS AGENERASE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Agenerase behoort tot de groep van antivirale geneesmiddelen die proteaseremmers worden genoemd. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor het behandelen van een infectie met het humane immunodeficiëntievirus (HIV).

Agenerase wordt gebruikt bij HIV-1-geïnfecteerde volwassenen en kinderen ouder dan 4 jaar, die reeds eerder zijn behandeld met proteaseremmers. Agenerase wordt voorgeschreven in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Uw arts zal over het algemeen aangeven dat u capsules Agenerase samen met kleine doseringen ritonavir moet innemen om het effect te verhogen. De keus voor Agenerase is gebaseerd op de testen voor resistentie die uw arts waarschijnlijk heeft uitgevoerd en op basis van uw behandelingsvoorgeschiedenis.

Het voordeel van amprenavir met ritonavir, voor een verhoogd effect, is niet aangetoond bij patiënten die nog niet eerder een proteaseremmer gebruikt hebben.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U AGENERASE INNEEMT

Neem Agenerase niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor amprenavir of voor één van de andere bestanddelen van Agenerase
- als u een ernstige leverziekte heeft (zie “Wees extra voorzichtig met Agenerase”)
- als u momenteel een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:
 - astemizol of terfenadine (vaak gebruikt voor de behandeling van allergiesymptomen – deze geneesmiddelen kunnen zonder voorschrift verkrijgbaar zijn)
 - pimozide (gebruikt voor de behandeling van schizofrenie)
 - cisapride (gebruikt voor het verlichten van bepaalde maagproblemen)
 - ergotderivaten (gebruikt voor de behandeling van hoofdpijn)
 - rifampicine (gebruikt voor de behandeling van tuberculose)
 - amiodarone, kinidine (gebruikt voor de behandeling van abnormaal hartritme)
 - flecaïnide en propafenon (hartgeneesmiddelen)

- triazolam en oraal (toegediend via de mond) midazolam (gebruikt als hulp bij het slapen en ter vermindering van angst)
- bepridil (gebruikt voor de behandeling van verhoogde bloeddruk)
- als u momenteel producten gebruikt die Sint-janskruid bevatten, omdat dit de goede werking van Agenerase kan stoppen (zie "Inname van Agenerase in combinatie met andere geneesmiddelen")

Vertel het uw arts als u een van deze aandoeningen heeft of een van de bovengenoemde geneesmiddelen gebruikt.

Wees extra voorzichtig met Agenerase

U dient Agenerase elke dag in te nemen. Dit geneesmiddel helpt om uw ziekte onder controle te krijgen, maar geneest de HIV-infectie niet. U kunt nog steeds andere infecties en aandoeningen krijgen die verband houden met de HIV-ziekte. U moet daarom regelmatig contact houden met uw arts. Stop niet met het nemen van uw geneesmiddel zonder eerst uw arts te raadplegen.

Indien uw arts u heeft aanbevolen om capsules Agenerase samen met een lage dosis ritonavir in te nemen om het effect te verhogen, lees dan zorgvuldig de ritonavir bijsluiters voordat u de therapie start.

Op dit moment zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van Agenerase bij kinderen jonger dan 4 jaar aan te bevelen. Tevens is er onvoldoende informatie om het gebruik van capsules Agenerase samen met ritonavir aan te bevelen bij kinderen van 4 tot 12 jaar of iedere patiënt die minder dan 50 kilogram weegt.

Er kan een wisselwerking optreden tussen Agenerase en andere geneesmiddelen die u gebruikt. Het is daarom belangrijk dat u de volgende rubriek "Inname van Agenerase in combinatie met andere geneesmiddelen" leest voordat u dit geneesmiddel inneemt.

U moet uw arts alles vertellen over aandoeningen die u heeft of heeft gehad.

- Vertel uw arts wanneer u in het verleden een leverziekte heeft doorgemaakt. Patiënten met een chronische hepatitis-B- of -C-ontsteking, die behandeld worden met antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op een ernstige en mogelijk levensbedreigende bijwerking aan de lever waardoor bloedonderzoek nodig kan zijn om de leverfunctie te controleren.
- Het gebruik van Agenerase samen met ritonavir is niet bestudeerd bij patiënten met een leverziekte. Indien u een ernstige leverziekte heeft, mag u de combinatie niet gebruiken.
- Agenerase capsules (zonder stimulerend effect van ritonavir) zijn bestudeerd bij patiënten met een leverinsufficiëntie. Indien u lijdt aan een leverziekte en uw arts besluit de werking van de capsules Agenerase niet te stimuleren (dus geen ritonavir voor te schrijven), is het noodzakelijk de dosering van Agenerase aan te passen.
- Er zijn meldingen van een toegenomen bloedingskans bij patiënten met hemofilie die proteaseremmers gebruiken. De oorzaak hiervan is niet bekend. Het kan nodig zijn extra factor VIII in te nemen om het bloeden onder controle te houden.
- Bij patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen kan een herverdeling, ophoping of verlies van lichaamsvet voorkomen. Neem contact op met uw arts wanneer u veranderingen van het lichaamsvet opmerkt.
- Bij sommige patiënten met voortgeschreden HIV-infectie (AIDS) die al eens opportunistische infecties hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-HIV-therapie, tekenen en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immuunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is zich te weer te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u infectieverschijnselen opmerkt.
- Als u andere gezondheidsproblemen heeft, dient u deze met uw arts te bespreken.

Botproblemen:

Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Teken van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

Het is niet aangetoond dat Agenerase het risico vermindert dat u de HIV-infectie overdraagt op anderen via seksueel contact of door bloedtransfusie. U moet daarom doorgaan met het nemen van de juiste maatregelen om dit te voorkomen.

Inname van Agenerase in combinatie met andere geneesmiddelen:

Vertel uw arts of apotheker voordat u de behandeling met Agenerase begint wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Dit is **erg belangrijk**, omdat het gelijktijdig gebruik van sommige geneesmiddelen met Agenerase de werking van deze geneesmiddelen kan versterken of verzwakken. Dit kan in sommige gevallen ernstige medische problemen veroorzaken.

Er zijn enkele geneesmiddelen die u **niet mag gebruiken** met Agenerase (zie “Neem Agenerase niet in” voor nadere informatie). Agenerase kan een wisselwerking hebben met bepaalde andere geneesmiddelen. Het gebruik van de volgende geneesmiddelen in combinatie met Agenerase dient alleen te gebeuren op basis van medisch advies: anesthetica (zoals lidocaïne), antibiotica (zoals rifabutine, claritromycine, dapson en erytromycine), antischimmelmiddelen (zoals ketoconazol, itraconazol), antimalariamiddelen (zoals halofantrine), geneesmiddelen tegen epilepsie (zoals carbamazepine, fenytoïne, en fenobarbital), calciumantagonisten (zoals amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine en verapamil), cholesterolverlagende geneesmiddelen (zoals atorvastatine, lovastatine, en simvastatine), middelen bij erectiestoornissen (sildenafil en vardenafil), niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (zoals efavirenz, nevirapine en delavirdine), opioïden (zoals methadon), hormonen zoals oestrogenen en progestagenen (bijv. de anticonceptiepil), sommige glucocorticoïden (zoals fluticasonpropionaat en budesonide), tricyclische antidepressiva (zoals desipramine en nortriptyline), kalmeringsmiddelen (zoals midazolam, toegediend via een injectie), paroxetine en andere stoffen (zoals clozapine en loratidine).

Als u bepaalde geneesmiddelen die ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken, zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, lidocaïne, cyclosporine, tacrolimus, rapamycine, tricyclische antidepressiva en warfarine, tegelijkertijd met Agenerase gebruikt, kan uw arts extra bloedtesten uitvoeren om mogelijke veiligheidsproblemen te minimaliseren.

Als u de anticonceptiepil gebruikt, wordt geadviseerd om alternatieve anticonceptiemaatregelen (bijv. een condoom) toe te passen terwijl u Agenerase gebruikt. Het gelijktijdig gebruik van Agenerase en de anticonceptiepil kan resulteren in een verlaging van het therapeutisch effect van Agenerase.

Inname van Agenerase met voedsel en drank

Agenerase capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water of een andere drank. Ze kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Breng uw arts op de hoogte als u zwanger bent of van plan bent om binnenkort zwanger te worden. De veiligheid van het gebruik van Agenerase tijdens de zwangerschap is nog niet vastgesteld. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Er wordt geadviseerd geen borstvoeding te geven als u Agenerase gebruikt. Tevens wordt aan HIV-positieve vrouwen geadviseerd geen borstvoeding te geven, om de overdracht van HIV te voorkomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de invloed van Agenerase op de rijvaardigheid of op de vaardigheid om machines te bedienen. Indien u duizelig wordt van Agenerase, mag u geen gereedschap of machines gebruiken.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van capsules Agenerase

Deze capsules bevatten glycerol, wat in hoge doses schadelijk kan zijn. Glycerol kan hoofdpijn, maagklachten en diarree veroorzaken.

Deze capsules bevatten ook sorbitol. Indien uw arts u heeft verteld dat u een intolerantie heeft voor sommige suikers, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Omdat capsules Agenerase vitamine E bevatten, mag u geen extra vitamine E innemen.

3. HOE WORDT AGENERASE INGENOMEN

Volg bij het innemen van Agenerase nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Indien u een antacidum (zuurbindend middel) moet gebruiken bij spijsverteringsproblemen of indien u een geneesmiddel dat een antacidum bevat (bijv. didanosine) gebruikt, dient u dit meer dan een uur voor of na Agenerase in te nemen, anders kan de werking van Agenerase worden verminderd.

- Agenerase capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water of een andere drank. Dit kan met of zonder voedsel worden gedaan.
- *Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder) (lichaamsgewicht meer dan 50 kg):* de normale dosering voor Agenerase capsules is 600 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Indien uw arts het niet geschikt acht om ritonavir te gebruiken, zult u een grotere dosering Agenerase moeten innemen (1.200 mg tweemaal daags).
- *Kinderen (4 tot 12 jaar) en patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg:* de dosering wordt berekend door uw arts en hangt af van het lichaamsgewicht. De gebruikelijke dosering voor Agenerase capsules is 20 mg per kilo lichaamsgewicht tweemaal daags. U mag niet meer dan 2.400 mg per dag innemen.

In sommige gevallen kan uw arts de dosis Agenerase aanpassen wanneer andere geneesmiddelen tegelijkertijd met Agenerase gebruikt worden.

Om de beste werking van Agenerase te krijgen is het erg belangrijk dat u de **volledige** dagelijkse dosis die uw arts voorschrijft, inneemt.

Agenerase is beschikbaar als drank voor kinderen en volwassenen die niet in staat zijn capsules in te slikken.

Wat u moet doen als u meer van Agenerase heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u meer Agenerase heeft ingenomen dan de voorgeschreven dosis, moet u uw arts of apotheker onmiddellijk om advies vragen.

Wat u moet doen als u bent vergeten Agenerase in te nemen

Als u vergeet een dosis Agenerase in te nemen, neem deze dan alsnog in zodra u eraan denkt en neem daarna op de normale tijd de volgende dosis in. Neem geen dubbele hoeveelheid om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van Agenerase

U **mag niet stoppen** met inname van Agenerase zonder met uw arts te overleggen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Agenerase bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Als een HIV-infectie wordt behandeld, is het niet altijd mogelijk om aan te geven of de bijwerkingen die optreden worden veroorzaakt door Agenerase, door andere geneesmiddelen die u tegelijkertijd gebruikt of door de HIV-ziekte zelf. Daarom is het belangrijk dat u uw arts informeert over elke verandering in uw gezondheidstoestand.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij meer dan 10 op de 100 behandelde patiënten)

- verhoging van cholesterol (een type bloedvet) in het bloed. Uw arts zal uw bloedvet controleren, zowel voor als tijdens de behandeling met Agenerase
- hoofdpijn, vermoeidheid
- diarree, misselijkheid, braken, winderigheid
- huiduitslag (rood, verdikt of jeukend) – af en toe kan de huiduitslag ernstig zijn en kan het nodig zijn om te stoppen met het innemen van dit geneesmiddel

Vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij 1 op de 10 à 100 behandelde patiënten)

- verhoging van triglyceriden (een type bloedvet) in het bloed, veranderingen in de vorm van het lichaam door veranderde vetverdeling
- humeurigheid, depressie, slaapproblemen, verminderde eetlust
- tintelingen of verdoofd gevoel rondom de lippen en mond, ongecontroleerde bewegingen
- pijn, vervelend gevoel of overmatig zuur in de maag, zachte ontlasting
- verhoogde enzymproducties door de lever (“transaminasen”), verhoogde enzymproductie door de alvleesklier (“amylase”)

Soms voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 behandelde patiënten)

- verhoging van suiker in het bloed. Uw arts zal uw bloedsuiker controleren, zowel voor als tijdens de behandeling met Agenerase
- verhoging van de stof “bilirubine” in het bloed
- zwelling van het aangezicht, lippen en tong (angio-oedeem)

Zelden voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij 1 op de 1.000 behandelde patiënten)

- een ernstige of levensbedreigende huidreactie (Stevens-Johnson-syndroom)

Andere mogelijke effecten

Bij patiënten met Hemofilie type A en B zijn er meldingen geweest van toename van bloedingen bij het gebruik van proteaseremmers. Mocht dit u overkomen, vraag onmiddellijk uw arts om advies.

Er zijn meldingen geweest van spierpijn, gevoelige of zwakke spieren, vooral bij antiretrovirale therapie met proteaseremmers en nucleoside-analogen. In zeldzame gevallen zijn deze spieraandoeningen ernstig geweest (rhabdomyolyse).

Antiretrovirale combinatietherapie kan veranderingen veroorzaken in de vorm van het lichaam door een veranderde vetverdeling. Dit omvat verlies van vet in benen, armen en gelaat, toename van vet van

het abdomen (buik) en andere interne organen, vergroting van de borst en vetophoping aan de achterkant van de nek (buffelbult). De oorzaak en de gezondheidseffecten op lange termijn van deze veranderingen zijn op dit moment niet bekend. Antiretrovirale combinatietherapie kan ook verhoging van melkzuur en suiker in het bloed veroorzaken alsook hyperlipidemie (verhoging van het vet in het bloed) en insulineresistentie.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U AGENERASE

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren beneden 30°C. Houd de fles altijd goed gesloten om de capsules te beschermen tegen vocht.

Gebruik Agenerase niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de fles.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Agenerase

Het werkzame bestanddeel is amprenavir.

Elke Agenerase capsule bevat 150 mg amprenavir.

De andere bestanddelen van de capsule zijn: d-alfa tocoferyl polyethyleen glycolsuccinaat 1000 (TPGS), macrogol 400 (polyethyleenglycol 400) en propyleenglycol. De capsulewand bestaat uit gelatine, glycerol, d-sorbitol (E 420) en sorbitaanoplossing, titaandioxide en rode drukinkt.

Hoe ziet Agenerase er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Agenerase 150 mg zachte capsules worden geleverd in twee plastic flessen met elk 240 capsules. Deze zachte capsules zijn langwerpig, ondoorzichtig, gebroken wit tot crème van kleur en gemerkt met de code "GX CC2".

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Fabrikant

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Verenigd Koninkrijk

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

España

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

Polska

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

Portugal

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

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 7312687
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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER
Agenerase 15 mg/ml drank
amprenavir

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Agenerase en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Agenerase inneemt
3. Hoe wordt Agenerase ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Agenerase
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS AGENERASE EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Agenerase behoort tot de groep van antivirale geneesmiddelen die proteaseremmers worden genoemd. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor het behandelen van een infectie met het humane immunodeficiëntievirus (HIV).

Agenerase wordt gebruikt bij HIV-1-geïnfecteerde volwassenen en kinderen ouder dan 4 jaar, die reeds eerder zijn behandeld met proteaseremmers. Agenerase wordt voorgeschreven in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. De keus voor Agenerase is gebaseerd op de testen voor resistentie die uw arts waarschijnlijk heeft uitgevoerd en op basis van uw behandelingsvoorgeschiedenis.

Het voordeel van Agenerase drank “boosted” met ritonavir is niet aangetoond in PI-naïeve patiënten en ook niet in PI-ervaren patiënten.

De patiënten moeten Agenerase zachte capsules innemen zodra zij in staat zijn ze in te slikken.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U AGENERASE INNEEMT

Neem Agenerase niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor amprenavir of voor één van de andere bestanddelen van Agenerase
- als u momenteel een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:
 - astemizol of terfenadine (vaak gebruikt voor de behandeling van allergiesymptomen – deze geneesmiddelen kunnen zonder voorschrift verkrijgbaar zijn)
 - pimozide (gebruikt voor de behandeling van schizofrenie)
 - cisapride (gebruikt voor het verlichten van bepaalde maagproblemen)
 - ergotderivaten (gebruikt voor de behandeling van hoofdpijn)
 - rifampicine (gebruikt voor de behandeling van tuberculose)
 - amiodarone, kinidine (gebruikt voor de behandeling van abnormaal hartritme)
 - flecaïnide en propafenon (hartgeneesmiddelen)

- triazolam en oraal (toegediend via de mond) midazolam (gebruikt als hulp bij het slapen en ter vermindering van angst)
- bepridil (gebruikt voor de behandeling van verhoogde bloeddruk)
- als u momenteel producten gebruikt die Sint-janskruid bevatten, omdat dit de goede werking van Agenerase kan stoppen (zie “Inname van Agenerase in combinatie met andere geneesmiddelen”)

Vanwege de grote hoeveelheid van de hulpstof propyleenglycol en het mogelijke toxiciteitsrisico hiervan, is Agenerase drank gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 4 jaar, zwangere vrouwen, patiënten met verminderde leverfunctie of leverstoornis, patiënten met een nierfalen en patiënten die behandeld worden met disulfiram of metronidazol of middelen die alcohol bevatten (bijv. ritonavir drank) of extra propyleenglycol (zie ook “Wees extra voorzichtig met Agenerase”).

Vertel het uw arts als u een van deze aandoeningen heeft of een van de bovengenoemde geneesmiddelen gebruikt.

Wees extra voorzichtig met Agenerase

U dient Agenerase elke dag in te nemen. Dit geneesmiddel helpt om uw ziekte onder controle te krijgen, maar geneest de HIV-infectie niet. U kunt nog steeds andere infecties en aandoeningen krijgen die verband houden met de HIV-ziekte. U moet daarom regelmatig contact houden met uw arts. Stop niet met het nemen van uw geneesmiddel zonder eerst uw arts te raadplegen.

Er kunnen geen doseringsaanbevelingen gemaakt worden betreffende het gebruik van een lage dosis ritonavir (in het algemeen gebruikt om de activiteit van Agenerase te verhogen) met Agenerase drank. Derhalve moet deze combinatie vermeden worden.

Er kan een wisselwerking optreden tussen Agenerase en andere geneesmiddelen die u gebruikt. Het is daarom belangrijk dat u de volgende rubriek “Inname van Agenerase in combinatie met andere geneesmiddelen” leest voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Agenerase drank dient met speciale zorg te worden gebruikt als u een beperkte leverenzymactiviteit, verminderde nierfunctie of een genetisch verminderde mogelijkheid hebt om alcohol te metaboliseren (bijv. Aziatische origine), vanwege de bijwerkingen die verband kunnen houden met propyleenglycol in de oplossing.

Om dezelfde reden mag u geen disulfiram of andere medicijnen die het alcoholmetabolisme verminderen (bijv. metronidazol) innemen of middelen die alcohol bevatten (bijv. ritonavir drank) of extra propyleenglycol terwijl u Agenerase drank gebruikt (zie ook “Neem Agenerase niet in”).

Uw arts kan letten op bijwerkingen die mogelijk te wijten zijn aan het propyleengehalte in de Agenerase drank, in het bijzonder wanneer u aan een nier- of leverziekte lijdt. Het kan ook nodig zijn de behandeling met Agenerase drank te herevalueren.

U dient te stoppen met Agenerase drank **zodra** u de capsules Agenerase kunt doorslikken.

U moet uw arts alles vertellen over aandoeningen die u heeft of heeft gehad.

- Als u een leverziekte heeft gehad, bespreek dit met uw arts.
- Agenerase drank mag niet gebruikt worden als u lijdt aan enige leverziekte.
- Vertel uw arts wanneer u in het verleden een leverziekte heeft doorgemaakt. Patiënten met een chronische hepatitis-B- of -C-ontsteking, die behandeld worden met antiretrovirale middelen, lopen een verhoogd risico op een ernstige en mogelijk levensbedreigende bijwerking aan de lever waardoor bloedonderzoek nodig kan zijn om de leverfunctie te controleren.
- Er zijn meldingen van een toegenomen bleedingskans bij patiënten met hemofilie die proteaseremmers gebruiken. De oorzaak hiervan is niet bekend. Het kan nodig zijn extra factor VIII in te nemen om het bloeden onder controle te houden.

- Bij patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen kan een herverdeling, ophoping of verlies van lichaamsvet voorkomen. Neem contact op met uw arts wanneer u veranderingen van het lichaamsvet opmerkt.
- Bij sommige patiënten met voortgeschreden HIV-infectie (AIDS) die al eens opportunistische infecties hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-HIV-therapie, tekenen en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immuunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is zich teweer te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u infectieverschijnselen opmerkt.
- Als u andere gezondheidsproblemen heeft, dient u deze met uw arts te bespreken.

Botproblemen:

Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Teken van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

Het is niet aangetoond dat Agenerase het risico vermindert dat u de HIV-infectie overdraagt op anderen via seksueel contact of door overdracht via het bloed. U moet daarom doorgaan met het nemen van de juiste maatregelen om dit te voorkomen.

Inname van Agenerase in combinatie met andere geneesmiddelen:

Vertel uw arts of apotheker voordat u de behandeling met Agenerase begint wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Dit is **erg belangrijk**, omdat het gelijktijdig gebruik van sommige geneesmiddelen met Agenerase de werking van deze geneesmiddelen kan versterken of verzwakken. Dit kan in sommige gevallen ernstige medische problemen veroorzaken.

Er zijn enkele geneesmiddelen die u **niet mag gebruiken** met Agenerase (zie “Neem Agenerase niet in” voor nadere informatie). Agenerase kan een wisselwerking hebben met bepaalde andere geneesmiddelen. Het gebruik van de volgende geneesmiddelen in combinatie met Agenerase, dient alleen te gebeuren op basis van medisch advies: anesthetica (zoals lidocaïne), antibiotica (zoals rifabutine, claritromycine, dapson en erytromycine), antischimmelmiddelen (zoals ketoconazol, itraconazol), antimalariamiddelen (zoals halofantrine), geneesmiddelen tegen epilepsie (zoals carbamazepine, fenytoïne, en fenobarbital), calciumantagonisten (zoals amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine en verapamil), cholesterolverlagende geneesmiddelen (zoals atorvastatine, lovastatine, en simvastatine), middelen bij erectiestoornissen (sildenafil en vardenafil), niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (zoals efavirenz, nevirapine en delavirdine), opioïden (zoals methadon), hormonen zoals oestrogenen en progestagenen (bijv. de anticonceptiepill), sommige glucocorticoïden (zoals fluticasonpropionaat en budesonide), tricyclische antidepressiva (zoals desipramine en nortriptyline), kalmeringsmiddelen (zoals midazolam, toegediend via een injectie), paroxetine en andere stoffen (zoals clozapine en loratidine).

Als u bepaalde geneesmiddelen die ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken, zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, lidocaïne, cyclosporine, tacrolimus, rapamycine, tricyclische antidepressiva en warfarine, tegelijkertijd met Agenerase gebruikt, kan uw arts extra bloedtesten uitvoeren om mogelijke veiligheidsproblemen te minimaliseren.

Vanwege de hoeveelheid propyleenglycol in de drank mag u terwijl u Agenerase drank gebruikt geen disulfiram of andere middelen innemen die het alcoholmetabolisme verminderen (bijv. metronidazol)

en ook geen middelen innemen die alcohol of extra propyleenglycol bevatten (zie “Neem Agenerase niet in”).

Als u de anticonceptiepil gebruikt, wordt geadviseerd om alternatieve anticonceptiemaatregelen (bijv. een condoom) toe te passen terwijl u Agenerase gebruikt. Het gelijktijdig gebruik van Agenerase en de anticonceptiepil kan resulteren in een verlaging van het therapeutisch effect van Agenerase.

Inname van Agenerase met voedsel en drank

Agenerase drank kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Breng uw arts op de hoogte als u zwanger bent of van plan bent om binnenkort zwanger te worden. De veiligheid van het gebruik van Agenerase tijdens de zwangerschap is nog niet vastgesteld. Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Er wordt geadviseerd geen borstvoeding te geven als u Agenerase gebruikt. Tevens wordt aan HIV-positieve vrouwen geadviseerd geen borstvoeding te geven, om de overdracht van HIV te voorkomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de invloed van Agenerase op de rijvaardigheid of op de vaardigheid om machines te bedienen. Indien u duizelig wordt van Agenerase, mag u geen gereedschap of machines gebruiken.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Agenerase drank

De drank bevat propyleenglycol. Dit kan in hoge doseringen bijwerkingen veroorzaken. Propyleenglycol kan verschillende bijwerkingen veroorzaken zoals toevallen, verdoving, versnelde hartslag en de afbraak van rode bloedcellen (zie ook “Neem Agenerase niet in”, “Wees extra voorzichtig met Agenerase”).

Dit geneesmiddel bevat 4 mg natrium per ml. Patiënten die een natriumbepert (zoutarm) dieet volgen, dienen hiermee rekening te houden.

Dit geneesmiddel bevat ook 1 mg kalium per ml. Patiënten, die een verminderde nierfunctie hebben of die een kaliumbepert dieet volgen, dienen hiermee rekening te houden.

Omdat Agenerase drank vitamine E bevat, mag u geen extra vitamine E innemen.

3. HOE WORDT AGENERASE INGENOMEN

Volg bij het innemen van Agenerase nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Indien u een antacidum (zuurbindend middel) moet gebruiken bij spijsverteringsproblemen of indien u een geneesmiddel dat een antacidum bevat (bijv. didanosine) gebruikt, dient u dit meer dan een uur voor of na Agenerase in te nemen, anders kan de werking van Agenerase worden verminderd.

- *Kinderen van 4 jaar en ouder die geen capsules kunnen doorslikken:* de dosering wordt berekend door uw arts en hangt af van het lichaamsgewicht van het kind. De gebruikelijke dosering is 17 mg (1,1 ml) Agenerase drank per kilo lichaamsgewicht driemaal daags. U mag niet meer dan 2.800 mg per dag innemen.

In sommige gevallen kan uw arts de dosis Agenerase aanpassen wanneer andere geneesmiddelen tegelijkertijd met Agenerase gebruikt worden.

Om de beste werking van Agenerase te krijgen is het erg belangrijk dat u de **volledige** dagelijkse dosis die uw arts voorschrijft, inneemt.

Een maatbekertje van 20 ml wordt meegeleverd om het afmeten van de juiste hoeveelheid drank voor iedere dosis makkelijker te maken.

Wat u moet doen als u meer van Agenerase heeft ingenomen dan u zou mogen:

Als u meer Agenerase heeft ingenomen dan de voorgeschreven dosis, moet u uw arts of apotheker onmiddellijk om advies vragen.

Wat u moet doen als u bent vergeten Agenerase in te nemen:

Als u vergeet een dosis Agenerase in te nemen, neem deze dan alsnog in zodra u eraan denkt en neem daarna op de normale tijd de volgende dosis in. Neem geen dubbele hoeveelheid om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met inname van Agenerase

U **mag niet** stoppen met inname van Agenerase zonder met uw arts te overleggen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Agenerase bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. Als een HIV-infectie wordt behandeld, is het niet altijd mogelijk om aan te geven of de bijwerkingen die optreden worden veroorzaakt door Agenerase, door andere geneesmiddelen die u tegelijkertijd gebruikt of door de HIV-ziekte zelf. Daarom is het belangrijk dat u uw arts informeert over elke verandering in uw gezondheidstoestand.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij meer dan 10 op de 100 behandelde patiënten)

- verhoging van cholesterol (een type bloedvet) in het bloed. Uw arts zal uw bloedvet controleren, zowel voor als tijdens de behandeling met Agenerase
- hoofdpijn, vermoeidheid
- diarree, misselijkheid, braken, winderigheid
- huiduitslag (rood, verdikt of jeukend) – af en toe kan de huiduitslag ernstig zijn en kan het nodig zijn om te stoppen met het innemen van dit geneesmiddel

Vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij 1 op de 10 à 100 behandelde patiënten)

- verhoging van triglyceriden (een type bloedvet) in het bloed, veranderingen in de vorm van het lichaam door veranderde vetverdeling
- humeurigheid, depressie, slaapproblemen, verminderde eetlust
- tintelingen of verdoofd gevoel rondom de lippen en mond, ongecontroleerde bewegingen
- pijn, vervelend gevoel of overmatig zuur in de maag, zachte ontlasting
- verhoogde enzymproducties door de lever (“transaminasen”), verhoogde enzymproductie door de alvleesklier (“amylase”)

Soms voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 behandelde patiënten)

- verhoging van suiker in het bloed. Uw arts zal uw bloedsuiker controleren, zowel voor als tijdens de behandeling met Agenerase
- verhoging van de stof “bilirubine” in het bloed
- zwelling van het aangezicht, lippen en tong (angio-oedeem)

Zelden voorkomende bijwerkingen (deze kunnen voorkomen bij 1 op de 1.000 behandelde patiënten)

- een ernstige of levensbedreigende huidreactie (Stevens-Johnson-syndroom)

Andere mogelijke effecten

Bij patiënten met Hemofilie type A en B zijn er meldingen geweest van toename van bloedingen bij het gebruik van proteaseremmers. Mocht dit u overkomen, vraag onmiddellijk uw arts om advies.

Er zijn meldingen geweest van spierpijn, gevoelige of zwakke spieren, vooral bij antiretrovirale therapie met proteaseremmers en nucleoside-analogen. In zeldzame gevallen zijn deze spieraandoeningen ernstig geweest (rhabdomyolyse).

Antiretrovirale combinatietherapie kan veranderingen veroorzaken in de vorm van het lichaam door een veranderde vetverdeling. Dit omvat verlies van vet in benen, armen en gelaat, toename van vet van het abdomen (buik) en andere interne organen, vergroting van de borst en vetophoping aan de achterkant van de nek (buffelbult). De oorzaak en de gezondheidseffecten op lange termijn van deze veranderingen zijn op dit moment niet bekend. Antiretrovirale combinatietherapie kan ook verhoging van melkzuur en suiker in het bloed veroorzaken alsook hyperlipidemie (verhoging van het vet in het bloed) en insulineresistentie.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U AGENERASE

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren beneden 25°C.

Gebruik Agenerase niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de fles en de doos. Gooi Agenerase drank weg 15 dagen na het voor het eerst openen van de fles.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Agenerase

Het werkzame bestanddeel is amprenavir.
Agenerase drank bevat 15 mg amprenavir per ml drank.

De overige bestanddelen zijn propyleenglycol, macrogol 400 (polyethyleenglycol 400), d-alfa tocoferyl polyethyleen glycolsuccinaat 1000 (TPGS), kaliumacesulfaam, natriumsaccharine, natriumchloride, kunstmatig aroma van druivenkauwgum, natuurlijke pepermuntaroma, menthol, watervrij citroenzuur, natriumcitraatdihydraat, gezuiverd water.

Hoe ziet Agenerase er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Agenerase drank wordt geleverd in plastic flessen met 240 ml. Het is een heldere, lichtgele tot gele oplossing met druiven-, kauwgum- en pepermuntsmaak.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

FABRIKANT

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Middlesex UB6 ONN
Verenigd Koninkrijk

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

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

España

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

Polska

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op:

Geneesmiddel niet langer geregistreerd