

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Agenerase 50 mg kapsułki elastyczne

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 50 mg amprenawiru.

Substancje pomocnicze:
d-sorbitol (E420)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka elastyczna.

Podłużna, nieprzezroczysta, o barwie od białej do kremowej, z nadrukiem 'GX CC1'.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Preparat Agenerase w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi jest wskazany w leczeniu dorosłych i dzieci w wieku powyżej 4 lat, zakażonych wirusem HIV-1, uprzednio leczonych inhibitorami proteazy (PI). Preparat Agenerase w kapsułkach powinien być zazwyczaj podawany z małą dawką rytonawiru, jako leku nasilającego procesy farmakokinetyczne amprenawiru (patrz punkt 4.2 i 4.5). Decyzję o zastosowaniu amprenawiru należy podjąć na podstawie indywidualnych badań oporności wirusa i historii leczenia pacjenta (patrz punkt 5.1).

Korzyści stosowania preparatu Agenerase wzmocnionego rytonawirem nie zostały udowodnione u pacjentów nie leczonych dotychczas PI (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem Agenerase powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu zakażeń HIV.

Każdemu pacjentowi należy zwrócić uwagę na konieczność starannego przestrzegania wszystkich zaleceń dotyczących dawkowania.

Preparat Agenerase jest przeznaczony do podawania doustnego, można go przyjmować niezależnie od posiłków.

Preparat Agenerase jest także dostępny w postaci roztworu doustnego dla dzieci lub dorosłych nie mogących połykać kapsułek. Amprenawir w postaci roztworu doustnego ma o 14 % mniejszą biodostępność, niż ten sam preparat w postaci kapsułek. Z tego powodu preparaty Agenerase w postaci kapsułek i w postaci roztworu doustnego nie mogą być stosowane zamiennie po prostym przeliczeniu miligram na miligram preparatu (patrz punkt 5.2).

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsi (o masie ciała powyżej 50 kg): Zalecana dawka preparatu Agenerase w kapsułkach wynosi 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Jeżeli stosuje się preparat Agenerase kapsułki bez skojarzenia z rytonawirem, należy podawać wyższe dawki preparatu Agenerase (1200 mg dwa razy na dobę).

Dzieci (od 4 lat do 12 lat) i pacjenci o masie ciała poniżej 50 kg: Zalecana dawka preparatu Agenerase kapsułki wynosi 20 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, do maksymalnej dawki dobowej 2400 mg (patrz punkt 5.1).

Farmakokinetyka, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Agenerase w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach lub z innymi inhibitorami proteazy nie zostały dotychczas ocenione u dzieci. Dlatego też należy unikać stosowania takich połączeń u dzieci.

Dzieci w wieku poniżej 4 lat: Z powodu braku danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności preparat Agenerase nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 4 lat (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amprenawiru u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzona czynność nerek: Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzona czynność wątroby: Amprenawir jest głównie metabolizowany w wątrobie. Preparat Agenerase w kapsułkach należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania preparatu Agenerase w tej grupie pacjentów. U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby dane farmakokinetyczne są dostępne dla preparatu Agenerase w kapsułkach bez efektu wzmocnienia rytonawirem. W oparciu o dane farmakokinetyczne uważa się, że dawkę preparatu Agenerase w kapsułkach należy zmniejszyć do 450 mg dwa razy na dobę u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby i do 300 mg dwa razy na dobę u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Nie można ustalić żadnych zaleceń na temat dawkowania u dzieci z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Stosowanie amprenawiru w skojarzeniu z rytonawirem nie zostało zbadane u pacjentów z niewydolnością wątroby. Nie można ustalić dawkowania dla takiego skojarzenia. U pacjentów z umiarkowaną lub znaczną niewydolnością wątroby należy zachować ostrożność, stosując oba leki jednocześnie, a u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby jest to przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na jakąkolwiek substancję pomocniczą.

Preparatu Agenerase nie wolno stosować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi o wąskim przedziale terapeutycznym, będących substratami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Jednoczesne stosowanie może powodować kompetycyjne hamowanie metabolizmu tych leków i zagrożenie ciężkimi i (lub) zagrażającymi życiu zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak: zaburzenia rytmu serca (np. amiodaron, beprydil, chinidyna, terfenadyna, astemizol, cyzapryd, pimozyd), depresja oddechowa i (lub) przedłużająca się sedacja (np. doustnie podawane triazolam lub midazolam, środki ostrożności podczas podawania midazolamu pozajelitowo, patrz punkt 4.5) lub skurcz naczyń obwodowych lub niedokrwienie i niedokrwienie innych tkanek, w tym mózgu lub niedokrwienie mięśnia sercowego (np. pochodne ergotaminy).

Preparat Agenerase w skojarzeniu z rytonawirem jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Agenerase z rytonawirem nie może być stosowana jednocześnie z preparatami o wąskim oknie terapeutycznym, których metabolizm ściśle zależy od CYP2D6 np. flekainid i propafenon (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest stosowanie ryfampicyny razem z preparatem Agenerase, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Preparatów ziołowych zawierających dziurawiec (*Hypericum perforatum*) nie można stosować podczas jednoczesnego przyjmowania amprenawiru, z powodu ryzyka obniżenia stężenia amprenawiru w surowicy i osłabienia działania klinicznego amprenawiru (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy poinformować, że preparat Agenerase, podobnie jak inne leki przeciwretrowirusowe, nie leczy zakażenia HIV i mogą w dalszym ciągu rozwijać się u nich zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV. Obecnie stosowane metody leczenia przeciwretrowirusowego, w tym także leczenie preparatem Agenerase, nie zapobiegają przeniesieniu HIV poprzez kontakty seksualne i zakażoną krew. Należy więc nadal zachowywać odpowiednie środki ostrożności w tym zakresie.

Na podstawie aktualnych danych farmakodynamicznych uważa się, że amprenawir należy stosować w skojarzeniu z przynajmniej dwoma innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Jeżeli amprenawir jest stosowany w monoterapii, następuje szybki rozwój oporności wirusów (patrz punkt 5.1). Preparat Agenerase w kapsułkach należy zazwyczaj podawać z małą dawką rytonawiru w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwretrowirusowymi.

Choroby wątroby: skuteczność i bezpieczeństwo stosowania amprenawiru nie zostały określone u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi chorobami wątroby. Preparat Agenerase w kapsułkach jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, jeśli jest stosowany w skojarzeniu z rytonawirem (patrz punkt 4.2). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem objawów niepożądanych ze strony wątroby. Jeżeli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych preparatów.

U pacjentów mających uprzednio zaburzenia czynności wątroby, w tym przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, częściej występują nieprawidłowości w testach czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy ich kontrolować według przyjętych standardów. Jeżeli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy koniecznie rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia.

Produkty lecznicze – interakcje

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania Agenerase z rytonawirem i flutykazonu, lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Metabolizm inhibitorów reduktazy HMG-CoA, lowastatyny i symwastatyny, w znacznym stopniu zależy od enzymu CYP3A4; jednoczesne zastosowanie preparatu Agenerase z symwastatyną lub lowastatyną nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia miopatii, w tym rhabdomiolizy. Ostrożność należy także zachować podczas jednoczesnego stosowania preparatu Agenerase z atorwastatyną, która w mniejszym stopniu jest metabolizowana przez enzym CYP3A3. W takim przypadku należy rozważyć zmniejszenie dawki atorwastatyny. Jeżeli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się zastosowanie prawastatyny lub fluwastatyny (patrz pkt. 4.5).

W przypadku niektórych preparatów mogących wywoływać ciężkie lub zagrażające życiu działania niepożądane, takich jak: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i warfaryna, możliwe jest monitorowanie stężeń w surowicy

(wg międzynarodowego znormalizowanego współczynnika); powinno to ograniczyć do minimum nasilone zagrożenia związane z bezpieczeństwem podczas jednoczesnego stosowania tych leków.

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie Agenerase z halofentranilem i lidokainą (stosowaną ogólnie) (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność stosując preparaty przeciwpadaczkowe (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina).

U pacjentów przyjmujących te preparaty lecznicze Agenerase może być mniej skuteczna z powodu obniżenia stężenia amprenawiru w osoczu krwi (patrz punkt 4.5).

Przy jednoczesnym podawaniu Agenerase i preparatów leczniczych z grupy immunosupresantów (cyklosporyna, takrolimus, rapamycyna) zaleca się monitorowanie stężeń terapeutycznych tych preparatów.

Zaleca się zachowanie ostrożności przy podawaniu Agenerase jednocześnie z inhibitorami PDE5 (np. syldenafil i wardenafil) (patrz punkt 4.5).

Zaleca się zachowanie ostrożności przy podawaniu Agenerase jednocześnie z delawirydyną (patrz punkt 4.5).

Zaleca się zmniejszenie dawki ryfabutyliny o co najmniej 50% przy jednoczesnym podawaniu z preparatem Agenerase. Gdy stosujemy jednocześnie rytonawir może być konieczne dalsze zmniejszenie dawki leku.

Skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych może zostać zmieniona z powodu możliwości wystąpienia interakcji metabolicznych z amprenawirem, ale z powodu niedostatecznej liczby danych trudno jest przewidzieć rodzaj tych interakcji. Dlatego też zaleca się stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji u kobiet w okresie rozrodczym (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie amprenawiru z metadonem prowadzi do obniżenia stężenia metadonu. Dlatego też w przypadku jednoczesnego podawania metadonu z amprenawirem należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy odstawienia opioidów, szczególnie jeśli podawany jest również rytonawir w niskiej dawce. Brak jest obecnie zaleceń dotyczących modyfikacji dawek amprenawiru podczas jednoczesnego stosowania z metadonem.

Ponieważ preparat Agenerase kapsułki zawiera witaminę E (36 j.m. w kapsułce 50 mg), nie zaleca się dodatkowego uzupełniania witaminy E.

Kapsułki Agenerase zawierają także sorbitol (E420). Pacjenci z rzadkimi chorobami dziedzicznymi lub nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego preparatu.

Z powodu glikolu propylenowego zawartego w preparacie Agenerase roztwór doustny i związanego z tym potencjalnego ryzyka toksyczności, postać ta jest przeciwwskazana u dzieci w wieku poniżej czterech lat i należy ją stosować z dużą ostrożnością w niektórych grupach pacjentów. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Agenerase roztwór doustny w celu uzyskania pełnej informacji o leku.

Wysypki (reakcje skórne)

Większość pacjentów z wysypką o niewielkim lub średnim nasileniu może kontynuować przyjmowanie preparatu Agenerase. Odpowiednie preparaty przeciwhistaminowe (np. dichlorowodorek cetyryzyny) mogą zmniejszać świąd i przyspieszać ustępowanie wysypki. Podawanie preparatu Agenerase należy bezwzględnie przerwać w przypadku, gdy wraz z wysypką skórną występują objawy ogólnoustrojowe, uogólniona reakcja alergiczna lub zajęcie błon śluzowych (patrz punkt 4.8).

Hiperglikemia

Podczas stosowania leków przeciwretrowirusowych, w tym inhibitorów proteazy, obserwowano wystąpienie cukrzycy, hiperglikemii lub nasilenie istniejącej cukrzycy. W niektórych przypadkach hiperglikemia była ciężka i czasami związana z kwasicią ketonową. U wielu pacjentów z tej grupy występowały również inne choroby, a niektóre z nich wymagały leczenia preparatami, które mogą powodować rozwój cukrzycy i hiperglikemii. Stężenie glukozy we krwi należy oznaczać przed rozpoczęciem stosowania produktu Agenerase oraz regularnie w czasie leczenia.

Lipodystrofia

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia). Odległe następstwa tych zmian nie są obecnie znane. Wiedza o ich mechanizmach jest niekompletna. Związek między stłuszczeniem narządowym a inhibitorami proteazy (PI) i między nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) a lipoatrofią jest hipotetyczny. Zwiększone ryzyko lipodystrofii jest związane z czynnikami osobniczymi, takimi jak podeszły wiek, i z czynnikami związanymi z lekami, takimi jak długość prowadzonego leczenia przeciwretrowirusowego i związanymi z nim zaburzeniami metabolicznymi. Badanie kliniczne powinno także obejmować ocenę fizykalnych objawów zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej.

Zwiększenie stężenia lipidów

Leczenie amprenawirem powodowało zwiększenie stężenia trójglicerydów i cholesterolu. Stężenie trójglicerydów i cholesterolu należy oznaczać przed rozpoczęciem stosowania produktu Agenerase oraz regularnie w czasie leczenia (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć we właściwy sposób.

Pacjenci chorzy na hemofilię

Stwierdzano zwiększoną częstość występowania krwawień, w tym spontanicznego powstawania krwiaków i wynaczynień skórnych u pacjentów z hemofilią typu A i B, leczonych inhibitorami proteazy. Niektórym pacjentom podawany był dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie przypadków leczenie inhibitorami proteazy można było kontynuować lub wznowić po przerwanej terapii. Chociaż nie został poznany mechanizm działania, to ustalono związek przyczynowy z prowadzonym leczeniem. Pacjentów chorych na hemofilię należy poinformować o możliwości nasilenia krwawień.

Zespół reaktywacji immunologicznej:

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu

przeciwwirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się o poradę lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

4.5 Interakcje z innymi lekami oraz inne rodzaje interakcji

Badania interakcji zostały przeprowadzone z amprenawirem jako pojedynczym inhibitorem proteazy. Kiedy amprenawir i rytonawir są podawane jednocześnie, może dominować profil metabolicznych interakcji rytonawiru, ponieważ rytonawir jest znacznie silniejszym inhibitorem CYP3A4. Rytonawir jest również inhibitorem CYP2A6 i indukuje CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 i transferazę glukuronozylową. Dlatego też przed zastosowaniem Agenerase i rytonawiru należy zapoznać się z pełną informacją dotyczącą rytonawiru.

Amprenawir i rytonawir są metabolizowane głównie w wątrobie z udziałem CYP 3A4. Dlatego też leki, które są metabolizowane w ten sam sposób lub modyfikują aktywność CYP3A4, mogą zmieniać farmakokinetykę amprenawiru. Podobnie amprenawir i rytonawir mogą wpływać na farmakokinetykę innych leków, metabolizowanych w tym samym szlaku metabolicznym.

Połączenia przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Substraty CYP3A4 z wąskim oknem terapeutycznym

Agenerase nie należy stosować jednocześnie z preparatami leczniczymi o wąskim oknie terapeutycznym zawierającymi substancje będące substratami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Jednoczesne podawanie tych preparatów może prowadzić do kompetycyjnego hamowania metabolizmu tych substancji czynnych podnosząc ich stężenie w osoczu krwi i prowadzić do poważnych i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych, takich jak zaburzenia rytmu serca (np. amiodaron, astemizol, beprydyl, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, terfenadyna) lub obwodowego skurczu naczyń i niedokrwienia (np. ergotamina, dihydroergotamina).

Substraty CYP2D6 z wąskim oknem terapeutycznym

Agenerase z rytonawirem nie należy podawać jednocześnie z preparatami leczniczymi zawierającymi aktywne substancje, które są wysoce zależne od metabolizmu CYP2D6 i, których wzrost stężenia w osoczu jest związany z poważnymi i (lub) zagrażającymi życiu działaniami niepożądanymi. Te aktywne substancje to flekainid i propafenon.

Ryfampicyna

Ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4 i wykazano, że zmniejsza AUC amprenawiru o 82%, co może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego oraz rozwoju oporności. Próba pokonania zmniejszonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki innych inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem, spowodowała występowanie częstych działań niepożądanych ze strony wątroby. Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z preparatem Agenerase, podawanym razem z małą dawką rytonawiru, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)

Stężenie amprenawiru w surowicy może zostać zmniejszone przy jednoczesnym podawaniu preparatów zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*). Spowodowane jest to pobudzeniem metabolizmu enzymatycznego przez ziele dziurawca. Dlatego też nie powinno się łączyć preparatu Agenerase z preparatami zawierającymi ziele dziurawca. Jeżeli już pacjent przyjmuje preparaty zawierające ziele dziurawca; jeżeli to możliwe należy skontrolować stężenie amprenawiru i poziom wirerii i zaprzestać przyjmowania ziele dziurawca. Poziom amprenawiru może wzrosnąć po zaprzestaniu przyjmowania preparatów zawierających ziele dziurawca. Może zająć konieczność skorygowania dawki amprenawiru. Indukujący efekt może się utrzymywać co najmniej 2 tygodnie po zaprzestaniu leczenia ziołem dziurawca.

- Inne połączenia

Omówione poniżej dane dotyczące interakcji uzyskano w badaniach prowadzonych u osób dorosłych.

Leki przeciwretrowirusowe

- ***Inhibitory proteazy (PI)***

Indynawir: Wartości AUC, C_{min} i C_{max} indynawiru były obniżone odpowiednio o 38%, 27% i 22% podczas jednoczesnego stosowania z amprenawirem. Nie jest znane kliniczne znaczenie tych zmian. Wartości AUC, C_{min} i C_{max} amprenawiru wzrosły odpowiednio o 33%, 25% i 18%. Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania indynawiru ani amprenawiru podczas jednoczesnego stosowania tych leków.

Sakwinawir: Wartości AUC, C_{min} i C_{max} sakwinawiru podczas stosowania jednocześnie z amprenawirem były obniżone o 19% i 48% i zwiększone o 21%. Kliniczne znaczenie tych zmian nie jest znane. Wartości AUC, C_{min} i C_{max} amprenawiru były obniżone odpowiednio o 32%, 14% i 37%. Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania sakwinawiru ani amprenawiru podczas jednoczesnego stosowania tych preparatów.

Nelfinawir: Wartości AUC, C_{min} i C_{max} nelfinawiru było podwyższone podczas jednoczesnego stosowania z amprenawirem, odpowiednio o 15%, 14% i 12%. Wartość C_{max} amprenawiru była obniżona o 14%, podczas gdy wartości AUC i C_{min} były podwyższone odpowiednio o 9% i 189%. Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania nelfinawiru ani amprenawiru podczas jednoczesnego stosowania tych preparatów (patrz także informacje na temat interakcji z efawirenzem podane poniżej).

Rytonawir: Podczas podawania dorosłym rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę) z amprenawirem w kapsułkach (600 mg dwa razy na dobę) AUC i C_{min} amprenawiru były podwyższone odpowiednio o 64% i 508% i C_{max} obniżone o 30% w porównaniu do wartości osiągniętych po podaniu kapsułek 1200 mg dwa razy na dobę. W badaniach klinicznych były stosowane dawki amprenawiru 600 mg dwa razy na dobę i rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę; potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo takiego dawkowania.

Lopinawir i rytonawir (Kaletra): Podczas podawania amprenawiru (750 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z preparatem Kaletra (400 mg lopinawiru + 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę) w badaniach otwartych farmakokinetyki po posiłku, AUC, C_{max} i C_{min} lopinawiru były obniżone odpowiednio o 38%, 28% i 52%. W tym samym badaniu w porównaniu do standardowych dawek amprenawiru (1200 mg dwa razy na dobę), AUC, C_{max} i C_{min} amprenawiru były podwyższone odpowiednio o 72%, 12% i 483%.

Wartości C_{min} amprenawiru występujące w osoczu po podaniu amprenawiru (600 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z preparatem Kaletra (400 mg lopinawiru + 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę) są w przybliżeniu 40%-50% niższe, niż gdy amprenawir (600 mg dwa razy na dobę) jest podawany w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. Podanie dodatkowo rytonawiru w zestawie amprenawiru z preparatem Kaletra podwyższa C_{min} lopinawiru, ale nie C_{min} amprenawiru. Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania podczas jednoczesnego podawaniu amprenawiru i preparatu Kaletra, ale zaleca się ściśle monitorowanie, ponieważ nie jest znane bezpieczeństwo i skuteczność takiego połączenia.

- ***Nukleozydowe analogi inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI):***

Zydowudyna: Podczas stosowania jednocześnie z amprenawirem, wartości AUC i C_{max} zydowudyny zwiększały się odpowiednio o 31% i 40%. Wartości AUC i C_{max} amprenawiru nie uległy zmianie. Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania żadnego z leków w przypadku stosowania zydowudyny w skojarzeniu z amprenawirem.

Lamiwudyna: Podczas stosowania lamiwudyny jednocześnie z amprenawirem wartości AUC i C_{max} żadnego z leków nie uległy zmianie. Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania lamiwudyny ani amprenawiru podczas jednoczesnego podawania obu leków.

Abakawir: Podczas stosowania jednocześnie z amprenawirem wartości AUC, C_{min} oraz C_{max} abakawiru nie ulegają zmianie. Wartości AUC, C_{min} i C_{max} amprenawiru zwiększyły się odpowiednio o 29%, 27% i 47%. Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania abakawiru ani amprenawiru podczas jednoczesnego podawania obu leków.

Didanozyna: Nie zostały przeprowadzone badania farmakokinetyczne dotyczące stosowania preparatu Agenerase jednocześnie z didanozyną, jednak ze względu na zawartość składnika zobojętniającego w preparacie didanozyny, zalecane jest podawanie didanozyny i preparatu Agenerase z przerwą wynoszącą co najmniej 1 godzinę (patrz: Środki zobojętniające, poniżej).

- **Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI):**

Efawirenz: zaobserwowano, że efawirenz obniża wartości C_{max} , AUC, C_{min} amprenawiru u dorosłych o około 40%. W przypadku stosowania amprenawiru w terapii skojarzonej z rytonawirem, działanie efawirenu jest wyrównane przez farmakokinetyczny efekt wzmocnienia rytonawiru. Dlatego też w przypadku stosowania efawirenu w terapii skojarzonej z amprenawirem (600 mg dwa razy na dobę) i rytonawirem (100 mg dwa razy na dobę), nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania żadnego z leków.

Jeżeli efawirenz jest podawany w terapii skojarzonej z amprenawirem i nelfinawirem, nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania żadnego z leków.

Stosowanie skojarzone efawirenu z amprenawirem i sakwinawirem nie jest zalecane ze względu na obniżenie biodostępności obu inhibitorów proteazy.

Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania amprenawiru stosowanego jednocześnie z innymi inhibitorami proteazy i efawirenzem u dzieci. Należy unikać takiego skojarzenia u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

Newirapina: Wpływ newirapiny na inne inhibitory proteazy i ograniczone dostępne dane sugerują, że newirapina może obniżać stężenie amprenawiru w surowicy krwi.

Delawirdyna: podczas podawania z amprenawirem AUC, C_{max} i C_{min} delawirdyny obniżało się odpowiednio o 61%, 47% i 88%. AUC, C_{max} i C_{min} amprenawiru wzrastało odpowiednio o 130%, 40% i 125%.

Nie jest ustalone dawkowanie podczas jednoczesnego podawania amprenawiru i delawirdyny. W przypadku jednoczesnego podawania tych preparatów zaleca się zachowanie ostrożności, gdyż delawirdyna może być mniej skuteczna na skutek spadku stężenia i osiągnięcia subterapeutycznych stężeń w surowicy.

Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania podczas jednoczesnego podawania amprenawiru z małymi dawkami rytonawiru i delawirdyny. Zaleca się zachowanie ostrożności i ścisłe monitorowanie kliniczne i wirusologiczne, jeżeli te preparaty są stosowane jednocześnie, ponieważ trudno jest przewidzieć wpływ skojarzenia amprenawiru z rytonawirem na delawirdynę.

Antybiotyki i leki przeciwgrzybicze

Ryfabutyna: stosowanie amprenawiru jednocześnie z ryfabutyną powoduje wzrost wartości AUC ryfabutyny o 193% oraz nasilenie działań niepożądanych ryfabutyny. Zwiększenie stężenia ryfabutyny w osoczu jest prawdopodobnie wynikiem hamowania przez amprenawir metabolizmu ryfabutyny przebiegającego za pośrednictwem CYP3A4. Jeśli zachodzi konieczność stosowania ryfabutyny z preparatem Agenerase w terapii skojarzonej, zaleca się redukcję co najmniej o połowę zalecanej dawki ryfabutyny, pomimo braku danych klinicznych. Podczas jednoczesnego podawania rytonawiru może wystąpić znaczny wzrost stężenia ryfabutyny.

Klarytromycyna: podczas stosowania klarytromycyny jednocześnie z amprenawirem, wartości AUC i C_{min} klarytromycyny nie ulegają zmianie, a C_{max} obniża się o 10%. Wartości AUC, C_{min} i C_{max} amprenawiru wzrastają odpowiednio o 18%, 39% i 15%. Nie zaleca się zmiany dawkowania żadnego z preparatów w przypadku stosowania klarytromycyny jednocześnie z amprenawirem. Podczas jednoczesnego podawania rytonawiru może wystąpić wzrost stężenia klarytromycyny.

Erytromycyna: nie zostały przeprowadzone badania farmakokinetyki dotyczące stosowania preparatu Agenerase jednocześnie z erytromycyną, tym niemniej stężenia obu leków w osoczu mogą się zwiększyć w przypadku ich jednoczesnego stosowania.

Ketokonazol, itraconazol: wartości AUC i C_{max} ketokonazolu były zwiększone odpowiednio o 44% i 19% w przypadku stosowania jednocześnie z samym amprenawirem. Wartość AUC amprenawiru wzrastała o 31%, jego C_{max} obniżała się o 16%. Oczekuje się, że zmiany stężeń itraconazolu będą ulegały zwiększeniu w taki sam sposób jak ketokonazolu. Nie zaleca się zmiany dawkowania żadnego z preparatów w przypadku stosowania ketokonazolu lub itraconazolu jednocześnie z amprenawirem. Jednoczesne podawanie fosamprenawiru 700 mg z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę i ketokonazolu w dawce 200 mg jeden raz na dobę, zwiększało C_{max} ketokonazolu w osoczu o 25% i zwiększało AUC₍₀₋₇₎ do wartości 2,69 razy większych niż obserwowane po podaniu 200 mg ketokonazolu raz na dobę bez jednoczesnego podania fosamprenawiru z rytonawirem. C_{max} , AUC i C_{min} amprenawiru nie ulegały zmianie. Podczas stosowania preparatu Agenerase z rytonawirem nie zaleca się podawania dużych dawek (>200 mg/dobę) ketokonazolu lub itraconazolu.

Inne możliwe interakcje

Inne leki wymienione poniżej, w tym przykładowe substraty, inhibitory i induktory CYP3A4, mogą wchodzić w interakcje podczas stosowania jednocześnie z preparatem Agenerase. Nie było badane i nie jest znane kliniczne znaczenie tych możliwych interakcji. Dlatego pacjentów należy obserwować w celu wykrycia objawów toksyczności związanych z tymi lekami podczas podawania jednocześnie z preparatem Agenerase.

Środki zobojętniające: Na podstawie wyników badań innych inhibitorów proteazy, zaleca się unikania stosowania środków zobojętniających w tym samym czasie co preparat Agenerase, ze względu na możliwość pogorszenia jego wchłaniania. Zaleca się podawanie leków zobojętniających i preparatu Agenerase z przerwą przynajmniej jednej godziny.

Aktywne substancje przeciwdrgawkowe: Stosowanie łącznie z amprenawirem aktywnych substancji przeciwdrgawkowych znanych jako induktory enzymatyczne (fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) może prowadzić do obniżenia stężenia amprenawiru w osoczu krwi. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu takich połączeń i zaleca się kontrolowanie stężeń terapeutycznych (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące kanał wapniowy: Amprenawir może powodować podwyższenie w surowicy krwi stężenia blokerów kanału wapnia takich jak amlodypina, diltiazem, felodypina, isradypina, nikardypina, nifedypina, nimodypina, nisoldypina i werapamil, co może nasilać działanie i toksyczność tych leków.

Leki stosowane w zaburzeniach erekcji: Na podstawie danych uzyskanych w badaniach innych inhibitorów proteazy, należy zachować ostrożność podczas stosowania inhibitorów PDE5 (np. syldenafil i wardenafil) u pacjentów otrzymujących preparat Agenerase. Jednoczesne stosowanie z Agenerase może podwyższyć znacznie stężenie inhibitorów PDE5 w osoczu, powodując wystąpienie działań niepożądanych w tym hypotensji, zaburzeń widzenia i priapizm (patrz punkt 4.4).

Propionian flutyzakonu (interakcja z rytonawirem): W badaniu klinicznym, w którym zdrowym osobom podawano przez siedem dni rytonawir w kapsułkach po 100 mg dwa razy na dobę, łącznie z 50 µg propionianu flutyzakonu podawanym donosowo (4 razy na dobę), stężenia propionianu flutyzakonu w surowicy uległy istotnemu zwiększeniu, a stężenia endogenego kortyzolu zmniejszyły się o około 86% (90% przedział ufności, 82-89%). Bardziej nasilonych działań można oczekiwać kiedy propionian flutyzakonu stosowany jest w postaci wziewnej. Zgłaszano występowanie ogólnego

działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowanie czynności kory nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir jednocześnie z propionianem flutykazonu podawanym donosowo lub wziewnie; takie działanie może występować również w przypadku innych kortykosteroidów metabolizowanych przy udziale P450 3A, np. budezonidu. Dlatego też, nie zaleca się łącznego podawania Agenerase z rytonawirem i tych glikokortykosteroidów, o ile spodziewane korzyści leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów i dokładnie monitorować leczenie pod kątem ich działań miejscowych i ogólnych, lub zmienić glikokortykosteroid na taki, który nie jest substratem CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, w przypadku odstawiania glikokortykosteroidów może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres czasu. Wpływ wysokiej ogólnej ekspozycji flutykazonu na stężenia rytonawiru w surowicy nie jest jeszcze znany.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA: Podczas jednoczesnego zastosowania z preparatem Agenerase inhibitorów reduktazy HMG-CoA, mających metabolizm wysoce zależny od enzymu CYP3A4, takich jak lowastatyna i symwastatyna, oczekuje się znacznego wzrostu stężenia tych leków w osoczu krwi. Ponieważ wzrost stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA może powodować miopatię, w tym rabdomiolizę, nie jest zalecane jednoczesne stosowanie tych leków z preparatem Agenerase. Atorwastatyna jest mniej zależna od metabolizmu z udziałem enzymu CYP3A4. Podczas stosowania z preparatem Agenerase, należy podawać najmniejsze możliwe dawki atorwastatyny. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od CYP3A4 i nie oczekuje się wystąpienia interakcji z inhibitorami proteazy. Jeżeli jest zalecane leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, należy rozważyć zastosowanie prawastatyny lub fluwastatyny.

Leki immunosupresyjne: Zaleca się częste kontrolowanie stężeń terapeutycznych leków immunosupresyjnych do czasu ustabilizowania się stężeń w osoczu krwi cyklosporyny, rapamycyny i takrolimusu, gdyż mogą one wzrastać przy jednoczesnym podawaniu z amprenawrem (patrz punkt 4.4).

Midazolam: Midazolam jest w dużym stopniu metabolizowany przez izoenzym CYP3A4. Skojarzone podawanie midazolamu z preparatem Agenerase, z rytonawirem lub bez, może powodować bardzo duże zwiększenie stężenia tej pochodnej benzodiazepiny. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji podczas skojarzonego podawania preparatu Agenerase z benzodiazepinami. Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów CYP3A4 spodziewane stężenia midazolamu w osoczu są znacząco większe, gdy midazolam jest podawany doustnie. Dlatego też nie należy podawać preparatu Agenerase w skojarzeniu z podawanym doustnie midazolem (patrz punkt 4.3) oraz należy zachować ostrożność podając preparat Agenerase w skojarzeniu z midazolem podawanym pozajelitowo. Dane uzyskane podczas skojarzonego podawania midazolamu z innymi inhibitorami proteaz sugerują możliwość 3-4 krotnego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu. Jeśli preparat Agenerase stosowany jest w skojarzeniu z podawanym pozajelitowo midazolem, powinno się to odbywać na oddziale intensywnej opieki medycznej lub w miejscu, gdzie możliwe jest ścisłe monitorowanie kliniczne i zastosowanie odpowiedniego postępowania medycznego w przypadku depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podawana jest więcej niż jedna dawka midazolamu.

Metadon i pochodne opioidów: Jednoczesne podawanie metadonu z amprenawirem powoduje obniżenie C_{max} i AUC aktywnego enancjomeru metadonu (R-enancjomer) odpowiednio o 25% i 13%, podczas gdy C_{max} , AUC i C_{min} nieaktywnego enancjomeru metadonu (S-enancjomer) ulega obniżeniu odpowiednio o 48%, 40% i 23%. W przypadku podawania metadonu jednocześnie z amprenawirem, należy obserwować, czy u pacjentów nie wystąpią objawy odstawienia opioidów, szczególnie jeśli podawany jest również rytonawir w małej dawce.

W porównaniu z niedobieraną historyczną grupą kontrolną jednoczesne podawanie amprenawiru i metadonu powoduje obniżenie w surowicy AUC, C_{max} i C_{min} amprenawiru odpowiednio o 30%, 27% i 25%. Nie można obecnie sformułować zaleceń dotyczących dostosowywania dawek amprenawiru podczas jednoczesnego stosowania z metadonem z powodu małej wiarygodności niedobieranej historycznej grupy kontrolnej.

Doustne leki przeciwzakrzepowe: Zaleca się ściśle kontrolowanie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) w przypadku podawania Agenerase z warfaryną lub innymi antykoagulantami, gdyż możliwe jest nasilenie bądź osłabianie ich działania przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.4).

Steroidy: Estrogeny i progestageny mogą wchodzić w interakcje z amprenawirem. Brak jednak wystarczających danych do określenia rodzaju tych interakcji. Jednoczesne podawanie 0,035 mg etynyloestradiolu i 1,0 mg noretyndronu powoduje obniżenie AUC i C_{min} amprenawiru odpowiednio o 22% i 20%, C_{max} pozostaje niezmienione. C_{min} etynyloestradiolu podwyższyło się o 32%, podczas gdy AUC i C_{min} noretyndronu podwyższyły się odpowiednio o 18% i 45%. Kobiетom w okresie rozrodczym zaleca się stosowanie innych metod antykoncepcyjnych. Podczas jednoczesnego podawania rytonawiru nie można przewidzieć wpływu na stężenie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, dlatego zaleca się także stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji.

Trócykliczne leki przeciwdepresyjne: Zaleca się uważne monitorowanie efektów leczniczych i działań niepożądanych przy jednoczesnym stosowaniu trócyklicznych leków przeciwdepresyjnych (np. dezypraminy i nortryptyliny) z preparatem Agenerase (patrz punkt 4.4).

Paroksetyna: Stężenia paroksetyny w surowicy mogą się znacznie zmniejszać podczas jej jednoczesnego podawania z amprenawirem i rytonawirem. Mechanizm tej interakcji pozostaje nieznany. Opierając się na wcześniejszym porównaniu, parametry farmakokinetyczne amprenawiru nie były zmienione przez paroksetynę. Dlatego też, jeśli paroksetyna jest podawana jednocześnie z preparatem Agenerase i z rytonawirem, zalecanym sposobem postępowania jest dostosowanie dawki paroksetyny na podstawie oceny reakcji klinicznej na lek przeciwdepresyjny. Ponadto należy obserwować reakcję na lek przeciwdepresyjny u pacjentów leczonych ustaloną dawką paroksetyny, którzy rozpoczynają leczenie preparatem Agenerase i rytonawirem.

Inne substancje: Stężenia w osoczu krwi innych substancji mogą być podwyższane przez amprenawir. Dotyczy to takich substancji, jak: kłozapina, cymetydyna, dapson i loratadyna. Niektóre substancje (np. lidokaina, stosowana ogólnie, i halofantryna) stosowane z Agenerase mogą powodować poważne działania niepożądane. Nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4).

4.6 Cięża i laktacja

Okres ciąży: Brak jest wystarczających danych na temat stosowania amprenawiru u kobiet w ciąży. U zwierząt wykazano wpływ toksyczny amprenawiru na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko tych działań u ludzi nie jest znane. Lek powinien być stosowany u kobiet w ciąży jedynie po wnikliwym rozpatrzeniu potencjalnych korzyści dla matki w stosunku do potencjalnego ryzyka dla płodu.

Laktacja: w mleku szczurów wykryto pochodne amprenawiru, nie wiadomo jednak, czy amprenawir jest wydzielany z mlekiem u ludzi. Badania dotyczące reprodukcji, przeprowadzone u ciężarnych samic szczurów poddawanych działaniu leku od czasu implantacji zarodka aż po okres laktacji, wykazały obniżenie przyrostu masy ciała u potomstwa w okresie karmienia. Ekspozycja ogólnoustrojowa na amprenawir, która wiązała się ze zmniejszeniem przyrostu masy ciała u potomstwa szczurów karmionych mlekiem, była podobna do ekspozycji u ludzi otrzymujących lek w zalecanych dawkach. Podawanie amprenawiru samicom nie zaburzało późniejszego rozwoju potomstwa, w tym jego płodności i zdolności reprodukcyjnych.

Dlatego też zalecane jest, aby matki leczone preparatem Agenerase nie karmiły dzieci piersią. Dodatkowo zaleca się, aby matki zakażone HIV bezwzględnie nie karmiły piersią dzieci w celu uniknięcia przeniesienia HIV.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań na temat wpływu preparatu Agenerase na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania preparatu Agenerase badano u osób dorosłych oraz u dzieci w wieku co najmniej 4 lat w kontrolowanych badaniach klinicznych, w skojarzeniu z różnymi innymi preparatami przeciwwirusowymi. Za zdarzenia niepożądane uznawane za związane ze stosowaniem preparatu Agenerase uważa się objawy żołądkowo-jelitowe, wysypki oraz zaburzenia czucia (parestezje) w okolicy ust. Większość objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Agenerase miała nasilenie lekkie lub umiarkowane; występowały one na początku stosowania i rzadko ograniczały możliwość leczenia. W większości przypadków nie wiadomo, czy objawy te spowodowane są samym preparatem Agenerase, innymi lekami stosowanymi podczas leczenia HIV, czy też rozwojem samego procesu chorobowego.

U dzieci istota profilu bezpieczeństwa jest podobna do obserwowanej u dorosłych.

Objawy niepożądane zebrano poniżej według klasyfikacji układów narządowych MedDRA i częstości występowania. Zastosowane kategorie częstości:

Bardzo często	≥ 1 na 10
Często	≥ 1 na 100, < 1 na 10
Niezbyt często	≥ 1 na 1000, < 1 na 100
Rzadko	≥ 1 na 10 000, < 1 na 1000

Kategorie częstości zdarzeń wymienionych poniżej bazują na danych z badań klinicznych i danych zebranych z rynku.

Większość poniższych zdarzeń niepożądanych pochodzi z dwu badań klinicznych (PROAB3001, PROAB3006) obejmujących pacjentów nie leczonych PI, otrzymujących preparat Agenerase w dawce 1200 mg dwa razy na dobę. Zdarzenia (stopień 2-4) zgłoszone przez badaczy jako związane z lekiem badanym i występujące u pacjentów z częstością $>1\%$ zostały uwzględnione, podobnie jak stopień 3-4 wyłonięnych nieprawidłowości laboratoryjnych. Należy zwrócić uwagę, że podstawowa częstość zdarzeń w grupie porównawczej nie została tutaj uwzględniona.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania :

Bardzo często:	hipercholesterolemia
Często:	Podwyższenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie aktywności amylazy, nieprawidłowe rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, brak łaknienia.
Niezbyt często:	Hiperglikemia.

Podwyższenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie aktywności amylazy i hiperglikemia (stopień 3-4) były zgłaszane głównie przez pacjentów z nieprawidłowymi wartościami początkowymi.

Podwyższenie stężenia cholesterolu miało stopień nasilenia 3-4.

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe u pacjentów zakażonych HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia), w tym utratą tkanki podskórnej w obwodowych częściach ciała i twarzy, zwiększeniem masy wewnątrzbrzuszej i trzewnej tkanki tłuszczowej, przerostem piersi i nagromadzeniem tłuszczu w okolicy karku („bawoli kark”).

U pacjentów przyjmujących amprenawir w badaniu PROAB3001 sporadycznie występowały objawy nieprawidłowego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Odnotowano pojedynczy przypadek („bawoli kark”).

wśród 113 (<1%) pacjentów nie leczonych uprzednio preparatami przeciwretrowirusowymi, przyjmujących amprenawir w skojarzeniu z lamiwudyną (zydowudyną) przez okres średnio 36 tygodni. W badaniu PROAB3006 odnotowano siedem przypadków (3%) nieprawidłowego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, wśród 245 pacjentów leczonych uprzednio NRTI, otrzymujących amprenawir oraz 27 przypadków (11%) wśród 241 pacjentów przyjmujących indynawir, w skojarzeniu z różnymi NRTI, przez okres średnio 56 tygodni ($p < 0,001$).

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe jest związane z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, insulinooporność, hiperglikemia i nadmiar mleczanów (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia psychiczne

Często: Zaburzenia nastroju, zaburzenia depresyjne

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Bóle głowy

Często: Parestezje w okolicy ust, drżenia, zaburzenia snu

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Bardzo często: Biegunka, nudności, wzdęcia, wymioty

Często: Bóle brzucha, dyskomfort brzuszny, objawy dyspeptyczne, luźne stolce

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: Wzrost aktywności aminotransferaz

Niezbyt często: Hiperbilirubinemia

Wzrost aktywności aminotransferaz i hiperbilirubinemia (stopień 3-4) notowano głównie u pacjentów z nieprawidłowymi wartościami początkowymi. Prawie wszyscy pacjenci z nieprawidłowymi wynikami badań dotyczących czynności wątroby byli dodatkowo zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B lub C.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Wysypka

Niezbyt często: Obrzęk naczynioruchowy

Rzadko: Zespół Stevensa-Johnsona

Wysypki, zazwyczaj lekkie lub umiarkowane, zmiany rumieniowate bądź plamkowo-grudkowe, ze świądem lub bez, występowały podczas drugiego tygodnia terapii i ustępowały samoistnie bez przerywania leczenia amprenawirem. Wysoką częstość występowania wysypki stwierdzano u pacjentów leczonych amprenawirem w skojarzeniu z efawirenzem. Występowały także ciężkie lub zagrażające życiu reakcje skórne u pacjentów leczonych amprenawirem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Podczas stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z pochodnymi nukleozydów, obserwowano wzrost aktywności CPK, bóle mięśniowe, zapalenie mięśni oraz w rzadkich przypadkach rabdomiolizę.

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART).

Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Osłabienie

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne

U pacjentów leczonych uprzednio PI, otrzymujących preparat Agenerase w kapsułkach 600 mg dwa razy na dobę i małą dawkę rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę, rodzaj i częstość zdarzeń niepożądanych (stopień 2-4) i nieprawidłowych zmian laboratoryjnych (stopień 3/4) był podobny do obserwowanych podczas podawania samego preparatu Agenerase, z wyjątkiem podwyższonego poziomu trójglicerydów i wzrostu aktywności CPK, które bardzo często obserwowano u pacjentów przyjmujących preparat Agenerase i małą dawkę rytonawiru.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją nieliczne doniesienia na temat przedawkowania preparatu Agenerase. W przypadku przedawkowania leku pacjenta obserwować w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8), jeżeli jest to konieczne, należy zastosować rutynowe postępowanie objawowe. Ponieważ amprenawir w dużym stopniu wiąże się z białkami, zastosowanie hemodializy jest mało skuteczne w obniżaniu stężenia leku we krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor proteazy; kod ATC: J05A E05

Mechanizm działania

Amprenawir jest inhibitorem kompetycyjnym proteazy HIV-1. Amprenawir łączy się z centrum aktywnym proteazy HIV-1 i w ten sposób zapobiega powstawaniu prekursorów wirusowej poliproteiny gag i gag-pol, w wyniku czego powstają niedojrzałe, niezakaźne cząstki wirusa. Przeciwwirusowe działanie *in vitro* obserwowane w przypadku fosamprenawiru jest spowodowane obecnością śladowych ilości amprenawiru.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Przeciwwirusowe działanie *in vitro* amprenawiru została oceniona wobec HIV-1 IIIB zarówno w ostro jak i przewlekle zakażonych liniach komórek limfoblastycznych (MT-4, CEM-CCRF, H9) jak i w limfocytach krwi obwodowej. Stężenie amprenawiru hamujące w 50% (IC₅₀) wzrost miana wirusa wynosi od 0,012 do 0,08 µM w liniach komórek ostro zakażonych i 0,41 µM w liniach komórek przewlekle zakażonych (1 µM=0,50 µg/ml). Związek między aktywnością anti-HIV-1 *in vitro* amprenawiru i zahamowaniem replikacji HIV-1 u ludzi nie został określony.

Oporność

In vitro

Szczepy wirusa HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na amprenawir zostały wyizolowane podczas seryjnych badań pasażowych. Zmniejszona wrażliwość na amprenawir była związana z wirusem, który rozwinął mutację I50V lub I84V lub V32I+I47V lub I54M.

In vivo

a) Pacjenci nie leczeni wcześniej inhibitorami proteazy (PI) lub u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej (ART)

(Uwaga: Ageneraza nie jest zarejestrowana do stosowania u pacjentów wcześniej nie leczonych ART lub PI)

Różne schematy były oceniane w trakcie programu badań nad amprenawirem lub fosamprenawirem z jednoczesnym zastosowaniem i bez zastosowania rytonawiru. Analiza próbek z niepowodzeń wirusologicznych podczas stosowania różnych schematów określiła cztery główne szlaki powstawania oporności: V32I + I47V, I50V, I54L/M i I84V. Dodatkowymi zaobserwowanymi mutacjami, które mogą wpływać na oporność, były: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V i I93L.

Gdy pacjenci, u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej, byli leczeni obecnie zarejestrowanymi dawkami fosamprenawiru z rytonawirem, tak jak w innych schematach leczenia inhibitorem proteazy (PI) wzmocnionym rytonawirem opisywane mutacje stwierdzano niezbyt często. U szesnastu spośród 434 pacjentów wcześniej nie leczonych ART, otrzymujących dwa razy na dobę fosamprenawir w dawce 700 mg z rytonawirem w dawce 100 mg, w badaniu ESS100732 stwierdzono w 48. tygodniu niepowodzenie wirusologiczne; wyizolowano od nich i poddano analizie genotypowej 14 szczepów wirusa. W trzech spośród 14 izolatów występowały mutacje oporności proteazy. Jedną mutację oporności stwierdzono w każdym z tych 3 izolatów: odpowiednio K20K/R, I54I/L i I93I/L.

Analiza genotypowa izolatów od 13 z 14 leczonych dzieci z niepowodzeniem wirusologicznym, spośród włączonych do badania 59 pacjentów wcześniej nie leczonych PI, wykazała schemat oporności podobny do stwierdzonego u dorosłych.

b) Pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami proteazy (PI)

Amprenawir

W badaniach u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami proteazy (PI): PRO30017 (amprenawir w dawce 600 mg z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę w badaniach A i Bz odpowiednio 80 i 37 pacjentami) następujące mutacje wystąpiły u pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym: 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 i I93L/M.

Fosamprenawir

W badaniach pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami proteazy (PI): APV30003 i jego kontynuacji APV30005 (fosamprenawir w dawce 700 mg z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę; n=107, fosamprenawir w dawce 1400 mg z rytonawirem w dawce 200 mg jeden raz na dobę; n=105) następujące mutacje wystąpiły u pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym w ciągu 96 tygodni: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V i L90M.

W przeprowadzonych u dzieci i młodzieży badaniach APV20003 i APV29005, u 67 pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami proteazy (PI) spośród 22 poddanych analizie genotypowej szczepów wirusa, wyizolowanych od pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym, zastosowano fosamprenawir z rytonawirem i u 9 z nich stwierdzono powstałe w trakcie leczenia mutacje proteazy. Profile mutacji były podobne do opisywanych u leczonych wcześniej inhibitorami proteazy (PI) dorosłych pacjentów, u których zastosowano fosamprenawir z rytonawirem.

Analizy oparte na badaniu oporności genotypowej

Systemy interpretacji genotypowej mogą być używane w celu oszacowania działania amprenawiru z rytonawirem lub fosamprenawiru z rytonawirem u osób z wyizolowanymi wirusami opornymi na PI. Aktualny (lipiec 2006) ANRS AC-11 algorytm dla fosamprenawiru z rytonawirem definiuje oporność

jako obecność mutacji V32I+I47A/V, lub I50V, albo co najmniej czterech mutacji spośród: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V i L90M i jest związany ze zwiększoną opornością fenotypową na fosamprenawir z rytonawirem jak również ze zmniejszonym prawdopodobieństwem odpowiedzi wirusologicznej (oporność). Podsumowania dotyczące znaczenia poszczególnych mutacji lub wzorów mutacji podlegają zmianie w miarę uzyskiwania dodatkowych danych i zaleca się zawsze wykorzystywać współczesne systemy interpretacyjne w celu analizowania wyników badań oporności.

Analizy oparte na fenotypowych testach oporności.

Klinicznie zwalidowane systemy interpretacji danych fenotypowych mogą być używane w połączeniu z danymi genotypowymi w celu oszacowania aktywności amprenawiru z rytonawirem lub fosamprenawiru z rytonawirem u pacjentów z wyizolowanymi wirusami opornymi na inhibitory proteazy (PI). Firmy produkujące diagnostyczne testy oporności określiły dla fosamprenawiru z rytonawirem granice wartości (ang. clinical phenotypic cut-offs), które mogą być używane do interpretacji wyników badania oporności.

Oporność krzyżowa

Wyizolowane wirusy HIV-1 ze zmniejszoną wrażliwością na amprenawir zostały wybrane podczas badań pasażowych *in vitro*. Zmniejszona wrażliwość na amprenawir była związana z wirusem, u którego wystąpiły mutacje I50V lub I84V lub V32I+I47V lub I54M. Każdy z tych czterech wzorów genetycznych ze zmniejszoną wrażliwością na amprenawir wytwarza pewną oporność krzyżową na rytonawir, ale wrażliwość na indynawir, nelfinawir i sakwinawir jest zwykle zachowana. Dostępne są obecnie dane dotyczące oporności krzyżowej między amprenawirem i innymi inhibitorami proteazy dla wszystkich 4 szlaków oporności na fosamprenawir, rozpatrywanych zarówno pojedynczo jak i w połączeniu z innymi mutacjami. Na podstawie danych dotyczących dwudziestu pięciu pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, z niepowodzeniem leczenia z zastosowaniem fosamprenawiru (z których jeden wykazywał początkowo oporność na lopinawir i sakwinawir, a inny na typranawir) powstawanie oporności związane z amprenawirem prowadzi do wytworzenia ograniczonej oporności krzyżowej na atazanawir z rytonawirem (trzy z 25 wyizolowanych wirusów), darunawir z rytonawirem (4 z 25 wyizolowanych wirusów), indynawir z rytonawirem (jeden z 25 wyizolowanych wirusów), lopinawir z rytonawirem (trzy z 24 wyizolowanych wirusów), sakwinawir (trzy z 24 wyizolowanych wirusów) i typranawir z rytonawirem (cztery z 24 wyizolowanych wirusów). Odwrotnie amprenawir zachowuje aktywność przeciw wyizolowanym wirusom z opornością na inne PI i ta zachowana aktywność może zależeć od liczby i typu mutacji oporności proteazy występujących w wyizolowanych wirusach.

Liczba mutacji warunkujących wytworzenie oporności na inhibitory proteazy wzrasta znacząco w miarę kontynuowania stosowania nieskutecznych schematów terapii zawierających inhibitory proteazy. Zalecane jest wczesne przerywanie nieskutecznej terapii w celu ograniczenia wytwarzania wielokrotnych mutacji, które mogą niekorzystnie wpływać na stosowany następnie ratujący schemat leczenia.

Wystąpienie krzyżowej oporności między amprenawirem i inhibitorami odwrotnej transkryptazy jest mało prawdopodobne ponieważ miejsca działania enzymów są różne.

Agenerase nie jest zalecany do stosowania w monoterapii, ze względu na szybkie powstawanie opornych szczepów wirusa.

Doświadczenia kliniczne:

Dorośli pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami proteazy (PI), preparat Agenerase w postaci kapsułek, wzmacniony

Dowody skuteczności działania preparatu Agenerase w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg, podawanym dwa razy na dobę, są oparte na wynikach randomizowanego, otwartego badania

PRO30017, w którym dorośli leczeni wcześniej PI, po niepowodzeniu wirusologicznym (miano wirusa ≥ 1000 kopii/ml) otrzymywali albo preparat Agenerase (600 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z rytonawirem (100 mg dwa razy na dobę) i analogami nukleozydów (NRTI), albo standardowe leczenie (SOC, ang. standard of care) PI, głównie wzmocnione małą dawką rytonawiru (RTV).

Stu sześćdziesięciu trzech (163) pacjentów zakażonych wirusem wrażliwym na preparat Agenerase, co najmniej jeden inny lek z grupy PI i co najmniej jeden z grupy NRTI, zakwalifikowano do badania A, wydzielonego z badania PRO30017. W pierwszorzędowej analizie oceniano non-inferiority amprenawiru (APV) z rytonawirem w porównaniu z grupą otrzymującą standardowe leczenie (SOC) PI pod względem średniej zmiany ważonej czasowo w stosunku do wartości początkowych (AAUCMB) miana wirusa (RNA HIV-1) w osoczu w 16. tygodniu, używając marginesu dla non-inferiority $0,4 \log_{10}$ kopii/ml.

Wyniki w 16 tygodniu

	Amprenawir z rytonawirem (RTV) (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indynawir z RTV (29%) Lopinawir z RTV (36%) Sakwinawir z RTV (20%)	Różnica w wynikach leczenia
<i>Charakterystyka początkowa</i>			
Mediana RNA HIV-1 [log ₁₀ kopii/ml] (zakres)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Mediana CD4 [komórki/ml] (zakres)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Liczba wcześniej przyjmowanych PI [n] (%)			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Mediana liczby pierwotnych mutacji PI ¹	1,0 (zakres 0-2)	1,0 (zakres 0-2)	
Liczba wcześniej przyjmowanych NRTI [n] (%) ≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Efekty^a</i>			
Średnia w osoczu RNA HIV-1 AAUCMB (log ₁₀ kopii/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (–0,250; 0,335) ^c
RNA HIV-1 w osoczu poniżej 400 kopii/ml (%)	66	70	6 (–21, 9) ^c

^a Populacja ITT (narażeni): Obserwowana analiza

^b Mean stratified difference (średnia różnica warstwowa)

^c 95% przedział ufności (CI)

¹ Pierwotne mutacje według definicji IAS USA w czasie pierwszej (oryginalnej) analizy, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Preparat Agenerase, niewzmocniony u dzieci wcześniej intensywnie leczonych

Dowody skuteczności stosowania niewzmocnionego preparatu Agenerase były oparte na dwóch niekontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących 288 dzieci w wieku 2 do 18 lat, zakażonych

HIV, spośród których 152 było wcześniej leczonych PI. Te badania oceniały roztwór doustny i kapsułki w dawkach 15 mg/kg mc. trzy razy na dobę, 20 mg/kg mc. trzy razy na dobę, 20 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 22,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę, chociaż większość otrzymywała 20 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Dzieci w wieku co najmniej 13 lat i o masie ciała co najmniej 50 kg otrzymywały preparat Agenerase w dawce 1200 mg dwa razy na dobę. Równocześnie nie podawano małych dawek rytonawiru, a większość pacjentów uprzednio leczonych PI była narażona wcześniej na co najmniej jeden (78%) lub dwa (42%) z NRTI podawanych jednocześnie z preparatem Agenerase. W tygodniu 48. u około 25% spośród uczestniczących w badaniu pacjentów miano RNA HIV-1 w osoczu <10 000 kopii/ml, a u 9% <400 kopii/ml, a średnia zmiana liczby komórek CD4+, w stosunku do wartości początkowych wynosiła 26 komórek/mm³ (n=74).

Na podstawie tych danych należy starannie rozważyć spodziewane korzyści z zastosowania niewzmocnionego preparatu Agenerase podczas optymalizacji leczenia dzieci wcześniej leczonych PI.

Nie ma danych dotyczących skuteczności wzmocnionego preparatu Agenerase u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Po podaniu doustnym amprenawir jest dobrze i szybko wchłaniany. Nie jest znana bezwzględna biodostępność amprenawiru z powodu braku zaakceptowanej postaci doustnej do stosowania u ludzi. Około 90% amprenawiru znakowanego radioaktywnie znajdowano w moczu i w kale, głównie w postaci metabolitów amprenawiru. Po podaniu doustnym średni czas (t_{max}) do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) wynosi od 1 do 2 h dla kapsułek i od 0,5 do 1 h dla roztworu doustnego. Ponowny szczyt stężenia jest obserwowany po 10 do 12 h i może być spowodowany albo wydłużonym wchłanianiem, albo recyrkulacją wątrobowo-jelitową.

W zakresie dawek terapeutycznych (1200 mg dwa razy na dobę) dla amprenawiru podawanego w kapsułkach, średnie maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym ($C_{max, ss}$) wynosi 5,36 (0,92-9,81) µg/ml, a stężenie minimalne w stanie stacjonarnym ($C_{min, ss}$) wynosi 0,28 (0,12-0,51) µg/ml. Średnia wartość AUC po podawaniu dwóch dawek leku co 12 godzin wynosi 18,46 (3,02-32,95) µg·h/ml. Wykazano biorównoważność kapsułek 50 mg i 150 mg. Roztwór doustny w równoważnych dawkach wykazuje mniejszą biodostępność w porównaniu z kapsułkami; jego wartości AUC i C_{max} są niższe odpowiednio o 14% i 19% (patrz punkt 4.2).

Podczas jednoczesnego podawania rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę) z amprenawirem (600 mg dwa razy na dobę) AUC i C_{min} amprenawiru było odpowiednio podwyższone o 64% i 508% i C_{max} obniżone o 30% w porównaniu do wartości osiąganych po dawce amprenawiru 1200 mg dwa razy na dobę.

Podawanie amprenawiru z posiłkami zmniejsza wartość AUC o 25%, nie ma natomiast wpływu na stężenie amprenawiru po 12 godzinach od podania (C_{12}). Pomimo że przyjmowanie preparatu z posiłkami wpływa na stopień i szybkość wchłaniania, nie ma ono wpływu na minimalne stężenie leku w stanie stacjonarnym ($C_{min, ss}$).

Dystrybucja: Rzeczywista objętość dystrybucji amprenawiru wynosi około 430 litrów (6 l/kg przy masie ciała 70 kg), co sugeruje dużą objętość dystrybucji ze swobodnym przenikaniem amprenawiru do tkanek poza krążeniem ogólnoustrojowym. Stężenie amprenawiru w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi mniej niż 1% stężenia w osoczu krwi.

W badaniach *in vitro* amprenawir w około 90% wiąże się z białkami. Jest wiązany głównie z kwaśną glikoproteiną alfa-1 (AAG), ale także z albuminą. Stężenia AAG w trakcie leczenia przeciwtretowirusowego ulegają obniżeniu. Zmiana ta zmniejsza całkowite stężenie leku w osoczu, jednak ilość wolnego amprenawiru, który stanowi frakcję aktywną, prawdopodobnie nie ulega zmianie. Podczas gdy stężenia całkowitej wolnej substancji czynnej pozostają stałe, procentowy udział wolnej substancji czynnej waha się zgodnie z całkowitym stężeniem substancji czynnej w stanie stacjonarnym od $C_{max, ss}$ do $C_{min, ss}$ pomiędzy kolejnymi dawkami. Prowadzi to do wahań

rzeczywistej objętości dystrybucji całej substancji czynnej, ale objętość dystrybucji wolnej substancji czynnej nie ulega zmianie.

Ogólnie nie obserwuje się klinicznie istotnych interakcji na poziomie wypierania z połączeń białkowych leków wiążących się głównie z AAG. Dlatego też wystąpienie interakcji z amprenawirem w wyniku wypierania z połączeń białkowych jest bardzo mało prawdopodobne.

Metabolizm: Amprenawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a mniej niż 3% dawki jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Główna droga metabolizmu leku u ludzi zachodzi z udziałem enzymu CYP3A4 cytochromu P450. Amprenawir jest substratem i inhibitorem CYP3A4. Dlatego też leki, które są induktorami, inhibitorami lub substratami CYP3A4 należy stosować z ostrożnością, jeśli jednocześnie podaje się preparat Agenerase (patrz punkt 4.3, 4.4 i 4.5).

Eliminacja: Okres półtrwania amprenawiru w osoczu wynosi od 7,1 do 10,6 godziny. Podczas jednoczesnego podawania preparatu Agenerase w kapsułkach z rytonawirem okres półtrwania amprenawiru w surowicy krwi wydłuża się. Po wielokrotnym podaniu doustnym amprenawiru (1200 mg dwa razy na dobę) nie obserwowano znaczącej kumulacji substancji czynnej. Główną drogą wydalania amprenawiru jest metabolizm wątrobowy, a mniej niż 3% wydalone jest w postaci nie zmienionej z moczem. Amprenawir w postaci nie zmienionej i jego metabolity wydalone z moczem stanowią około 14% przyjmowanej dawki amprenawiru, a około 75% jest wydalone z kałem.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci: Parametry farmakokinetyczne amprenawiru u dzieci (w wieku od 4 lat i powyżej) są podobne do parametrów u dorosłych. Podawanie preparatu Agenerase w kapsułkach w dawkach 20 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 15 mg/kg mc. trzy razy na dobę u dzieci zapewniają uzyskiwanie podobnej ekspozycji dobowej na amprenawir jak uzyskiwana u dorosłych podczas podawania preparatu w dawce 1200 mg dwa razy na dobę. Amprenawir w postaci roztworu doustnego ma o 14% mniejszą biodostępność niż amprenawir w postaci kapsułek; dlatego też preparaty Agenerase w postaci kapsułek i w postaci roztworu doustnego nie mogą być stosowane zamiennie – miligram na miligram preparatu.

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie zostały przeprowadzone badania farmakokinetyki amprenawiru u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Zaburzona czynność nerek: Nie przeprowadzono specjalnych badań u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Mniej niż 3% dawki terapeutycznej amprenawiru jest wydalone w postaci nie zmienionej z moczem. Wpływ zaburzonej czynności nerek na wydalanie amprenawiru powinien być w związku z tym minimalny, dlatego też nie ma konieczności modyfikowania dawki amprenawiru u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Klirens nerkowy rytonawiru jest także nieznaczny, dlatego też wpływ uszkodzenia nerek na eliminację amprenawiru i rytonawiru powinien być niewielki.

Zaburzona czynność wątroby: Właściwości farmakokinetyczne amprenawiru są znacznie zmienione u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Wartości AUC wzrastają prawie trzykrotnie u pacjentów z umiarkowanym i czterokrotnie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Klirens również ulega obniżeniu odpowiednio do wartości AUC. Dlatego też dawki leku u tych pacjentów powinny być zredukowane (patrz punkt 4.2). Ten schemat dawkowania powinien zapewnić stężenie amprenawiru w surowicy porównywalne do osiąganego u zdrowych osobników otrzymujących 1200 mg amprenawiru dwa razy na dobę bez jednoczesnego podawania rytonawiru.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Długotrwałe badania rakotwórczości amprenawiru u szczurów i myszy wykazały występowanie łagodnych gruczolaków wątroby u samców przy ekspozycji 2-krotnie (myszy) lub 3,8-krotnie (szczury) większej niż występująca po dawce amprenawiru 1200 mg 2 razy na dobę stosowanej u ludzi.

U samców myszy zmienione ogniska nowotworu wątroby obserwowano po dawkach, po których ekspozycja przekraczała 2-krotnie ekspozycję występującą po dawkach terapeutycznych u ludzi.

Zwiększona częstość występowania nowotworów wątroby była obserwowana w grupie wszystkich samców myszy otrzymujących amprenawir. Jednakże wzrost ten nie wykazywał istotnych statystycznie różnic w porównaniu z grupą kontrolną samców myszy w odpowiednich testach. Mechanizm powstawania nowotworów i gruczolaków wątroby stwierdzony w tych badaniach nie został wyjaśniony i znaczenie dla ludzi tych obserwacji nie jest znane. Ponadto jest za mało danych z badań ekspozycji u ludzi, zarówno z badań klinicznych, jak i po wprowadzeniu leku na rynek, żeby sugerować, że te wyniki mają kliniczne znaczenie.

Amprenawir nie wykazywał działań mutagennych ani genotoksycznych w testach *in vitro* i *in vivo*; w tym testach odwrotnych mutacji bakteryjnych (Amesa), testach chłoniaka mysiego, testach mikrojądrowych, testach wywoływania aberracji chromosomowych w ludzkich limfocytach krwi obwodowej.

W badaniach toksykologicznych przeprowadzonych na dojrzałych zwierzętach, klinicznie istotne działania amprenawiru były ograniczone głównie do zaburzeń czynności wątroby i układu pokarmowego. Toksyczne działanie na wątrobę objawiało się zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych, wzrostem masy wątroby i zmianami mikroskopowymi obejmującymi martwicę hepatocytów. Te działania toksyczne mogą być monitorowane i wykrywane w praktyce klinicznej poprzez pomiar aktywności AlAT, AspAT i fosfatazy alkalicznej. Jednak zarówno podczas stosowania preparatu Agenerase, jak i po zakończonej terapii, nie obserwowano znaczących klinicznie działań toksycznych na wątrobę.

Amprenawir nie wpływał na płodność.

W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach nie stwierdzano toksyczności miejscowej ani działania uwrażliwiającego, odnotowano jednak niewielkie działanie drażniące na spojówki u królików.

Badania toksyczności u młodych zwierząt od czwartego dnia życia wykazały dużą śmiertelność zarówno w grupie kontrolnej, jak i otrzymującej amprenawir. Badania te wykazały, że młode zwierzęta są pozbawione w pełni rozwiniętych szlaków metabolicznych umożliwiających metabolizowanie i wydalanie amprenawiru lub niektórych substancji pomocniczych (np. glikolu propylenowego, PEG 400). Nie można jednak wykluczyć wystąpienia reakcji anafilaktycznej związanej z PEG 400. Dotychczas nie określono w badaniach klinicznych bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amprenawiru u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

U ciężarnych samic królików i szczurów nie wykazano zasadniczego wpływu amprenawiru na rozwój zarodków i płodów. Przy ogólnoustrojowej ekspozycji na amprenawir w surowicy znacznie niższej (u królików) i nieznacznie wyższej (u szczurów) w porównaniu do spodziewanej ekspozycji u ludzi stosujących dawki terapeutyczne, odnotowano pewną liczbę niewielkich zmian, w tym wydłużenie grasicy i niewielkie zmiany układu szkieletowego, wskazujące na opóźnienie rozwoju. U obu gatunków stwierdzono zależne od dawki leku zwiększenie masy łożyska, co może wskazywać na wpływ amprenawiru na czynność łożyska. Dlatego też zaleca się, aby kobiety w okresie rozrodczym przyjmujące preparat Agenerase, stosowały skuteczne metody antykoncepcji (np. metody barierowe).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Otoczka kapsułki: żelatyna, glicerol, d-sorbitol (E420) i roztwór sorbitanów, tytanu dwutlenek, tusz czerwony.

Zawartość kapsułki: ester α -tokoferolu z bursztynianem polietylenoglikolu 1000 (TPGS), makrogol 400 (PEG 400), glikol propylenowy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość pojemnika

Butelka z białego polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) zawierająca 480 kapsulek.

6.6 Specjalne ostrzeżenia dotyczące usuwania pozostałości leku

Jakakolwiek pozostałość nieużytego preparatu powinna być zniszczona zgodnie z lokalnymi zasadami postępowania w takich przypadkach.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/148/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 20 października 2000

Data ostatniego przedłużenia: 17 listopada 2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Agenerase 150 mg kapsułki elastyczne

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 150 mg amprenawiru.

Substancje pomocnicze:
d-sorbitol (E420)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka elastyczna.

Podłużna, nieprzezroczysta, o barwie od białej do kremowej, z nadrukiem 'GX CC2'.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Preparat Agenerase w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi jest wskazany w leczeniu dorosłych i dzieci w wieku powyżej 4 lat zakażonych wirusem HIV-1, uprzednio leczonych inhibitorami proteazy (PI). Preparat Agenerase w kapsułkach powinien być zazwyczaj podawany z małą dawką rytonawiru, jako leku nasilającego procesy farmakokinetyczne amprenawiru (patrz punkt 4.2 i 4.5). Decyzję o zastosowaniu amprenawiru należy podjąć na podstawie indywidualnych badań oporności wirusa i historii leczenia pacjenta (patrz punkt 5.1).

Korzyści stosowania preparatu Agenerase wzmocnionego rytonawirem nie zostały udowodnione u pacjentów nie leczonych dotychczas PI (patrz punkt 5.1)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem Agenerase powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu zakażeń HIV.

Każdemu pacjentowi należy zwrócić uwagę na konieczność starannego przestrzegania wszystkich zaleceń dotyczących dawkowania.

Preparat Agenerase jest przeznaczony do podawania doustnego, można go przyjmować niezależnie od posiłków.

Preparat Agenerase jest także dostępny w postaci roztworu doustnego dla dzieci lub dorosłych nie mogących połykać kapsułek. Amprenawir w postaci roztworu doustnego ma o 14 % mniejszą biodostępność, niż ten sam preparat w postaci kapsułek. Z tego powodu preparaty Agenerase w postaci kapsułek i w postaci roztworu doustnego nie mogą być stosowane zamiennie po prostym przeliczeniu miligram na miligram preparatu (patrz punkt 5.2).

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsi (o masie ciała powyżej 50 kg): Zalecana dawka preparatu Agenerase w kapsułkach wynosi 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Jeżeli stosuje się preparat Agenerase kapsułki bez skojarzenia z rytonawirem, należy podawać wyższe dawki preparatu Agenerase 1200 mg dwa razy na dobę).

Dzieci (od 4 lat do 12 lat) i pacjenci o masie ciała poniżej 50 kg: Zalecana dawka preparatu Agenerase kapsułki wynosi 20 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę, w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, do maksymalnej dawki dobowej 2400 mg (patrz punkt 5.1).

Farmakokinetyka, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Agenerase w skojarzeniu z rytonawirem w małych dawkach lub z innymi inhibitorami proteazy nie zostały dotychczas ocenione u dzieci. Dlatego też należy unikać stosowania takich połączeń u dzieci.

Dzieci w wieku poniżej 4 lat: Z powodu braku danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności preparat Agenerase nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 4 lat (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amprenawiru u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzona czynność nerek: Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzona czynność wątroby: Amprenawir jest głównie metabolizowany w wątrobie. Preparat Agenerase w kapsułkach należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania preparatu Agenerase w tej grupie pacjentów. U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby dane farmakokinetyczne są dostępne dla preparatu Agenerase w kapsułkach bez efektu wzmocnienia rytonawirem. W oparciu o dane farmakokinetyczne uważa się, że dawkę preparatu Agenerase w kapsułkach należy zmniejszyć do 450 mg dwa razy na dobę u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby i do 300 mg dwa razy na dobę u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Nie można ustalić żadnych zaleceń na temat dawkowania u dzieci z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Stosowanie amprenawiru w skojarzeniu z rytonawirem nie zostało zbadane u pacjentów z niewydolnością wątroby. Nie można ustalić dawkowania dla takiego skojarzenia. U pacjentów z umiarkowaną lub znaczną niewydolnością wątroby należy zachować ostrożność, stosując oba leki jednocześnie, a u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby jest to przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na jakąkolwiek substancję pomocniczą.

Preparatu Agenerase nie wolno stosować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi o wąskim przedziale terapeutycznym, będących substratami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Jednoczesne stosowanie może powodować kompetycyjne hamowanie metabolizmu tych leków i zagrożenie ciężkimi i (lub) zagrażającymi życiu zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak: zaburzenia rytmu serca (np. amiodaron, beprydil, chinidyna, terfenadyna, astemizol, cyzapryd, pimozyd), depresja oddechowa i (lub) przedłużająca się sedacja (np. doustnie podawane triazolam lub midazolam, środki ostrożności podczas podawania midazolamu pozajelitowo, patrz punkt 4.5) lub skurcz naczyń obwodowych lub niedokrwienie i niedokrwienie innych tkanek, w tym mózgu lub niedokrwienie mięśnia sercowego (np. pochodne ergotaminy).

Preparat Agenerase w skojarzeniu z rytonawirem jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Przeciwwskazane jest stosowanie ryfampicyny razem z preparatem Agenerase, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Agenerase z rytonawirem nie może być stosowana jednocześnie z preparatami o wąskim oknie terapeutycznym, których metabolizm ściśle zależy od CYP2D6 np. flekainid i propafenon (patrz punkt 4.5).

Preparatów ziołowych zawierających dziurawiec (*Hypericum perforatum*) nie można stosować podczas jednoczesnego przyjmowania amprenawiru, z powodu ryzyka obniżenia stężenia amprenawiru w surowicy i osłabienia działania klinicznego amprenawiru. (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Pacjentów należy poinformować, że preparat Agenerase, podobnie jak inne leki przeciwretrowirusowe, nie leczy zakażenia HIV i mogą w dalszym ciągu rozwijać się u nich zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV. Obecnie stosowane metody leczenia przeciwretrowirusowego, w tym także leczenie preparatem Agenerase, nie zapobiegają przeniesieniu HIV poprzez kontakty seksualne i zakażoną krew. Należy więc nadal zachowywać odpowiednie środki ostrożności w tym zakresie.

Na podstawie aktualnych danych farmakodynamicznych uważa się, że amprenawir należy stosować w skojarzeniu z przynajmniej dwoma innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Jeżeli amprenawir jest stosowany w monoterapii, następuje szybki rozwój oporności wirusów (patrz punkt 5.1). Preparat Agenerase w kapsułkach należy zazwyczaj podawać z małą dawką rytonawiru w skojarzeniu z innymi preparatami przeciwretrowirusowymi.

Choroby wątroby: skuteczność i bezpieczeństwo stosowania amprenawiru nie zostały określone u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi chorobami wątroby. Preparat Agenerase w kapsułkach jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, jeśli jest stosowany w skojarzeniu z rytonawirem (patrz punkt 4.2). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem objawów niepożądanych ze strony wątroby. Jeżeli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych preparatów.

U pacjentów mających uprzednio zaburzenia czynności wątroby, w tym przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, częściej występują nieprawidłowości w testach czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy ich kontrolować według przyjętych standardów. Jeżeli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy koniecznie rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia.

Produkty lecznicze – interakcje

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania Agenerase z rytonawirem i flutyzonem, lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Metabolizm inhibitorów reduktazy HMG-CoA, lowastatyny i symwastatyny, w znacznym stopniu zależy od enzymu CYP3A4; jednoczesne zastosowanie preparatu Agenerase z symwastatyną lub lowastatyną nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia miopatii, w tym rhabdomyolizy. Ostrożność należy także zachować podczas jednoczesnego stosowania preparatu Agenerase z atorwastatyną, która w mniejszym stopniu jest metabolizowana przez enzym CYP3A3. W takim przypadku należy rozważyć zmniejszenie dawki atorwastatyny. Jeżeli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się zastosowanie prawastatyny lub fluwastatyny (patrz pkt. 4.5).

W przypadku niektórych preparatów mogących wywoływać ciężkie lub zagrażające życiu działania niepożądane, takich jak: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, trójpierścieniowe leki

przeciwdepresyjne i warfaryna, możliwe jest monitorowanie stężeń w surowicy (wg międzynarodowego znormalizowanego współczynnika); powinno to ograniczyć do minimum nasilone zagrożenia związane z bezpieczeństwem podczas jednoczesnego stosowania tych leków.

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie Agenerase z halofentranilem i lidokainą (stosowaną ogólnie) (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność stosując preparaty przeciwpadaczkowe (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina).

U pacjentów przyjmujących te preparaty lecznicze Agenerase może być mniej skuteczna z powodu obniżenia stężenia amprenawiru w osoczu krwi (patrz punkt 4.5).

Przy jednoczesnym podawaniu Agenerase i preparatów leczniczych z grupy immunosupresantów (cyklosporyna, takrolimus, rapamycyna) zaleca się monitorowanie stężeń terapeutycznych tych preparatów.

Zaleca się zachowanie ostrożności przy podawaniu Agenerase jednocześnie z inhibitorami PDE5 (np. sylденаfil i wardenafil) (patrz punkt 4.5).

Zaleca się zachowanie ostrożności przy podawaniu Agenerase jednocześnie z delawirydyną (patrz punkt 4.5).

Zaleca się zmniejszenie dawki ryfabutyliny o co najmniej 50% przy jednoczesnym podawaniu z preparatem Agenerase. Gdy stosujemy jednocześnie rytonawir może być konieczne dalsze zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.5).

Skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych może zostać zmieniona z powodu możliwości wystąpienia interakcji metabolicznych z amprenawirem, ale z powodu niedostatecznej liczby danych trudno jest przewidzieć rodzaj tych interakcji. Dlatego też zaleca się stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji u kobiet w okresie rozrodczym (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie amprenawiru z metadonem prowadzi do obniżenia stężenia metadonu. Dlatego też w przypadku jednoczesnego podawania metadonu z amprenawirem należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy odstawienia opioidów, szczególnie jeśli podawany jest również rytonawir w niskiej dawce. Brak jest obecnie zaleceń dotyczących modyfikacji dawek amprenawiru podczas jednoczesnego stosowania z metadonem.

Ponieważ preparat Agenerase kapsułki zawiera witaminę E (36 j.m. w kapsułce 50 mg), nie zaleca się dodatkowego uzupełniania witaminy E.

Kapsułki Agenerase zawierają także sorbitol (E420). Pacjenci z rzadkimi chorobami dziedzicznymi lub nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego preparatu.

Z powodu glikolu propylenowego zawartego w preparacie Agenerase roztwór doustny i związanego z tym potencjalnego ryzyka toksyczności, postać ta jest przeciwwskazana u dzieci w wieku poniżej czterech lat i należy ją stosować z dużą ostrożnością w niektórych grupach pacjentów. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Agenerase roztwór doustny w celu uzyskania pełnej informacji o leku.

Wysypki (reakcje skórne)

Większość pacjentów z wysypką o niewielkim lub średnim nasileniu może kontynuować przyjmowanie preparatu Agenerase. Odpowiednie preparaty przeciwhistaminowe (np. dichlorowodorek cetyryzyny) mogą zmniejszać świąd i przyspieszać ustępowanie wysypki. Podawanie preparatu Agenerase należy bezwzględnie przerwać w przypadku, gdy wraz z wysypką

skórną występują objawy ogólnoustrojowe, uogólniona reakcja alergiczna lub zajęcie błon śluzowych (patrz punkt 4.8).

Hiperglikemia

Podczas stosowania leków przeciwretrowirusowych, w tym inhibitorów proteazy, obserwowano wystąpienie cukrzycy, hiperglikemii lub nasilenie istniejącej cukrzycy. W niektórych przypadkach hiperglikemia była ciężka i czasami związana z kwasicią ketonową. U wielu pacjentów z tej grupy występowały również inne choroby, a niektóre z nich wymagały leczenia preparatami, które mogą powodować rozwój cukrzycy i hiperglikemii. Stężenie glukozy we krwi należy oznaczać przed rozpoczęciem stosowania produktu Agenerase oraz regularnie w czasie leczenia.

Lipodystrofia

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia). Odległe następstwa tych zmian nie są obecnie znane. Wiedza o ich mechanizmach jest niekompletna. Związek między stłuszczeniem narządowym a inhibitorami proteazy (PI) i między nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) a lipoatrofią jest hipotetyczny. Zwiększone ryzyko lipodystrofii jest związane z czynnikami osobniczymi, takimi jak podeszły wiek, i z czynnikami związanymi z lekami, takimi jak długość prowadzonego leczenia przeciwretrowirusowego i związanymi z nim zaburzeniami metabolicznymi. Badanie kliniczne powinno także obejmować ocenę fizykalnych objawów zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej.

Zwiększenie stężenia lipidów

Leczenie amprenawirem powodowało zwiększenie stężenia trójglicerydów i cholesterolu. Stężenie trójglicerydów i cholesterolu należy oznaczać przed rozpoczęciem stosowania produktu Agenerase oraz regularnie w czasie (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć we właściwy sposób.

Pacjenci chorzy na hemofilię

Stwierdzano zwiększoną częstość występowania krwawień, w tym spontanicznego powstawania krwiaków i wynaczynień skórnych u pacjentów z hemofilią typu A i B, leczonych inhibitorami proteazy. Niektórym pacjentom podawany był dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie przypadków leczenie inhibitorami proteazy można było kontynuować lub wznowić po przerwanej terapii. Chociaż nie został poznany mechanizm działania, to ustalono związek przyczynowy z prowadzonym leczeniem. Pacjentów chorych na hemofilię należy poinformować o możliwości nasilenia krwawień.

Zespół reaktywacji immunologicznej:

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem

masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się o poradę lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

4.5 Interakcje z innymi lekami oraz inne rodzaje interakcji

Badania interakcji zostały przeprowadzone z amprenawirem jako pojedynczym inhibitorem proteazy. Kiedy amprenawir i rytonawir są podawane jednocześnie, może dominować profil metabolicznych interakcji leku rytonawiru, ponieważ rytonawir jest znacznie silniejszym inhibitorem CYP3A4. Rytonawir jest również inhibitorem CYP2A6 i indukuje CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 i transferazę glukuronozylową. Dlatego też przed zastosowaniem Agenerase i rytonawiru należy zapoznać się z pełną informacją o leku dotyczącą rytonawiru.

Amprenawir i rytonawir są metabolizowane głównie w wątrobie z udziałem CYP 3A4. Dlatego też leki, które są metabolizowane w ten sam sposób lub modyfikują aktywność CYP3A4 mogą zmieniać farmakokinetykę amprenawiru. Podobnie amprenawir i rytonawir mogą wpływać na farmakokinetykę innych leków, metabolizowanych w tym samym szlaku metabolicznym.

Połączenia przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Substraty CYP3A4 z wąskim oknem terapeutycznym

Agenerase nie należy stosować jednocześnie z preparatami leczniczymi o wąskim oknie terapeutycznym zawierającymi substancje będące substratami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Jednoczesne podawanie tych preparatów może prowadzić do kompetycyjnego hamowania metabolizmu, tych substancji czynnych podnosząc ich stężenie w osoczu krwi i prowadzić do poważnych i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych, takich jak zaburzenia rytmu serca (np. amiodaron, astemizol, beprydyl, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, terfenadyna) lub obwodowego skurczu naczyń i niedokrwienia (np. ergotamina, dihydroergotamina).

Substraty CYP2D6 z wąskim oknem terapeutycznym

Agenerase z rytonawirem nie należy podawać jednocześnie z preparatami leczniczymi zawierającymi aktywne substancje, które są wysoce zależne od metabolizmu CYP2D6 i, których wzrost stężenia w osoczu jest związany z poważnymi i (lub) zagrażającymi życiu działaniami niepożądanymi. Te aktywne substancje to flekainid i propafenon.

Ryfampicyna

Ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4 i wykazano, że zmniejsza AUC amprenawiru o 82%, co może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego oraz rozwoju oporności. Próba pokonania zmniejszonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki innych inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem, spowodowała występowanie częstych działań niepożądanych ze strony wątroby. Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z preparatem Agenerase, podawanym razem z małą dawką rytonawiru, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)

Stężenie amprenawiru w surowicy może zostać zmniejszone przy jednoczesnym podawaniu preparatów zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*). Spowodowane jest to pobudzeniem metabolizmu enzymatycznego przez ziele dziurawca. Dlatego też nie powinno się łączyć preparatu Agenerase z preparatami zawierającymi ziele dziurawca. Jeżeli już pacjent przyjmuje preparaty zawierające ziele dziurawca; jeżeli to możliwe należy skontrolować stężenie amprenawiru i poziom wirerii i zaprzestać przyjmowania ziele dziurawca. Poziom amprenawiru może wzrosnąć po zaprzestaniu przyjmowania preparatów zawierających ziele dziurawca. Może zająć konieczność skorygowania dawki amprenawiru. Indukujący efekt może się utrzymywać co najmniej 2 tygodnie po zaprzestaniu leczenia ziołem dziurawca.

Inne połączenia

Omówione poniżej dane dotyczące interakcji uzyskano w badaniach prowadzonych u osób dorosłych.

Leki przeciwretrowirusowe

- ***Inhibitory proteazy (PI)***

Indynawir: Wartości AUC, C_{min} i C_{max} indynawiru były obniżone odpowiednio o 38%, 27% i 22% podczas jednoczesnego stosowania z amprenawirem. Nie jest znane kliniczne znaczenie tych zmian. Wartości AUC, C_{min} i C_{max} amprenawiru wzrosły odpowiednio o 33%, 25% i 18%. Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania indynawiru ani amprenawiru podczas jednoczesnego stosowania tych leków.

Sakwinawir: Wartości AUC, C_{min} i C_{max} sakwinawiru podczas stosowania jednocześnie z amprenawirem były obniżone o 19% i 48% i zwiększone o 21%. Kliniczne znaczenie tych zmian nie jest znane. Wartości AUC, C_{min} i C_{max} amprenawiru były obniżone odpowiednio o 32%, 14% i 37%. Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania sakwinawiru ani amprenawiru podczas jednoczesnego stosowania tych preparatów.

Nelfinawir: Wartości AUC, C_{min} i C_{max} nelfinawiru było podwyższone podczas jednoczesnego stosowania z amprenawirem odpowiednio o 15%, 14% i 12%. Wartość C_{max} amprenawiru była obniżona o 14%, podczas gdy wartości AUC i C_{min} były podwyższone odpowiednio o 9% i 189%. Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania nelfinawiru ani amprenawiru podczas jednoczesnego stosowania tych preparatów (patrz także informacje na temat interakcji z efawirenzem podane poniżej).

Rytonawir: Podczas podawania dorosłym rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę) z amprenawirem w kapsułkach (600 mg dwa razy na dobę) AUC i C_{min} amprenawiru były podwyższone odpowiednio o 64% i 508% i C_{max} obniżone o 30% w porównaniu do wartości osiągniętych po podaniu kapsułek 1200 mg dwa razy na dobę. W badaniach klinicznych były stosowane dawki amprenawiru 600 mg dwa razy na dobę i rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo takiego dawkowania.

Lopinawir i rytonawir (Kaletra): Podczas podawania amprenawiru (750 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z preparatem Kaletra (400 mg lopinawiru + 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę) w badaniach otwartych farmakokinetyki po posiłku, AUC, C_{max} i C_{min} lopinawiru były obniżone odpowiednio o 38%, 28% i 52%. W tym samym badaniu w porównaniu do standardowych dawek amprenawiru (1200 mg dwa razy na dobę), AUC, C_{max} i C_{min} amprenawiru były podwyższone odpowiednio o 72%, 12% i 483%.

Wartości C_{min} amprenawiru występujące w osoczu po podaniu amprenawiru (600 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z preparatem Kaletra (400 mg lopinawiru + 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę) są w przybliżeniu 40%-50% niższe, niż gdy amprenawir (600 mg dwa razy na dobę) jest podawany w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. Podanie dodatkowo rytonawiru w zestawie amprenawiru z preparatem Kaletra podwyższa C_{min} lopinawiru, ale nie C_{min} amprenawiru. Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania podczas jednoczesnego podawania amprenawiru i preparatu Kaletra, ale zaleca się ściśle monitorowanie, ponieważ nie jest znane bezpieczeństwo i skuteczność takiego połączenia.

- ***Nukleozydowe analogi inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI):***

Zydowudyna: Podczas stosowania jednocześnie z amprenawirem wartości AUC i C_{max} zydowudyny zwiększały się odpowiednio o 31% i 40%. Wartości AUC i C_{max} amprenawiru nie uległy zmianie. Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania żadnego z leków w przypadku stosowania zydowudyny w skojarzeniu z amprenawirem.

Lamiwudyna: Podczas stosowania lamiwudyny jednocześnie z amprenawirem wartości AUC i $C_{\max}$ żadnego z leków nie uległy zmianie. Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania lamiwudyny ani amprenawiru podczas jednoczesnego podawania obu leków.

Abakawir: Podczas stosowania jednocześnie z amprenawirem wartości AUC, $C_{\min}$ oraz $C_{\max}$ abakawiru nie ulegają zmianie. Wartości AUC, $C_{\min}$ i $C_{\max}$ amprenawiru zwiększyły się odpowiednio o 29%, 27% i 47%. Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania abakawiru ani amprenawiru podczas jednoczesnego podawania obu leków.

Didanozyna: Nie zostały przeprowadzone badania farmakokinetyczne dotyczące stosowania preparatu Agenerase jednocześnie z didanozyną, jednak ze względu na zawartość składnika zubożniającego w preparacie didanozyny, zalecane jest podawanie didanozyny i preparatu Agenerase z przerwą wynoszącą co najmniej 1 godzinę (patrz: Środki zubożniające, poniżej).

- **Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI):**

Efawirenz: zaobserwowano, że efawirenz obniża wartości $C_{\max}$, AUC, $C_{\min}$ amprenawiru u dorosłych o około 40%. W przypadku stosowania amprenawiru w terapii skojarzonej z rytonawirem, działanie efawirenu jest wyrównane przez farmakokinetyczny efekt wzmocnienia rytonawiru. Dlatego też w przypadku stosowania efawirenu w terapii skojarzonej z amprenawirem (600 mg dwa razy na dobę) i rytonawirem (100 mg dwa razy na dobę), nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania żadnego z leków.

Jeżeli efawirenz jest podawany w terapii skojarzonej z amprenawirem i nelfinawirem, nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania żadnego z leków.

Stosowanie skojarzone efawirenu z amprenawirem i sakwinawirem nie jest zalecane ze względu na obniżenie biodostępności obu inhibitorów proteazy.

Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania amprenawiru stosowanego jednocześnie z innymi inhibitorami proteazy i efawirenzem u dzieci. Należy unikać takiego skojarzenia u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

Newirapina: Wpływ newirapiny na inne inhibitory proteazy i ograniczone dostępne dane sugerują, że newirapina może obniżać stężenie amprenawiru w surowicy krwi.

Delawirdyna: podczas podawania z amprenawirem AUC, $C_{\max}$ i $C_{\min}$ delawirdyny obniżało się odpowiednio o 61%, 47% i 88%. AUC, $C_{\max}$ i $C_{\min}$ amprenawiru wzrastało odpowiednio o 130%, 40% i 125%.

Nie jest ustalone dawkowanie podczas jednoczesnego podawania amprenawiru i delawirdyny. W przypadku jednoczesnego podawania tych preparatów zaleca się zachowanie ostrożności, gdyż delawirdyna może być mniej skuteczna na skutek spadku stężenia i osiągnięcia subterapeutycznych stężeń w surowicy.

Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania podczas jednoczesnego podawania amprenawiru z małymi dawkami rytonawiru i delawirdyny. Zaleca się zachowanie ostrożności i ścisłe monitorowanie kliniczne i wirusologiczne, jeżeli te preparaty są stosowane jednocześnie, ponieważ trudno jest przewidzieć wpływ skojarzenia amprenawiru z rytonawirem na delawirdynę.

Antybiotyki i leki przeciwgrzybicze

Ryfabutyna: stosowanie amprenawiru jednocześnie z ryfabutyną powoduje wzrost wartości AUC ryfabutyny o 193% oraz nasilenie działań niepożądanych ryfabutyny. Zwiększenie stężenia ryfabutyny w osoczu jest prawdopodobnie wynikiem hamowania przez amprenawir metabolizmu ryfabutyny przebiegającego za pośrednictwem CYP3A4. Jeśli zachodzi konieczność stosowania ryfabutyny z preparatem Agenerase w terapii skojarzonej, zaleca się redukcję co najmniej o połowę zalecanej dawki

ryfabutyny, pomimo braku danych klinicznych. Podczas jednoczesnego podawania rytonawiru może wystąpić znaczny wzrost stężenia ryfabutyny.

Klarytromycyna: podczas stosowania klarytromycyny jednocześnie z amprenawirem, wartości AUC i C_{min} klarytromycyny nie ulegają zmianie, a C_{max} obniża się o 10%. Wartości AUC, C_{min} i C_{max} amprenawiru wzrastają odpowiednio o 18%, 39% i 15%. Nie zaleca się zmiany dawkowania żadnego z preparatów w przypadku stosowania klarytromycyny jednocześnie z amprenawirem. Podczas jednoczesnego podawania rytonawiru może wystąpić wzrost stężenia klarytromycyny.

Erytromycyna: nie zostały przeprowadzone badania farmakokinetyki dotyczące stosowania preparatu Agenerase jednocześnie z erytromycyną, tym niemniej stężenia obu leków w osoczu mogą się zwiększyć w przypadku ich jednoczesnego stosowania.

Ketokonazol, itraconazol: wartości AUC i C_{max} ketokonazolu były zwiększone odpowiednio o 44% i 19% w przypadku stosowania jednocześnie z samym amprenawirem. Wartość AUC amprenawiru wzrosła o 31%, jego C_{max} obniżała się o 16%. Oczekuje się, że zmiany stężeń itraconazolu będą ulegały zwiększeniu w taki sam sposób jak ketokonazolu. Nie zaleca się zmiany dawkowania żadnego z preparatów w przypadku stosowania ketokonazolu lub itraconazolu jednocześnie z amprenawirem. Jednoczesne podawanie fosamprenawiru 700mg z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę i ketokonazolu w dawce 200 mg jeden raz na dobę, zwiększało C_{max} ketokonazolu w osoczu o 25% i zwiększało AUC₍₀₋₇₎ do wartości 2,69 razy większych niż obserwowane po podaniu 200 mg ketokonazolu raz na dobę bez jednoczesnego podania fosamprenawiru z rytonawirem. C_{max} , AUC i C_{min} amprenawiru nie ulegały zmianie. Podczas stosowania preparatu Agenerase z rytonawirem nie zaleca się podawania dużych dawek (>200 mg/dobę) ketokonazolu lub itraconazolu.

Inne możliwe interakcje

Inne leki wymienione poniżej, w tym przykładowe substraty, inhibitory i induktory CYP3A4 mogą wchodzić w interakcje podczas stosowania jednocześnie z preparatem Agenerase. Nie było badane i nie jest znane kliniczne znaczenie tych możliwych interakcji. Dlatego pacjentów należy obserwować w celu wykrycia objawów toksyczności związanych z tymi lekami podczas podawania jednocześnie z preparatem Agenerase.

Środki zobojętniające: Na podstawie wyników badań innych inhibitorów proteazy, zaleca się unikania stosowania środków zobojętniających w tym samym czasie co preparat Agenerase, ze względu na możliwość pogorszenia jego wchłaniania. Zaleca się podawanie leków zobojętniających i preparatu Agenerase z przerwą przynajmniej jednej godziny.

Aktywne substancje przeciwdrgawkowe: Stosowanie łącznie z amprenawirem aktywnych substancji przeciwdrgawkowych znanych jako induktory enzymatyczne (fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) może prowadzić do obniżenia stężenia amprenawiru w osoczu krwi. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu takich połączeń i zaleca się kontrolowanie stężeń terapeutycznych (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące kanał wapniowy: Amprenawir może powodować podwyższenie w surowicy krwi stężenia blokerów kanału wapnia takich jak amlodypina, diltiazem, felodypina, isradypina, nikardypina, nifedypina i nimodypina, co może nasilać działanie i toksyczność tych leków.

Leki stosowane w zaburzeniach erekcji: Na podstawie danych uzyskanych w badaniach innych inhibitorów proteazy, należy zachować ostrożność podczas stosowania inhibitorów PDE5 (np. sildenafil i wardenafil) u pacjentów otrzymujących preparat Agenerase. Jednoczesne stosowanie obu preparatów może podwyższyć znacznie stężenie inhibitorów PDE5 w osoczu, powodując wystąpienie działań niepożądanych w tym hypotensji, zaburzeń widzenia i priapizm (patrz punkt 4.4).

Propionian flutyzononu (interakcja z rytonawirem): W badaniu klinicznym, w którym zdrowym osobom podawano przez siedem dni rytonawir w kapsułkach po 100 mg dwa razy na dobę, łącznie z 50 µg propionianu flutyzononu podawanym donosowo (4 razy na dobę), stężenia propionianu flutyzononu w surowicy uległy istotnemu zwiększeniu, a stężenia endogenne kortyzolu zmniejszyły

się o około 86% (90% przedział ufności, 82-89%). Bardziej nasilonych działań można oczekiwać kiedy propionian flutykazonu stosowany jest w postaci wziewnej. Zgłaszano występowanie ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowanie czynności kory nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir jednocześnie z propionianem flutykazonu podawanym donosowo lub wziewnie; takie działanie może występować również w przypadku innych kortykosteroidów metabolizowanych przy udziale P450 3A, np. budezonidu. Dlatego też, nie zaleca się łącznego podawania Agenerase z rytonawirem i tych glikokortykosteroidów, o ile spodziewane korzyści leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów i dokładnie monitorować leczenie pod kątem ich działań miejscowych i ogólnych, lub zmienić glikokortykosteroid na taki, który nie jest substratem CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, w przypadku odstawiania glikokortykosteroidów może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres czasu. Wpływ wysokiej ogólnej ekspozycji flutykazonu na stężenia rytonawiru w surowicy nie jest jeszcze znany.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA: Podczas jednoczesnego zastosowania z preparatem Agenerase inhibitorów reduktazy HMG-CoA, mających metabolizm wysoce zależny od enzymu CYP3A4, takich jak lowastatyna i symwastatyna, oczekuje się znacznego wzrostu stężenia tych leków w osoczu krwi. Ponieważ wzrost stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA może powodować miopatię, w tym rabdomiolizę, nie jest zalecane jednoczesne stosowanie tych leków z preparatem Agenerase. Atorwastatyna jest mniej zależna od metabolizmu z udziałem enzymu CYP3A4. Podczas stosowania z preparatem Agenerase, należy podawać najmniejsze możliwe dawki atorwastatyny. Metabolizm prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od CYP3A4 i nie oczekuje się wystąpienia interakcji z inhibitorami proteazy. Jeżeli jest zalecane leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, należy rozważyć zastosowanie prawastatyny lub fluwastatyny.

Leki immunosupresyjne: Zaleca się częste kontrolowanie stężeń terapeutycznych leków immunosupresyjnych do czasu ustabilizowania się stężeń w osoczu krwi cyklosporyny, rapamycyny, i takrolimusu gdyż mogą one wzrastać przy jednoczesnym podawaniu z amprenawrem (patrz punkt 4.4).

Midazolam: Midazolam jest w dużym stopniu metabolizowany przez izoenzym CYP3A4. Skojarzone podawanie midazolamu z preparatem Agenerase, z rytonawirem lub bez, może powodować bardzo duże zwiększenie stężenia tej pochodnej benzodiazepiny. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji podczas skojarzonego podawania preparatu Agenerase z benzodiazepinami. Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów CYP3A4 spodziewane stężenia midazolamu w osoczu są znacząco większe, gdy midazolam jest podawany doustnie. Dlatego też nie należy podawać preparatu Agenerase w skojarzeniu z podawanym doustnie midazolamem (patrz punkt 4.3) oraz należy zachować ostrożność podając preparat Agenerase w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo. Dane uzyskane podczas skojarzonego podawania midazolamu z innymi inhibitorami proteaz sugerują możliwość 3-4 krotnego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu. Jeśli preparat Agenerase stosowany jest w skojarzeniu z podawanym pozajelitowo midazolamem, powinno się to odbywać na oddziale intensywnej opieki medycznej lub w miejscu, gdzie możliwe jest ścisłe monitorowanie kliniczne i zastosowanie odpowiedniego postępowania medycznego w przypadku depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podawana jest więcej niż jedna dawka midazolamu.

Metadon i pochodne opioidów: Jednoczesne podawanie metadonu z amprenawirem powoduje obniżenie C_{max} i AUC aktywnego enancjomeru metadonu (R-enancjomer) odpowiednio o 25% i 13%, podczas gdy C_{max} , AUC i C_{min} nieaktywnego enancjomeru metadonu (S-enancjomer) ulega obniżeniu odpowiednio o 48%, 40% i 23%. W przypadku podawania metadonu jednocześnie z amprenawirem, należy obserwować, czy u pacjentów nie wystąpią objawy odstawienia opioidów, szczególnie jeśli podawany jest również rytonawir w małej dawce.

W porównaniu z niedobieraną historyczną grupą kontrolną jednoczesne podawanie amprenawiru i metadonu powoduje obniżenie w surowicy AUC, C_{max} i C_{min} amprenawiru odpowiednio o 30%, 27% i 25%. Nie można obecnie sformułować zaleceń dotyczących dostosowywania dawek amprenawiru

podczas jednoczesnego stosowania z metadonem z powodu małej wiarygodności niedobieranej historycznej grupy kontrolnej.

Doustne leki przeciwkrzepliwe: Zaleca się ściśle kontrolowanie międzynarodowego wskaźnika Znormalizowanego (INR) w przypadku podawania Agenerase z warfaryną lub innymi antykoagulantami, gdyż możliwe jest nasilenie bądź osłabianie ich przeciwwązkowego (patrz punkt 4.4).

Steroidy: Estrogeny i progestageny mogą wchodzić w interakcje z amprenawirem. Brak jednak wystarczających danych do określenia rodzaju tych interakcji. Jednoczesne podawanie 0,035 mg etynyloestradiolu i 1,0 mg noretyndronu powoduje obniżenie AUC i C_{min} amprenawiru odpowiednio o 22% i 20%, C_{max} pozostaje niezmienione. C_{min} etynyloestradiolu podwyższyło się o 32%, podczas gdy AUC i C_{min} noretyndronu podwyższyły się odpowiednio o 18% i 45%. Kobietom w okresie rozrodczym zaleca się stosowanie innych metod antykoncepcyjnych. Podczas jednoczesnego podawania rytonawiru nie można przewidzieć wpływu na stężenie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, dlatego zaleca się także stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji.

Trójktywiczne leki antydepresyjne: Zaleca się uważne monitorowanie efektów leczniczych i działań niepożądanych przy jednoczesnym stosowaniu trójktywicznych leków antydepresyjnych (np. dezypraminy i nortryptyliny) z preparatem Agenerase (patrz punkt 4.4).

Paroksetyna: Stężenia paroksetyny w surowicy mogą się znacznie zmniejszać podczas jej jednoczesnego podawania z amprenawirem i rytonawirem. Mechanizm tej interakcji pozostaje nieznany. Opierając się na wcześniejszym porównaniu, parametry farmakokinetyczne amprenawiru nie były zmienione przez paroksetynę. Dlatego też, jeśli paroksetyna jest podawana jednocześnie z preparatem Agenerase i z rytonawirem, zalecanym sposobem postępowania jest dostosowanie dawki paroksetyny na podstawie oceny reakcji klinicznej na lek przeciwdepresyjny. Ponadto należy obserwować reakcję na lek przeciwdepresyjny u pacjentów leczonych ustaloną dawką paroksetyny, którzy rozpoczynają leczenie preparatem Agenerase i rytonawirem.

Inne substancje: Stężenia w osoczu krwi innych substancji mogą być podwyższane przez amprenawir. Dotyczy to takich substancji, jak: kłozapina, cymetydyna, dapson i loratadyna. Niektóre substancje (np. lidokaina, stosowana ogólnie, i halofantryna) stosowane z Agenerase mogą powodować poważne działania niepożądane. Nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4).

4.6 Cięża i laktacja

Okres ciąży: Brak jest wystarczających danych na temat stosowania amprenawiru u kobiet w ciąży. U zwierząt wykazano wpływ toksyczny amprenawiru na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko tych działań u ludzi nie jest znane.

Lek powinien być stosowany u kobiet w ciąży jedynie po wnikliwym rozpatrzeniu potencjalnych korzyści dla matki w stosunku do potencjalnego ryzyka dla płodu.

Laktacja: w mleku szczurów wykryto pochodne amprenawiru, nie wiadomo jednak, czy amprenawir jest wydzielany z mlekiem u ludzi. Badania dotyczące reprodukcji, przeprowadzone u ciężarnych samic szczurów poddawanych działaniu leku od czasu implantacji zarodka aż po okres laktacji wykazały obniżenie przyrostu masy ciała u potomstwa w okresie karmienia. Ekspozycja ogólnoustrojowa na amprenawir, która wiązała się ze zmniejszeniem przyrostu masy ciała u potomstwa szczurów karmionych mlekiem, była podobna do ekspozycji u ludzi otrzymujących lek w zalecanych dawkach. Podawanie amprenawiru samicom nie zaburzało późniejszego rozwoju potomstwa, w tym jego płodności i zdolności reprodukcyjnych.

Dlatego też zalecane jest, aby matki leczone preparatem Agenerase nie karmiły dzieci piersią. Dodatkowo zaleca się, aby matki zakażone HIV bezwzględnie nie karmiły piersią dzieci w celu uniknięcia przeniesienia HIV.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań na temat wpływu preparatu Agenerase na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania preparatu Agenerase badano u osób dorosłych oraz u dzieci w wieku co najmniej 4 lat w kontrolowanych badaniach klinicznych, w skojarzeniu z różnymi innymi preparatami przeciwwirusowymi. Za zdarzenia niepożądane uznawane za związane ze stosowaniem preparatu Agenerase uważa się objawy żołądkowo-jelitowe, wysypki oraz zaburzenia czucia (parestezje) w okolicy ust. Większość objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Agenerase miała nasilenie lekkie lub umiarkowane; występowały one na początku stosowania i rzadko ograniczały możliwość leczenia. W większości przypadków nie wiadomo, czy objawy te spowodowane są samym preparatem Agenerase, innymi lekami stosowanymi podczas leczenia HIV, czy też rozwojem samego procesu chorobowego.

U dzieci istota profilu bezpieczeństwa jest podobna do obserwowanej u dorosłych.

Objawy niepożądane zebrano poniżej według klasyfikacji układów narządowych MedDRA i częstości występowania. Zastosowane kategorie częstości:

Bardzo często	≥ 1 na 10
Często	≥ 1 na 100, < 1 na 10
Niezbędnie często	≥ 1 na 1000, < 1 na 100
Rzadko	≥ 1 na 10 000, < 1 na 1000

Kategorie częstości zdarzeń wymienionych poniżej bazują na danych z badań klinicznych i danych zebranych z rynku.

Większość poniższych zdarzeń niepożądanych pochodzi z dwu badań klinicznych (PROAB3001, PROAB3006) obejmujących pacjentów nie leczonych PI, otrzymujących preparat Agenerase w dawce 1200 mg dwa razy na dobę. Zdarzenia (stopień 2-4) zgłoszone przez badaczy jako związane z lekiem badanym i występujące u pacjentów z częstością $> 1\%$ zostały uwzględnione, podobnie jak stopień 3-4 wyłonięnych nieprawidłowości laboratoryjnych. Należy zwrócić uwagę, że podstawowa częstość zdarzeń w grupie porównawczej nie została tutaj uwzględniona.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo często:	hipercholesterolemia
Często:	Podwyższenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie aktywności amylazy, nieprawidłowe rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, brak łaknienia.
Niezbędnie często:	Hiperglikemia.

Podwyższenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie aktywności amylazy i hiperglikemia (stopień 3-4) były zgłaszane głównie przez pacjentów z nieprawidłowymi wartościami początkowymi.

Podwyższenie stężenia cholesterolu miało stopień nasilenia 3-4.

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe u pacjentów zakażonych HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia), w tym utratą tkanki podskórnej w obwodowych

częściach ciała i twarzy, zwiększeniem masy wewnątrzbrzuszej i trzewnej tkanki tłuszczowej, przerostem piersi i nagromadzeniem tłuszczu w okolicy karku („bawoli kark”).

U pacjentów przyjmujących amprenawir w badaniu PROAB3001 sporadycznie występowały objawy nieprawidłowego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Odnotowano pojedynczy przypadek („bawoli kark”) wśród 113 (<1%) pacjentów nie leczonych uprzednio preparatami przeciwretrowirusowymi, przyjmujących amprenawir w skojarzeniu z lamiwudyną (zydowudyną) przez okres średnio 36 tygodni. W badaniu PROAB3006 odnotowano siedem przypadków (3%) nieprawidłowego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, wśród 245 pacjentów leczonych uprzednio NRTI, otrzymujących amprenawir oraz 27 przypadków (11%) wśród 241 pacjentów przyjmujących indynawir, w skojarzeniu z różnymi NRTI, przez okres średnio 56 tygodni ($p < 0,001$).

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe jest związane z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, insulinooporność, hiperglikemia i nadmiar mleczanów (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia psychiczne

Często: Zaburzenia nastroju, zaburzenia depresyjne

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Bóle głowy

Często: Parestezje w okolicy ust, drżenia, zaburzenia snu

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Bardzo często: Biegunka, nudności, wzdęcia, wymioty

Często: Bóle brzucha, dyskomfort brzuszny, objawy dyspeptyczne, luźne stolce

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: Wzrost aktywności aminotransferaz

Niezbyt często: Hiperbilirubinemia

Wzrost aktywności aminotransferaz i hiperbilirubinemia (stopień 3-4) notowano głównie u pacjentów z nieprawidłowymi wartościami początkowymi. Prawie wszyscy pacjenci z nieprawidłowymi wynikami badań dotyczących czynności wątroby byli dodatkowo zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B lub C.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Wysypka

Niezbyt często: Obrzęk naczynioruchowy

Rzadko: Zespół Stevensa-Johnsona

Wysypki, zazwyczaj lekkie lub umiarkowane, zmiany rumieniowate bądź plamkowo-grudkowe, ze świądem lub bez, występowały podczas drugiego tygodnia terapii i ustępowały samoistnie bez przerywania leczenia amprenawirem. Wysoką częstość występowania wysypki stwierdzano u pacjentów leczonych amprenawirem w skojarzeniu z efawirenzem. Występowały także ciężkie lub zagrażające życiu reakcje skórne u pacjentów leczonych amprenawirem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Podczas stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z pochodnymi nukleozydów, obserwowano wzrost aktywności CPK, bóle mięśniowe, zapalenie mięśni oraz w rzadkich przypadkach rabdomiolizę.

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Bardzo często: Osłabienie

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne

U pacjentów leczonych uprzednio PI, otrzymujących preparat Agenerase w kapsułkach 600 mg dwa razy na dobę i małą dawkę rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę, rodzaj i częstość zdarzeń niepożądanych (stopień 2-4) i nieprawidłowych zmian laboratoryjnych (stopień 3/4) był podobny do obserwowanych podczas podawania samego preparatu Agenerase, z wyjątkiem podwyższonego poziomu trójglicerydów i wzrostu aktywności CPK, które bardzo często obserwowano u pacjentów przyjmujących preparat Agenerase i małą dawkę rytonawiru.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją nieliczne doniesienia na temat przedawkowania preparatu Agenerase. W przypadku przedawkowania leku pacjenta obserwować w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8), jeżeli jest to konieczne, należy zastosować rutynowe postępowanie objawowe. Ponieważ amprenawir w dużym stopniu wiąże się z białkami, zastosowanie hemodializy jest mało skuteczne w obniżaniu stężenia leku we krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor proteazy; kod ATC: J05A E05 .

Mechanizm działania

Amprenawir jest inhibitorem kompetycyjnym proteazy HIV-1. Amprenawir łączy się z centrum aktywnym proteazy HIV-1 i w ten sposób zapobiega powstawaniu prekursorów wirusowej poliproteiny gag i gag-pol, w wyniku czego powstają niedojrzałe, niezakaźne cząstki wirusa. Przeciwwirusowe działanie *in vitro* obserwowane w przypadku fosamprenawiru jest spowodowane obecnością śladowych ilości amprenawiru.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*.

Przeciwwirusowe działanie *in vitro* amprenawiru została oceniona wobec HIV-1 IIIB zarówno w ostro jak i przewlekłe zakażonych liniach komórek limfoblastycznych (MT-4, CEM-CCRF, H9) jak i w limfocytach krwi obwodowej. Stężenie amprenawiru hamujące w 50% (IC₅₀) wzrost miana wirusa wynosi od 0,012 do 0,08 µM w liniach komórek ostro zakażonych i 0,41 µM w liniach komórek przewlekłe zakażonych (1 µM=0,50 µg/ml). Związek między aktywnością anty-HIV-1 *in vitro* amprenawiru i zahamowaniem replikacji HIV-1 u ludzi nie został określony.

Oporność

In vitro

Szczepki wirusa HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na amprenawir zostały wyizolowane podczas seryjnych badań pasażowych. Zmniejszona wrażliwość na amprenawir była związana z wirusem, który rozwinął mutacje I50V lub I84V lub V32I+I47V lub I54M.

In vivo

a) Pacjenci nie leczeni wcześniej inhibitorami proteazy (PI) lub u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej (ART)

(Uwaga: Ageneraza nie jest zarejestrowana do stosowania u pacjentów wcześniej nie leczonych ART lub PI)

Różne schematy były oceniane w trakcie programu badań nad amprenawirem lub fosamprenawirem z jednoczesnym zastosowaniem i bez zastosowania rytonawiru. Analiza próbek z niepowodzeń wirusologicznych podczas stosowania różnych schematów określiła cztery główne szlaki powstawania oporności: V32I + I47V, I50V, I54L/M i I84V. Dodatkowymi zaobserwowanymi mutacjami, które mogą wpływać na oporność, były: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V i I93L.

Gdy pacjenci, u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej, byli leczeni obecnie zarejestrowanymi dawkami fosamprenawiru z rytonawirem, tak jak w innych schematach leczenia inhibitorem proteazy (PI) wzmocnionym rytonawirem opisywane mutacje stwierdzano niezbyt często. U szesnastu spośród 434 pacjentów wcześniej nie leczonych ART, otrzymujących dwa razy na dobę fosamprenawir w dawce 700 mg z rytonawirem w dawce 100 mg w badaniu ESS100732 stwierdzono w 48. tygodniu niepowodzenie wirusologiczne; wyizolowano od nich i poddano analizie genotypowej 14 szczepów wirusa. W trzech spośród 14 izolatów występowały mutacje oporności proteazy. Jedną mutację oporności stwierdzono w każdym z tych 3 izolatów: odpowiednio K20K/R, I54I/L i I93I/L.

Analiza genotypowa izolatów od 13 z 14 leczonych dzieci z niepowodzeniem wirusologicznym, spośród włączonych do badania 59 pacjentów wcześniej nie leczonych PI, wykazała schemat oporności podobny do stwierdzonego u dorosłych.

b) Pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami proteazy (PI)

Amprenawir

W badaniach u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami proteazy (PI): PRO30017 (amprenawir w dawce 600 mg z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę w badaniach A i B z odpowiednio 80 i 37 pacjentami) następujące mutacje wystąpiły u pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym: 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 i I93L/M.

Fosamprenawir

W badaniach pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami proteazy (PI): APV30003 i jego kontynuacji APV30005 (fosamprenawir w dawce 700 mg z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę; n=107, fosamprenawir w dawce 1400 mg z rytonawirem w dawce 200 mg jeden raz na dobę; n=105) następujące mutacje wystąpiły u pacjentów, z niepowodzeniem wirusologicznym w ciągu 96 tygodni: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V i L90M.

W przeprowadzonych u dzieci i młodzieży badaniach APV20003 i APV29005, u 67 pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami proteazy (PI) spośród 22 poddanych analizie genotypowej szczepów wirusa, wyizolowanych od pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym, zastosowano fosamprenawir z rytonawirem i u 9 z nich stwierdzono powstałe w trakcie leczenia mutacje proteazy. Profile mutacji były podobne do tych opisywanych u leczonych wcześniej inhibitorami proteazy (PI) dorosłych pacjentów, u których zastosowano fosamprenawir z rytonawirem.

Analizy oparte na badaniu oporności genotypowej

Systemy interpretacji genotypowej mogą być używane w celu oszacowania działania amprenawiru z rytonawirem lub fosamprenawiru z rytonawirem u osób z wyizolowanymi wirusami opornymi na PI. Aktualny (lipiec 2006) ANRS AC-11 algorytm dla fosamprenawiru z rytonawirem definiuje oporność jako obecność mutacji V32I+I47A/V, lub I50V, albo co najmniej czterech mutacji spośród: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V i L90M i jest związany ze zwiększoną opornością fenotypową na fosamprenawir z rytonawirem jak również ze zmniejszonym prawdopodobieństwem odpowiedzi wirusologicznej (oporność). Podsumowania dotyczące znaczenia poszczególnych mutacji lub wzorów mutacji podlegają zmianie w miarę uzyskiwania dodatkowych danych i zaleca się zawsze wykorzystywać współczesne systemy interpretacyjne w celu analizowania wyników badań oporności.

Analizy oparte na fenotypowych testach oporności.

Klinicznie zwalidowane systemy interpretacji danych fenotypowych mogą być używane w połączeniu z danymi genotypowymi w celu oszacowania aktywności amprenawiru z rytonawirem lub fosamprenawiru z rytonawirem u pacjentów z wyizolowanymi wirusami opornymi na inhibitory proteazy (PI). Firmy produkujące diagnostyczne testy oporności określiły dla fosamprenawiru z rytonawirem granice wartości (ang. clinical phenotypic cut-offs), które mogą być używane do interpretacji wyników badania oporności.

Oporność krzyżowa

Wyizolowane wirusy HIV-1 ze zmniejszoną wrażliwością na amprenawir zostały wybrane podczas badań pasażowych *in vitro*. Zmniejszona wrażliwość na amprenawir była związana z wirusem, u którego wystąpiły mutacje I50V lub I84V lub V32I+I47V lub I54M. Każdy z tych czterech wzorów genetycznych ze zmniejszoną wrażliwością na amprenawir wytwarza pewną oporność krzyżową na rytonawir, ale wrażliwość na indynawir, nelfinawir i sakwinawir jest zwykle zachowana. Dostępne są obecnie dane dotyczące oporności krzyżowej między amprenawirem i innymi inhibitorami proteazy dla wszystkich 4 szlaków oporności na fosamprenawir, rozpatrywanych zarówno pojedynczo jak i w połączeniu z innymi mutacjami. Na podstawie danych dotyczących dwudziestu pięciu pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo z niepowodzeniem leczenia z zastosowaniem fosamprenawiru (z których jeden wykazywał początkowo oporność na lopinawir i sakwinawir a inny na typranawir) powstawanie oporności związane z amprenawirem prowadzi do wytworzenia ograniczonej oporności krzyżowej na atazanawir z rytonawirem (trzy z 25 wyizolowanych wirusów), darunawir z rytonawirem (4 z 25 wyizolowanych wirusów), indynawir z rytonawirem (jeden z 25 wyizolowanych wirusów), lopinawir z rytonawirem (trzy z 24 wyizolowanych wirusów), sakwinawir (trzy z 24 wyizolowanych wirusów) i typranawir z rytonawirem (cztery z 24 wyizolowanych wirusów). Odwrotnie amprenawir zachowuje aktywność przeciw wyizolowanym wirusom z opornością na inne PI i ta zachowana aktywność może zależeć od liczby i typu mutacji oporności proteazy występujących w wyizolowanych wirusach.

Liczba mutacji warunkujących wytworzenie oporności na inhibitory proteazy wzrasta znacząco w miarę kontynuowania stosowania nieskutecznych schematów terapii zawierających inhibitory proteazy. Zalecane jest wczesne przerywanie nieskutecznej terapii w celu ograniczania wytwarzania wielokrotnych mutacji, które mogą niekorzystnie wpływać na stosowany następnie ratujący schemat leczenia.

Wystąpienie krzyżowej oporności między amprenawirem i inhibitorami odwrotnej transkryptazy jest mało prawdopodobne ponieważ miejsca działania enzymów są różne.

Agenerase nie jest zalecany do stosowania w monoterapii, ze względu na szybkie powstawanie opornych szczepów wirusa.

Doświadczenia kliniczne:

Dorośli pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami proteazy (PI), preparat Agenerase w postaci kapsulek, wzmocniony

Dowody skuteczności działania preparatu Agenerase w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg, podawanym dwa razy na dobę, są oparte na wynikach randomizowanego, otwartego badania PRO30017, w którym dorośli leczeni wcześniej PI, po niepowodzeniu wirusologicznym (miano wirusa ≥ 1000 kopii/ml) otrzymywali albo preparat Agenerase (600 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z rytonawirem (100 mg dwa razy na dobę) i analogami nukleozydów (NRTI), albo standardowe leczenie (SOC, ang. standard of care) PI, głównie wzmocnione małą dawką rytonawiru (RTV).

Stu sześćdziesięciu trzech (163) pacjentów zakażonych wirusem wrażliwym na preparat Agenerase, co najmniej jeden inny lek z grupy PI i co najmniej jeden z grupy NRTI, zakwalifikowano do badania A, wydzielonego z badania PRO30017. W pierwszorzędowej analizie oceniano non-inferiority amprenawiru (APV) z rytonawirem w porównaniu z grupą otrzymującą standardowe leczenie (SOC) PI pod względem średniej zmiany ważonej czasowo w stosunku do wartości początkowych (AAUCMB) miana wirusa (RNA HIV-1) w osoczu w 16. tygodniu, używając marginesu dla non-inferiority $0,4 \log_{10}$ kopii/ml.

Wyniki w 16 tygodniu

	Amprenawir z rytonawirem (RTV) (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indynawir z RTV (29%) Lopinawir z RTV (36%) Sakwinawir z RTV (20%)	Różnica w wynikach leczenia
<i>Charakterystyka początkowa</i>			
Mediana RNA HIV-1 [log ₁₀ kopii/ml] (zakres)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Mediana CD4 [komórki/ml] (zakres)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Liczba wcześniej przyjmowanych PI [n] (%)			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Mediana liczby pierwotnych mutacji PI ¹	1,0 (zakres 0-2)	1,0 (zakres 0-2)	
Liczba wcześniej przyjmowanych NRTI [n] (%) ≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Efekty^a</i>			
Średnia w osoczu RNA HIV-1 AAUCMB (log ₁₀ kopii/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (–0,250; 0,335) ^c
RNA HIV-1 w osoczu poniżej 400 kopii/ml (%)	66	70	6 (–21, 9) ^c

^a Populacja ITT (narażeni): Obserwowana analiza

^b Mean stratified difference (średnia różnica warstwowa)

^c 95% przedział ufności (CI)

¹ Pierwotne mutacje według definicji IAS USA w czasie pierwszej (oryginalnej) analizy, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Preparat Agenerase, niewzmocniony u dzieci wcześniej intensywnie leczonych

Dowody skuteczności stosowania niewzmocnionego preparatu Agenerase były oparte na dwóch niekontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących 288 dzieci w wieku 2-18 lat, zakażonych HIV, spośród których 152 było wcześniej leczonych PI. Te badania oceniały roztwór doustny i kapsułki w dawkach 15 mg/kg mc. trzy razy na dobę, 20 mg/kg mc. trzy razy na dobę, 20 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 22,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę, chociaż większość otrzymywała 20 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Dzieci w wieku co najmniej 13 lat i o masie ciała co najmniej 50 kg otrzymywały preparat Agenerase w dawce 1200 mg dwa razy na dobę. Równoczesne nie podawano małych dawek rytonawiru, a większość pacjentów uprzednio leczonych PI była narażona wcześniej na co najmniej jeden (78%) lub dwa (42%) z NRTI podawanych jednocześnie z preparatem Agenerase. W tygodniu 48. około 25% spośród uczestniczących w badaniu pacjentów miało RNA HIV-1 w osoczu <10 000 kopii/ml, a 9% <400 kopii/ml a średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowych wynosiła 26 komórek/mm³ (n=74).

Na podstawie tych danych należy starannie rozważyć spodziewane korzyści z zastosowania niewzmocnionego preparatu Agenerase podczas optymalizacji leczenia dzieci wcześniej leczonych PI.

Nie ma danych dotyczących skuteczności wzmożonego preparatu Agenerase u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Po podaniu doustnym amprenawir jest dobrze i szybko wchłaniany. Nie jest znana bezwzględna biodostępność amprenawiru z powodu braku zaakceptowanej postaci doustnej do stosowania u ludzi. Około 90% amprenawiru znakowanego radioaktywnie znajdowano w moczu i w kale, głównie w postaci metabolitów amprenawiru. Po podaniu doustnym średni czas (t_{max}) do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) wynosi od 1 do 2 h dla kapsułek i od 0,5 do 1 h dla roztworu doustnego. Ponowny szczyt stężenia jest obserwowany po 10 do 12 h i może być spowodowany albo wydłużonym wchłanianiem, albo recyrkulacją wątrobowo-jelitową.

W zakresie dawek terapeutycznych (1200 mg dwa razy na dobę) dla amprenawiru podawanego w kapsułkach, średnie maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym ($C_{max, ss}$) wynosi 5,36 (0,92-9,81) µg/ml, a stężenie minimalne w stanie stacjonarnym ($C_{min, ss}$) wynosi 0,28 (0,12-0,51) µg/ml. Średnia wartość AUC po podawaniu dwóch dawek leku co 12 godzin wynosi 18,46 (3,02-32,95) µg·h/ml. Wykazano biorównoważność kapsułek 50 mg i 150 mg. Roztwór doustny w równoważnych dawkach wykazuje mniejszą biodostępność w porównaniu z kapsułkami; jego wartości AUC i C_{max} są niższe odpowiednio o 14% i 19% (patrz punkt 4.2).

Podczas jednoczesnego podawania rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę) z amprenawirem (600 mg dwa razy na dobę) AUC i C_{min} amprenawiru było odpowiednio podwyższone o 64% i 508% i C_{max} obniżone o 30% w porównaniu do wartości osiąganych po dawce amprenawiru 1200 mg dwa razy na dobę.

Podawanie amprenawiru z posiłkami zmniejsza wartość AUC o 25%, nie ma natomiast wpływu na stężenie amprenawiru po 12 godzinach od podania (C_{12}). Pomimo, że przyjmowanie preparatu z posiłkami wpływa na stopień i szybkość wchłaniania, nie ma ono wpływu na minimalne stężenie leku w stanie stacjonarnym ($C_{min, ss}$).

Dystrybucja: Rzeczywista objętość dystrybucji amprenawiru wynosi około 430 litrów (6 l/kg przy masie ciała 70 kg), co sugeruje dużą objętość dystrybucji ze swobodnym przenikaniem amprenawiru do tkanek poza krążeniem ogólnoustrojowym. Stężenie amprenawiru w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi mniej niż 1% stężenia w osoczu krwi.

W badaniach *in vitro* amprenawir w około 90% wiąże się z białkami. Jest wiązany głównie z kwaśną glikoproteiną alfa-1 (AAG), ale także z albuminą. Stężenia AAG w trakcie leczenia przeciwtretowirusowego ulegają obniżeniu. Zmiana ta zmniejsza całkowite stężenie leku w osoczu,

jednak ilość wolnego amprenawiru, który stanowi frakcję aktywną, prawdopodobnie nie ulega zmianie. Podczas gdy stężenia całkowite wolnej substancji czynnej pozostają stałe, procentowy udział wolnej substancji czynnej waha się zgodnie z całkowitym stężeniem substancji czynnej w stanie stacjonarnym od $C_{\max,ss}$ do $C_{\min,ss}$ pomiędzy kolejnymi dawkami. Prowadzi to do wahań rzeczywistej objętości dystrybucji całej substancji czynnej, ale objętość dystrybucji wolnej substancji czynnej nie ulega zmianie.

Ogólnie nie obserwuje się klinicznie istotnych interakcji na poziomie wypierania z połączeń białkowych leków wiążących się głównie z AAG. Dlatego też wystąpienie interakcji z amprenawirem w wyniku wypierania z połączeń białkowych jest bardzo mało prawdopodobne.

Metabolizm: Amprenawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a mniej niż 3% dawki jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Główna droga metabolizmu leku u ludzi zachodzi z udziałem enzymu CYP3A4 cytochromu P450. Amprenawir jest substratem i inhibitorem CYP3A4. Dlatego też leki, które są induktorami, inhibitorami lub substratami CYP3A4 należy stosować z ostrożnością, jeśli jednocześnie podaje się preparat Agenerase (patrz punkt 4.3, 4.4 i 4.5).

Eliminacja: Okres półtrwania amprenawiru w osoczu wynosi od 7,1 do 10,6 godziny. Podczas jednoczesnego podawania preparatu Agenerase w kapsułkach z rytonawirem okres półtrwania amprenawiru w surowicy krwi wydłuża się. Po wielokrotnym podaniu doustnym amprenawiru (1200 mg dwa razy na dobę) nie obserwowano znaczącej kumulacji substancji czynnej. Główną drogą wydalania amprenawiru jest metabolizm wątrobowy, a mniej niż 3% wydalone jest w postaci nie zmienionej z moczem. Amprenawir w postaci nie zmienionej i jego metabolity wydalone z moczem stanowią około 14% przyjmowanej dawki amprenawiru, a około 75% jest wydalone z kałem.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci: Parametry farmakokinetyczne amprenawiru u dzieci (w wieku od 4 lat i powyżej) są podobne do parametrów u dorosłych. Podawanie preparatu Agenerase w kapsułkach w dawkach 20 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 15 mg/kg mc. trzy razy na dobę u dzieci zapewniają uzyskiwanie podobnej ekspozycji dobowej na amprenawir jak uzyskiwana u dorosłych podczas podawania preparatu w dawce 1200 mg dwa razy na dobę. Amprenawir w postaci roztworu doustnego ma o 14% mniejszą biodostępność niż amprenawir w postaci kapsułek; dlatego też preparaty Agenerase w postaci kapsułek i w postaci roztworu doustnego nie mogą być stosowane zamiennie - miligram na miligram preparatu.

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie zostały przeprowadzone badania farmakokinetyki amprenawiru u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Zaburzona czynność nerek: Nie przeprowadzono specjalnych badań u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Mniej niż 3% dawki terapeutycznej amprenawiru jest wydalone w postaci nie zmienionej z moczem. Wpływ zaburzonej czynności nerek na wydalanie amprenawiru powinien być w związku z tym minimalny, dlatego też nie ma konieczności modyfikowania dawki amprenawiru u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Klirens nerkowy rytonawiru jest także nieznaczny, dlatego też wpływ uszkodzenia nerek na eliminację amprenawiru i rytonawiru powinien być niewielki.

Zaburzona czynność wątroby: Właściwości farmakokinetyczne amprenawiru są znacznie zmienione u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Wartości AUC wzrastają prawie trzykrotnie u pacjentów z umiarkowanym i czterokrotnie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Klirens również ulega obniżeniu odpowiednio do wartości AUC. Dlatego też dawki leku u tych pacjentów powinny być zredukowane (patrz punkt 4.2). Ten schemat dawkowania powinien zapewnić stężenie amprenawiru w surowicy porównywalne do osiąganego u zdrowych osobników otrzymujących 1200 mg amprenawiru dwa razy na dobę bez jednoczesnego podawania rytonawiru.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Długotrwałe badania rakotwórczości amprenawiru u szczurów i myszy wykazały występowanie łagodnych gruczolaków wątroby u samców przy ekspozycji 2-krotnie (myszy) lub 3, 8-krotnie (szczury) większej niż występująca po dawce amprenawiru 1200 mg 2 razy na dobę stosowanej u ludzi. U samców myszy zmienione ogniska nowotworu wątroby obserwowano po dawkach, po których ekspozycja przekraczała 2-krotnie ekspozycję występującą po dawkach terapeutycznych u ludzi.

Zwiększona częstość występowania nowotworów wątroby była obserwowana w grupie wszystkich samców myszy otrzymujących amprenawir. Jednakże wzrost ten nie wykazywał istotnych statystycznie różnic w porównaniu z grupą kontrolną samców myszy w odpowiednich testach. Mechanizm powstawania nowotworów i gruczolaków wątroby stwierdzony w tych badaniach nie został wyjaśniony i znaczenie dla ludzi tych obserwacji nie jest znane. Ponadto jest za mało danych z badań ekspozycji u ludzi, zarówno z badań klinicznych jak i po wprowadzeniu leku na rynek, żeby sugerować, że te wyniki mają kliniczne znaczenie.

Amprenawir nie wykazywał działań mutagennych ani toksycznych w testach *in vitro* i *in vivo*; w tym testach odwrotnych mutacji bakteryjnych (Amesa), testach chłoniaka mysiego, testach mikrojądrowych, testach wywoływania aberracji chromosomowych w ludzkich limfocytach krwi obwodowej.

W badaniach toksykologicznych przeprowadzonych na dojrzałych zwierzętach, klinicznie istotne działania amprenawiru były ograniczone głównie do zaburzeń czynności wątroby i układu pokarmowego. Toksyczne działanie na wątrobę objawiało się zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych, wzrostem masy wątroby i zmianami mikroskopowymi obejmującymi martwicę hepatocytów. Te działania toksyczne mogą być monitorowane i wykrywane w praktyce klinicznej poprzez pomiar aktywności AlAT, AspAT i fosfatazy alkalicznej. Jednak zarówno podczas stosowania preparatu Agenerase jak i po zakończonej terapii nie obserwowano znaczących klinicznie działań toksycznych na wątrobę.

Amprenawir nie wpływał na płodność. W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach nie stwierdzano toksyczności miejscowej ani działania uwrażliwiającego, odnotowano jednak niewielkie działanie drażniące na spojówki u królików.

Badania toksyczności u młodych zwierząt od czwartego dnia życia wykazały dużą śmiertelność zarówno w grupie kontrolnej, jak i otrzymującej amprenawir. Badania te wykazały, że młode zwierzęta są pozbawione w pełni rozwiniętych szlaków metabolicznych umożliwiających metabolizowanie i wydalanie amprenawiru lub niektórych substancji pomocniczych (np. glikolu propylenowego, PEG 400). Nie można jednak wykluczyć wystąpienia reakcji anafilaktycznej związanej z PEG 400. Dotychczas nie określono w badaniach klinicznych bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amprenawiru u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

U ciężarnych samic królików i szczurów nie wykazano zasadniczego wpływu amprenawiru na rozwój zarodków i płodów. Przy ogólnoustrojowej ekspozycji na amprenawir w surowicy znacznie niższej (u królików) i nieznacznie wyższej (u szczurów) w porównaniu do spodziewanej ekspozycji u ludzi stosujących dawki terapeutyczne, odnotowano pewną liczbę niewielkich zmian, w tym wydłużenie grasicy i niewielkie zmiany układu szkieletowego, wskazujące na opóźnienie rozwoju. U obu gatunków stwierdzono zależne od dawki leku zwiększenie masy łożyska, co może wskazywać na wpływ amprenawiru na czynność łożyska. Dlatego też zaleca się, aby kobiety w okresie rozrodczym przyjmujące preparat Agenerase, stosowały skuteczne metody antykoncepcji (np. metody barierowe).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Otoczka kapsułki: żelatyna, glicerol, d-sorbitol (E420) i roztwór sorbitanów, tytanu dwutlenek, tusz czerwony.

Zawartość kapsułki: ester α -tokoferolu z bursztynianem polietylenoglikolu 1000 (TPGS), makrogol 400 (PEG 400), glikol propylenowy.

6.2 Niegodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość pojemnika

Butelka z białego polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) zawierająca 240 kapsułek.

6.6 Specjalne ostrzeżenia dotyczące usuwania pozostałości leku

Jakakolwiek pozostałość nieużytego preparatu powinna być zniszczona zgodnie z lokalnymi zasadami postępowania w takich przypadkach.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 20 października 2000.
Data ostatniego przedłużenia: 17 listopada 2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Agenerase 15 mg/ml roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Agenerase roztwór doustny zawiera 15 mg/ml amprenawiru.

Substancje pomocnicze:

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Roztwór doustny jest przezroczysty, koloru bladożółtego do żółtego, o aromacie winogronowo-miętowej gumy do żucia.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Preparat Agenerase w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi jest wskazany w leczeniu dorosłych i dzieci w wieku powyżej 4 lat, zakażonych wirusem HIV-1, uprzednio leczonych inhibitorami proteazy. Decyzja o zastosowaniu amprenawiru powinna być podjęta na podstawie indywidualnych badań oporności wirusa i historii leczenia pacjenta (patrz punkt 5.1).

U pacjentów dotychczas nie leczonych inhibitorami proteazy preparat Agenerase jest mniej skuteczny, niż indynawir.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem Agenerase powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu zakażeń wirusem HIV.

Każdemu pacjentowi należy zwrócić uwagę na konieczność starannego przestrzegania wszystkich zaleceń dotyczących dawkowania.

Preparat Agenerase jest przeznaczony do podawania doustnego, można go przyjmować niezależnie od posiłków.

Preparat Agenerase jest także dostępny w postaci kapsułek. Amprenawir w postaci roztworu doustnego ma o 14% mniejszą biodostępność niż ten sam preparat Agenerase w postaci kapsułek. Z tego powodu preparaty Agenerase w postaci kapsułek i w postaci roztworu doustnego nie mogą być stosowane zamiennie - miligram na miligram preparatu (patrz punkt 5.2).

Pacjenci powinni przerwać stosowanie preparatu Agenerase w postaci roztworu doustnego, jeśli tylko będą mogli połykać preparat w kapsułkach (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w wieku 4 lat i starsi nie mogący połykać kapsułek Agenerase: zalecana dawka preparatu Agenerase w postaci roztworu doustnego, podawanego w skojarzeniu z innymi lekami

przeciwwirusowymi, wynosi 17 mg (1,1 ml)/kg mc. trzy razy na dobę, nie należy przekraczać całkowitej dawki dobowej 2800 mg (patrz punkt 5.1).

Interakcje farmakokinetyczne pomiędzy amprenawirem a rytonawirem w małych dawkach lub innymi inhibitorami proteazy nie zostały dotychczas ocenione u dzieci. Dodatkowo, ponieważ nie można zalecić dawkowania dotyczącego jednoczesnego stosowania preparatu Agenerase roztwór doustny i małych dawek rytonawiru, należy unikać skojarzonego stosowania tych leków w tej populacji pacjentów.

Dzieci w wieku poniżej 4 lat: przeciwwskazane jest stosowanie preparatu Agenerase u dzieci w wieku poniżej 4 lat (patrz punkt 4.3 i 5.3).

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amprenawiru u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzona czynność nerek: chociaż nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania amprenawiru, preparat Agenerase roztwór doustny jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzona czynność wątroby: preparat Agenerase roztwór doustny jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby lub niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3) (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego preparatu Agenerase kapsułki).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na jakąkolwiek substancję pomocniczą.

Ze względu na wysoką zawartość glikolu propylenowego, pełniącego rolę substancji pomocniczej i związane z tym ryzyko toksyczności, stosowanie preparatu Agenerase w postaci roztworu doustnego jest przeciwwskazane u dzieci w wieku poniżej 4 lat, kobiet ciężarnych, pacjentów z zaburzeniami czynności lub niewydolnością wątroby oraz u pacjentów z niewydolnością nerek. Stosowanie preparatu Agenerase roztwór doustny jest również przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących disulfiram lub inne leki zmniejszające metabolizm alkoholu (np. metronidazol) lub przyjmujących preparaty zawierające alkohol (np. rytonawir roztwór doustny) lub dodatkowo glikol propylenowy (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Preparatu Agenerase nie wolno stosować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi o wąskim przedziale terapeutycznym, będących substratami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Jednoczesne stosowanie może powodować kompetycyjne hamowanie metabolizmu tych leków i zagrożenie ciężkimi i (lub) zagrażającymi życiu zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak: zaburzenia rytmu serca (np. amiodaron, beprydyl, chinidyna, terfenadyna, astemizol, cyzapryd, pimozyd), depresja oddechowa i (lub) przedłużająca się sedacja (np. doustnie podawane triazolam lub midazolam, środki ostrożności podczas podawania midazolamu pozajelitowo, patrz punkt 4.5) lub skurcz naczyń obwodowych lub niedokrwienie i niedokrwienie innych tkanek, w tym mózgu lub niedokrwienie mięśnia sercowego (np. pochodne ergotaminy).

Przeciwwskazane jest stosowanie ryfampicyny razem z preparatem Agenerase, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Preparatów ziołowych zawierających dziurawiec (*Hypericum perforatum*) nie można stosować podczas jednoczesnego przyjmowania amprenawiru, z powodu ryzyka obniżenia stężenia amprenawiru w surowicy i osłabienia działania klinicznego amprenawiru (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Pacjentów należy poinformować, że preparat Agenerase, podobnie jak inne leki przeciwwirusowe nie leczy zakażenia HIV i mogą w dalszym ciągu rozwijać się u nich zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania zakażenia HIV. Obecnie stosowane metody leczenia przeciwwirusowego, w tym

także leczenie preparatem Agenerase, nie zapobiegają przeniesieniu HIV poprzez kontakty seksualne i zakażoną krew. Należy więc nadal zachowywać odpowiednie środki ostrożności w tym zakresie.

Na podstawie aktualnych danych farmakodynamicznych uważa się, że amprenawir należy stosować w skojarzeniu z przynajmniej dwoma innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Jeżeli amprenawir jest stosowany w monoterapii, następuje szybki rozwój oporności wirusów (patrz punkt 5.1).

Choroby wątroby: Ponieważ amprenawir oraz substancje pomocnicze roztworu doustnego – glikol propylenowy, są metabolizowane w wątrobie, preparat Agenerase roztwór doustny jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzoną czynnością lub niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjentów przyjmujących preparat Agenerase w postaci roztworu doustnego, zwłaszcza tych z zaburzoną czynnością nerek lub ze zmniejszoną zdolnością metabolizowania glikolu propylenowego (np. Azjaci), należy obserwować w celu wykrycia objawów niepożądanych związanych z wysoką dawką glikolu propylenowego (550 mg/ml). Do objawów tych należą: drgawki, omdlenie, tachykardia, hiperosmolarność, kwasica mleczanowa, uszkodzenie nerek, hemoliza. Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek, zaburzeniem czynności lub niewydolnością wątroby, u dzieci oraz kobiet ciężarnych patrz punkt 4.3. Nie należy podawać preparatu Agenerase w postaci roztworu doustnego razem z disulfiramiem lub innymi lekami, które hamują metabolizm alkoholu (np. metronidazol) lub preparatami zawierającymi alkohol (np. rytonawir w postaci roztworu doustnego) lub dodatkowo glikol propylenowy (patrz punkt 4.5).

Produkty lecznicze – interakcje

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania Agenerase z rytonawirem i flutyzonem, lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Metabolizm inhibitorów reduktazy HMG-CoA lowastatyny i symwastatyny, w znacznym stopniu zależy od enzymu CYP3A4; jednoczesne zastosowanie preparatu Agenerase z symwastatyną lub lowastatyną nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia miopatii, w tym rhabdomyolizy. Ostrożność należy także zachować podczas jednoczesnego stosowania preparatu Agenerase z atorwastatyną, która w mniejszym stopniu jest metabolizowana przez enzym CYP3A4. W takim przypadku należy rozważyć zmniejszenie dawki atorwastatyny. Jeżeli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się zastosowanie prawastatyny lub fluwastatyny (patrz punkt 4.5).

W przypadku niektórych preparatów mogących wywoływać ciężkie lub zagrażające życiu działania niepożądane, takich: jak karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, chinidyna i warfaryna, możliwe jest monitorowanie stężeń w surowicy (wg. międzynarodowego znormalizowanego współczynnika); powinno to ograniczyć do minimum nasilone zagrożenia związane z bezpieczeństwem podczas jednoczesnego stosowania tych leków.

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie Agenerase z halofentranilem i lidokainą (stosowaną ogólnie) (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność stosując preparaty przeciwpadaczkowe (karbamazepina, fenobarbital, fenytoina).

U pacjentów przyjmujących te preparaty lecznicze Agenerase może być mniej skuteczna z powodu obniżenia stężenia amprenawiru w osoczu krwi (patrz punkt 4.5).

Przy jednoczesnym podawaniu Agenerase i preparatów leczniczych z grupy immunosupresantów (cyklosporyna, takrolimus, rapamycyna) zaleca się monitorowanie stężeń terapeutycznych tych preparatów.

Zaleca się zachowanie ostrożności przy podawaniu Agenerase jednocześnie z inhibitorami PDE5(np.syldenafil i wardenafil) (patrz punkt 4.5).

Zaleca się zachowanie ostrożności przy podawaniu Agenerase jednocześnie z delawirydyną (patrz punkt 4.5).

Zaleca się zmniejszenie dawki ryfabutyiny o co najmniej 50% przy jednoczesnym podawaniu z preparatem Agenerase. Gdy stosujemy jednocześnie rytonawir może być konieczne dalsze zmniejszenie dawki leku.

Skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych może zostać zmieniona z powodu możliwości wystąpienia interakcji metabolicznych z amprenawirem, ale z powodu niedostatecznej liczby danych trudno jest przewidzieć rodzaj tych interakcji. Dlatego też zaleca się stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji u kobiet w okresie rozrodczym (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie amprenawiru z metadonem prowadzi do obniżenia stężenia metadonu. Dlatego też w przypadku jednoczesnego podawania metadonu z amprenawirem należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy odstawienia opioidów, szczególnie jeśli podawany jest również rytonawir w niskiej dawce. Brak jest obecnie zaleceń dotyczących modyfikacji dawek amprenawiru podczas jednoczesnego stosowania z metadonem.

Ponieważ preparat Agenerase roztwór doustny zawiera witaminę E (46 j.m./ml), nie zaleca się dodatkowego uzupełniania witaminy E.

Preparat Agenerase roztwór doustny zawiera w 1 ml 1 mg potasu. Należy brać to pod uwagę u pacjentów z obniżoną funkcją nerek i i dietą kontrolowaną pod względem zawartości potasu.

Preparat Agenerase roztwór doustny zawiera w 1 ml 4 mg sodu. Należy brać to pod uwagę u pacjentów z obniżoną funkcją nerek i i dietą kontrolowaną pod względem zawartości sodu.

Z powodu glikolu propylenowego zawartego w preparacie Agenerase roztwór doustny i związanego z tym potencjalnego ryzyka toksyczności, postać ta jest przeciwwskazana u dzieci w wieku poniżej czterech lat i należy ją stosować z dużą ostrożnością w niektórych grupach pacjentów. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Agenerase roztwór doustny w celu uzyskania pełnej informacji o leku.

Wysypki (reakcje skórne)

Większość pacjentów z wysypką o niewielkim lub średnim nasileniu może kontynuować przyjmowanie preparatu Agenerase. Odpowiednie preparaty przeciwhistaminowe (np. dichlorowodorek cetyryzyny) mogą zmniejszać świąd i przyspieszać ustępowanie wysypki. Podawanie preparatu Agenerase należy bezwzględnie przerwać w przypadku, gdy wraz z wysypką skórną występują objawy ogólnoustrojowe, uogólniona reakcja alergiczna lub zajęcie błon śluzowych (patrz punkt 4.8).

Hiperglikemia

Podczas stosowania leków przeciwretrowirusowych, w tym inhibitorów proteazy, obserwowano wystąpienie cukrzycy, hiperglikemii lub nasilenie istniejącej cukrzycy. W niektórych przypadkach hiperglikemia była ciężka i czasami związana z kwasicą ketonową. U wielu pacjentów z tej grupy występowały również inne choroby, a niektóre z nich wymagały leczenia preparatami, które mogą powodować rozwój cukrzycy i hiperglikemii. Stężenie glukozy we krwi należy oznaczać przed rozpoczęciem stosowania produktu Agenerase oraz regularnie w czasie leczenia.

Lipodystrofia

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia). Odległe następstwa tych zmian nie są obecnie znane. Wiedza o ich mechanizmach jest niekompletna. Związek między stłuszczeniem narządowym a inhibitorami proteazy (PI) i między nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI) a lipoatrofią jest hipotetyczny. Zwiększone ryzyko lipodystrofii jest związane z czynnikami osobniczymi, takimi jak podeszły wiek, i z czynnikami związanymi z lekami, takimi jak długość prowadzonego leczenia przeciwretrowirusowego i związanymi z nim zaburzeniami metabolicznymi. Badanie kliniczne powinno także obejmować ocenę fizykalnych objawów zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej.

Zwiększenie stężenia lipidów

Leczenie amprenawirem powodowało zwiększenie stężenia trójglicerydów i cholesterolu. Stężenie trójglicerydów i cholesterolu należy oznaczać przed rozpoczęciem stosowania produktu Agenerase oraz regularnie w czasie (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć we właściwy sposób.

Pacjenci chorzy na hemofilię

Stwierdzano zwiększoną częstość występowania krwawień, w tym spontanicznego powstawania krwiaków i wynaczynień skórnych, u pacjentów z hemofilią typu A i B, leczonych inhibitorami proteazy. Niektórym pacjentom podawany był dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie przypadków leczenie inhibitorami proteazy można było kontynuować lub wznowić po przerwanej terapii. Chociaż nie został poznany mechanizm działania, to ustalono związek przyczynowy z prowadzonym leczeniem. Pacjentów chorych na hemofilię należy poinformować o możliwości nasilenia krwawień.

Zespół reaktywacji immunologicznej:

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis carinii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się o poradę lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

4.5 Interakcje z innymi lekami oraz inne rodzaje interakcji

Amprenawir jest głównie metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP3A4. Dlatego też leki, które są metabolizowane w ten sam sposób lub modyfikują aktywność CYP3A4 mogą zmieniać farmakokinetykę amprenawiru. Podobnie amprenawir może wpływać na farmakokinetykę innych leków, metabolizowanych w tym samym szlaku metabolicznym.

Połączenia przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Substraty CYP3A4 z wąskim oknem terapeutycznym

Agenerase nie należy stosować jednocześnie z preparatami leczniczymi o wąskim oknie terapeutycznym zawierającymi substancje będące substratami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Jednoczesne podawanie tych preparatów może prowadzić do kompetycyjnego hamowania metabolizmu tych substancji czynnych podnosząc ich stężenie w osoczu krwi i prowadzić do poważnych i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych, takich jak zaburzenia rytmu serca (np. amiodaron, astemizol, beprydyl, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, terfenadyna) lub obwodowego skurczu naczyń i niedokrwienia (np. ergotamina, dihydroergotamina).

Substraty CYP2D6 z wąskim oknem terapeutycznym

Agenerase z rytonawirem nie należy podawać jednocześnie z preparatami leczniczymi zawierającymi aktywne substancje, które są wysoce zależne od metabolizmu CYP2D6 i, których wzrost stężenia w osoczu jest związany z poważnymi i /lub zagrażającymi życiu działaniami niepożądanymi. Te aktywne substancje to flekainid i propafenon.

Ryfampicyna

Ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4 i wykazano, że zmniejsza AUC amprenawiru o 82%, co może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego oraz rozwoju oporności. Próba pokonania zmniejszonej ekspozycji, poprzez zwiększenie dawki innych inhibitorów proteazy stosowanych w skojarzeniu z rytonawirem, spowodowała występowanie częstych działań niepożądanych ze strony wątroby. Jednoczesne stosowanie ryfampicyny z preparatem Agenerase, podawanym razem z małą dawką rytonawiru, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)

Stężenie amprenawiru w surowicy może zostać zmniejszone przy jednoczesnym podawaniu preparatów zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*). Spowodowane jest to pobudzeniem metabolizmu enzymatycznego przez ziele dziurawca. Dlatego też nie powinno się łączyć preparatu Agenerase z preparatami zawierającymi ziele dziurawca. Jeżeli już pacjent przyjmuje preparaty zawierające ziele dziurawca; jeżeli to możliwe należy skontrolować stężenie amprenawiru i poziom wirerii i zaprzestać przyjmowania ziele dziurawca. Poziom amprenawiru może wzrosnąć po zaprzestaniu przyjmowania preparatów zawierających ziele dziurawca. Może zająć konieczność skorygowania dawki amprenawiru. Indukujący efekt może się utrzymywać co najmniej 2 tygodnie po zaprzestaniu leczenia ziołem dziurawca.

Inne połączenia

Omówione poniżej dane dotyczące interakcji uzyskano w badaniach prowadzonych u osób dorosłych.

Leki przeciwretrowirusowe

• *Inhibitory proteazy (PI)*

Indynawir: Wartości AUC, C_{min} i C_{max} indynawiru były obniżone odpowiednio o 38%, 27% i 22% podczas jednoczesnego stosowania z amprenawirem. Nie jest znane kliniczne znaczenie tych zmian. Wartości AUC, C_{min} i C_{max} amprenawiru wzrosły odpowiednio o 33%, 25% i 18%. Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania indynawiru ani amprenawiru podczas jednoczesnego stosowania tych leków.

Sakwinawir: Wartości AUC, C_{min} i C_{max} sakwinawiru podczas stosowania jednocześnie z amprenawirem były obniżone o 19% i 48% i zwiększone o 21%. Kliniczne znaczenie tych zmian nie

jest znane. Wartości AUC, C_{min} i C_{max} amprenawiru były obniżone odpowiednio o 32%, 14% i 37%. Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania sakwinawiru ani amprenawiru podczas jednoczesnego stosowania tych preparatów.

Nelfinawir: Wartości AUC, C_{min} i C_{max} nelfinawiru było podwyższone podczas jednoczesnego stosowania z amprenawirem, odpowiednio o 15%, 14% i 12%. Wartość C_{max} amprenawiru była obniżona o 14%, podczas gdy wartości AUC i C_{min} były podwyższone odpowiednio o 9% i 189%. Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania nelfinawiru ani amprenawiru podczas jednoczesnego stosowania tych preparatów (patrz także informacje na temat interakcji z efawirenzem podane poniżej).

Rytonawir: Podczas podawania dorosłym rytonawiru (100 mg dwa razy na dobę) z amprenawirem w kapsułkach (600 mg dwa razy na dobę) w porównaniu do wartości osiągniętych po podaniu kapsułek 1200 mg (dwa razy na dobę) AUC i C_{min} amprenawiru były podwyższone odpowiednio o 64% i 508% i C_{max} obniżone o 30%. W badaniach klinicznych były stosowane dawki amprenawiru 600 mg dwa razy na dobę i rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo takiego dawkowania.

Lopinawir i rytonawir (Kaletra): Podczas podawania amprenawiru (750 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z preparatem Kaletra (400 mg lopinawiru + 100 mg rytonawiru dwa razy na dobę) w badaniach otwartych z badaniem farmakokinetyki po posiłku, AUC, C_{max} i C_{min} lopinawiru były obniżone odpowiednio o 38%, 28% i 52%. W tym samym badaniu w porównaniu do standardowych dawek amprenawiru (1200 mg dwa razy na dobę), AUC, C_{max} i C_{min} amprenawiru były podwyższone odpowiednio o 72%, 12% i 483%.

Wartości C_{min} amprenawiru występujące w osoczu po podaniu amprenawiru (600mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z preparatem Kaletra (400mg lopinawiru + 100mg rytonawiru dwa razy na dobę) są w przybliżeniu 40%-50% niższe, niż gdy amprenawir (600 mg dwa razy na dobę) jest podawany w skojarzeniu z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę. Podanie dodatkowo rytonawiru w zestawie amprenawiru z preparatem Kaletra podwyższa C_{min} lopinawiru, ale nie C_{min} amprenawiru. Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania podczas jednoczesnego podawaniu amprenawiru i preparatu Kaletra, ale zaleca się ściśle monitorowanie, ponieważ nie jest znane bezpieczeństwo i skuteczność takiego połączenia.

- **Nukleozydowe analogi inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI):**

Zydowudyna: Podczas stosowania jednocześnie z amprenawirem wartości AUC i C_{max} zydowudyny zwiększały się odpowiednio o 31% i 40%. Wartości AUC i C_{max} amprenawiru nie uległy zmianie. Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania żadnego z leków w przypadku stosowania zydowudyny w skojarzeniu z amprenawirem.

Lamiwudyna: Podczas stosowania lamiwudyny jednocześnie z amprenawirem wartości AUC i C_{max} żadnego z leków nie uległy zmianie. Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania lamiwudyny ani amprenawiru podczas jednoczesnego podawania obu leków.

Abakawir: Podczas stosowania jednocześnie z amprenawirem wartości AUC, C_{min} oraz C_{max} abakawiru nie ulegają zmianie. Wartości AUC, C_{min} i C_{max} amprenawiru zwiększyły się odpowiednio o 29%, 27% i 47%. Nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania abakawiru ani amprenawiru podczas jednoczesnego podawania obu leków.

Didanozyna: Nie zostały przeprowadzone badania farmakokinetyczne dotyczące stosowania preparatu Agenerase jednocześnie z didanozyną, jednak ze względu na zawartość składnika zubożniającego w preparacie didanozyny, zalecane jest podawanie didanozyny i preparatu Agenerase z przerwą wynoszącą co najmniej 1 godzinę (patrz: Środki zubożniające, poniżej).

- **Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI):**

Efawirenz: zaobserwowano, że efawirenz obniża wartości C_{max} , AUC, C_{min} amprenawiru u dorosłych o około 40%. W przypadku stosowania amprenawiru w terapii skojarzonej z rytonawirem, działanie efawirenu jest wyrównane przez farmakokinetyczny efekt wzmocnienia rytonawiru. Dlatego też w przypadku stosowania efawirenu w terapii skojarzonej z amprenawirem (600 mg dwa razy na dobę) i rytonawirem (100 lub 200 mg dwa razy na dobę), nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania żadnego z leków.

Jeżeli efawirenz jest podawany w terapii skojarzonej z amprenawirem i nelfinawirem, nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania żadnego z leków.

Stosowanie skojarzone efawirenu z amprenawirem i sakwinawirem nie jest zalecane ze względu na obniżenie biodostępności obu inhibitorów proteazy.

Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania amprenawiru stosowanego jednocześnie z innymi inhibitorami proteazy i efawirenzem u dzieci oraz u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek. Należy unikać takiego skojarzenia u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

Newirapina: Wpływ newirapiny na inne inhibitory proteazy i ograniczone dostępne dane sugerują, że newirapina może obniżać stężenie amprenawiru w surowicy krwi.

Delawirdyna: podczas podawania z amprenawirem AUC, C_{max} i C_{min} delawirdyny obniżało się odpowiednio o 61%, 47% i 88%. AUC, C_{max} i C_{min} amprenawiru wzrastało odpowiednio o 130%, 40% i 125%.

Nie jest ustalone dawkowanie podczas jednoczesnego podawania amprenawiru i delawirdyny. W przypadku jednoczesnego podawania tych preparatów zaleca się zachowanie ostrożności, gdyż delawirdyna może być mniej skuteczna na skutek spadku stężenia i osiągnięcia subterapeutycznych stężeń w surowicy.

Antybiotyki i leki przeciwgrzybicze

Ryfabutyna: stosowanie amprenawiru jednocześnie z ryfabutyną powoduje wzrost wartości AUC ryfabutyny o 193% oraz nasilenie działań niepożądanych ryfabutyny. Zwiększenie stężenia ryfabutyny w osoczu jest prawdopodobnie wynikiem hamowania przez amprenawir metabolizmu ryfabutyny przebiegającego za pośrednictwem CYP3A4. Jeśli zachodzi konieczność stosowania ryfabutyny z preparatem Agenerase w terapii skojarzonej, zaleca się redukcję co najmniej o połowę zalecanej dawki ryfabutyny, pomimo braku danych klinicznych.

Klarytromycyna: podczas stosowania klarytromycyny jednocześnie z amprenawirem, wartości AUC i C_{min} klarytromycyny nie ulegają zmianie, a C_{max} obniża się o 10%. Wartości AUC, C_{min} i C_{max} amprenawiru wzrastają odpowiednio o 18%, 39% i 15%. Nie zaleca się zmiany dawkowania żadnego z preparatów w przypadku stosowania klarytromycyny jednocześnie z amprenawirem.

Erytromycyna: nie zostały przeprowadzone badania farmakokinetyki dotyczące stosowania preparatu Agenerase jednocześnie z erytromycyną, tym niemniej stężenia obu leków w osoczu mogą się zwiększyć w przypadku ich jednoczesnego stosowania.

Ketokonazol, itraconazol: wartości AUC i C_{max} ketokonazolu były zwiększone odpowiednio o 44% i 19% w przypadku stosowania jednocześnie z samym amprenawirem. Wartość AUC amprenawiru wzrastała o 31%, jego C_{max} obniżała się o 16%. Oczekuje się, że zmiany stężeń itraconazolu będą ulegały zwiększeniu w taki sam sposób jak ketokonazolu. Nie zaleca się zmiany dawkowania żadnego z preparatów w przypadku stosowania ketokonazolu lub itraconazolu jednocześnie z amprenawirem.

Inne możliwe interakcje

Inne leki wymienione poniżej, w tym przykładowe substraty, inhibitory i induktory CYP3A4, mogą wchodzić w interakcje podczas stosowania jednocześnie z preparatem Agenerase. Nie było badane

i nie jest znane kliniczne znaczenie tych możliwych interakcji. Dlatego pacjentów należy obserwować w celu wykrycia objawów toksyczności związanych z tymi lekami podczas podawania jednocześnie z preparatem Agenerase.

Alkohol i środki hamujące metabolizm alkoholu: preparat Agenerase w postaci roztworu doustnego zawiera glikol propylenowy (550 mg/ml), który jest metabolizowany głównie przez enzym dehydrogenazę alkoholową. Dlatego też, podawanie amprenawiru razem z disulfiramiem lub innymi produktami leczniczymi hamującymi metabolizm alkoholu (np. metronidazolem) lub preparatami zawierającymi alkohol (np. rytonawirem w postaci roztworu doustnego) lub glikol propylenowy, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Środki zobojętniające: Na podstawie wyników badań innych inhibitorów proteazy, zaleca się unikania stosowania środków zobojętniających w tym samym czasie, co preparat Agenerase, ze względu na możliwość pogorszenia jego wchłaniania. Zaleca się podawanie leków zobojętniających i preparatu Agenerase z przerwą przynajmniej jednej godziny.

Aktywne substancje przeciwdrgawkowe: Stosowanie łącznie z amprenawirem aktywnych substancji przeciwdrgawkowych znanych jako induktory enzymatyczne (fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) może prowadzić do obniżenia stężenia amprenawiru w osoczu krwi. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu takich połączeń i zaleca się kontrolowanie stężeń terapeutycznych (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące kanał wapniowy: Amprenawir może powodować podwyższenie w surowicy krwi stężenia blokerów kanału wapnia takich jak amlodypina, diltiazem, felodypina, isradypina, nikardypina, nifedypina i nimodypina, co może nasilać działanie i toksyczność tych leków.

Leki stosowane w zaburzeniach erekcji: Na podstawie danych uzyskanych w badaniach innych inhibitorów proteazy, należy zachować ostrożność podczas stosowania inhibitorów PDE5 (np. sildenafil i wardenafil) u pacjentów otrzymujących preparat Agenerase. Jednoczesne stosowanie obu preparatów może podwyższyć znacznie stężenie inhibitorów PDE5 w osoczu, powodując wystąpienie działań niepożądanych w tym hypotensji, zaburzeń widzenia i priapizm (patrz punkt 4.4).

Propionian flutykazonu (interakcja z rytonawirem): W badaniu klinicznym, w którym zdrowym osobom podawano przez siedem dni rytonawir w kapsułkach po 100 mg dwa razy na dobę, łącznie z 50 µg propionianu flutykazonu podawanym donosowo (4 razy na dobę), stężenia propionianu flutykazonu w surowicy uległy istotnemu zwiększeniu, a stężenia endogenego kortyzolu zmniejszyły się o około 86% (90% przedział ufności, 82-89%). Bardziej nasilonych działań można oczekiwać kiedy propionian flutykazonu stosowany jest w postaci wziewnej. Zgłaszano występowanie ogólnego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowanie czynności kory nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir jednocześnie z propionianem flutykazonu podawanym donosowo lub wziewnie; takie działanie może występować również w przypadku innych kortykosteroidów metabolizowanych przy udziale P450 3A, np. budezonidu. Dlatego też, nie zaleca się łącznego podawania Agenerase z rytonawirem i tych glikokortykosteroidów, o ile spodziewane korzyści leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka ogólnego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów i dokładnie monitorować leczenie pod kątem ich działań miejscowych i ogólnych, lub zmienić glikokortykosteroid na taki, który nie jest substratem CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, w przypadku odstawiania glikokortykosteroidów może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres czasu. Wpływ wysokiej ogólnej ekspozycji flutykazonu na stężenia rytonawiru w surowicy nie jest jeszcze znany.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA: Podczas jednoczesnego zastosowania z preparatem Agenerase inhibitorów reduktazy HMG-CoA, mających metabolizm wysoce zależny od enzymu CYP3A4 takich jak lowastatyna i symwastatyna, oczekuje się znacznego wzrostu stężenia tych leków w osoczu krwi. Ponieważ wzrost stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA może powodować miopatię, w tym rhabdomiolizę, nie jest zalecane jednoczesne stosowanie tych leków z preparatem Agenerase. Atorwastatyna jest mniej zależna od metabolizmu z udziałem enzymu CYP3A4. Podczas stosowania z preparatem Agenerase, należy podawać najmniejsze możliwe dawki atorwastatyny. Metabolizm

prawastatyny i fluwastatyny nie zależy od CYP3A4 i nie oczekuje się wystąpienia interakcji z inhibitorami proteazy. Jeżeli jest zalecane leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, należy rozważyć zastosowanie prawastatyny lub fluwastatyny.

Leki immunosupresyjne: Zaleca się częste kontrolowanie stężeń terapeutycznych terapeutycznych leków immunosupresyjnych do czasu ustabilizowania się stężeń w osoczu krwi cyklosporyny, rapamycyny, i takrolimuśu gdyż mogą one wzrastać przy jednoczesnym podawaniu z amprenawrem (patrz punkt 4.4).

Midazolam: Midazolam jest w dużym stopniu metabolizowany przez izoenzym CYP3A4. Skojarzone podawanie midazolamu z preparatem Agenerase, z rytonawirem lub bez, może powodować bardzo duże zwiększenie stężenia tej pochodnej benzodiazepiny. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji podczas skojarzonego podawania preparatu Agenerase z benzodiazepinami. Na podstawie danych dotyczących innych inhibitorów CYP3A4 spodziewane stężenia midazolamu w osoczu są znacząco większe, gdy midazolam jest podawany doustnie. Dlatego też nie należy podawać preparatu Agenerase w skojarzeniu z podawanym doustnie midazolamem (patrz punkt 4.3) oraz należy zachować ostrożność podając preparat Agenerase w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo. Dane uzyskane podczas skojarzonego podawania midazolamu z innymi inhibitorami proteaz sugerują możliwość 3-4 krotnego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu. Jeśli preparat Agenerase stosowany jest w skojarzeniu z podawanym pozajelitowo midazolamem, powinno się to odbywać na oddziale intensywnej opieki medycznej lub w miejscu, gdzie możliwe jest ścisłe monitorowanie kliniczne i zastosowanie odpowiedniego postępowania medycznego w przypadku depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie w przypadku, gdy podawana jest więcej niż jedna dawka midazolamu.

Metadon i pochodne opioidów: Jednoczesne podawanie metadonu z amprenawirem powoduje obniżenie C_{max} i AUC aktywnego enancjomeru metadonu (R-enancjomer) odpowiednio o 25% i 13%, podczas gdy C_{max} , AUC i C_{min} nieaktywnego enancjomeru metadonu (S-enancjomer) ulega obniżeniu odpowiednio o 48%, 40% i 23%. W przypadku podawania metadonu jednocześnie z amprenawirem, należy obserwować, czy u pacjentów nie wystąpią objawy odstawienia opioidów, szczególnie jeśli podawany jest również rytonawir w małej dawce.

W porównaniu z niedobieraną historyczną grupą kontrolną jednoczesne podawanie amprenawiru i metadonu powoduje obniżenie w surowicy AUC, C_{max} i C_{min} amprenawiru odpowiednio o 30%, 27% i 25%. Nie można obecnie sformułować zaleceń dotyczących dostosowywania dawek amprenawiru podczas jednoczesnego stosowania z metadonem z powodu małej wiarygodności niedobieranej historycznej grupy kontrolnej.

Doustne leki przeciwzakrzepowe: Zaleca się ścisłe kontrolowanie międzynarodowego wskaźnika Znormalizowanego (INR) w przypadku podawania Agenerase z warfaryną lub innymi antykoagulantami, gdyż możliwe jest nasilanie bądź osłabianie ich efekty przeciwkrzepliowego (patrz punkt 4.4).

Steroidy: Estrogeny i progestageny mogą wchodzić w interakcje z amprenawirem. Brak jednak wystarczających danych do określenia rodzaju tych interakcji.

Jednoczesne podawanie 0,035 mg etynyloestradiolu i 1,0 mg noretyndronu powoduje obniżenie AUC i C_{min} amprenawiru odpowiednio o 22% i 20%, C_{max} pozostaje niezmiennione. C_{min} etynyloestradiolu podwyższyło się o 32%, podczas gdy AUC i C_{min} noretyndronu podwyższyły się odpowiednio o 18% i 45%. Kobietom w okresie rozrodczym zaleca się stosowanie innych metod antykoncepcyjnych.

Trójęykliczne leki antydepresyjne: Zaleca się uważne monitorowanie efektów leczniczych i działań niepożądanych przy jednoczesnym stosowaniu trójęyklicznych leków antydepresyjnych (np. dezypraminy i nortryptyliny) z preparatem Agenerase (patrz punkt 4.4).

Paroksetyna: Stężenia paroksetyny w surowicy mogą się znacznie zmniejszać podczas jej jednoczesnego podawania z amprenawirem i rytonawirem. Mechanizm tej interakcji pozostaje nieznany. Opierając się na wcześniejszym porównaniu, parametry farmakokinetyczne

amprenawiru nie były zmienione przez paroksetynę. Dlatego też, jeśli paroksetyna jest podawana jednocześnie z preparatem Agenerase i z rytonawirem, zalecanym sposobem postępowania jest dostosowanie dawki paroksetyny na podstawie oceny reakcji klinicznej na lek przeciwdepresyjny. Ponadto należy obserwować reakcję na lek przeciwdepresyjny u pacjentów leczonych ustaloną dawką paroksetyny, którzy rozpoczynają leczenie preparatem Agenerase i rytonawirem.

Inne substancje: Stężenia w osoczu krwi innych substancji mogą być podwyższane przez amprenawir. Dotyczy to takich substancji, jak: kłozapina, karbamazepina, cymetydyna, dapson i loratadyna. Niektóre substancje (np. lidokaina, stosowana ogólnie, i halofantryna) stosowane z Agenerase mogą powodować poważne działania niepożądane. Nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4).

4.6 Ciąża i laktacja

Okres ciąży: Brak jest wystarczających danych na temat stosowania amprenawiru u kobiet w ciąży. U zwierząt wykazano wpływ toksyczny amprenawiru na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko tych działań u ludzi nie jest znane. Preparatu Agenerase w postaci roztworu doustnego nie należy stosować w okresie ciąży ze względu na potencjalne ryzyko toksyczności dla płodu, związane z zawartością glikolu propylenowego (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).

Laktacja: w mleku szczurów wykryto pochodne amprenawiru, nie wiadomo jednak, czy amprenawir jest wydzielany z mlekiem u ludzi. Badania dotyczące reprodukcji, przeprowadzone u ciężarnych samic szczurów poddawanych działaniu leku od czasu implantacji zarodka aż po okres laktacji, wykazały obniżenie przyrostu masy ciała u potomstwa w okresie karmienia. Ekspozycja ogólnoustrojowa na amprenawir, która wiązała się ze zmniejszeniem przyrostu masy ciała u potomstwa szczurów karmionych mlekiem, była podobna do ekspozycji u ludzi otrzymujących lek w zalecanych dawkach. Podawanie amprenawiru samicom nie zaburzało późniejszego rozwoju potomstwa, w tym jego płodności i zdolności reprodukcyjnych.

Dlatego też zalecane jest, aby matki leczone preparatem Agenerase nie karmiły dzieci piersią. Dodatkowo zaleca się, aby matki zakażone HIV bezwzględnie nie karmiły piersią dzieci w celu uniknięcia przeniesienia HIV.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań na temat wpływu preparatu Agenerase na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania preparatu Agenerase badano u osób dorosłych oraz u dzieci w wieku co najmniej 4 lat w kontrolowanych badaniach klinicznych, w skojarzeniu z różnymi innymi preparatami przeciwwirusowymi. Za zdarzenia niepożądane uznawane za związane ze stosowaniem preparatu Agenerase uważa się objawy żołądkowo-jelitowe, wysypki oraz zaburzenia czucia (parestezje) w okolicy ust. Większość objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Agenerase miała nasilenie lekkie lub umiarkowane; występowały one na początku stosowania i rzadko ograniczały możliwość leczenia. W większości przypadków nie wiadomo, czy objawy te spowodowane są samym preparatem Agenerase, innymi lekami stosowanymi podczas leczenia HIV, czy też rozwojem samego procesu chorobowego.

U dzieci istota profilu bezpieczeństwa jest podobna do obserwowanej u dorosłych.

Objawy niepożądane zebrano poniżej według klasyfikacji układów narządowych MedDRA i częstości występowania. Zastosowane kategorie częstości:

Bardzo często	≥ 1 na 10
Często	≥ 1 na 100, < 1 na 10
Niezbyt często	≥ 1 na 1000, < 1 na 100
Rzadko	≥ 1 na 10 000, < 1 na 1000

Kategorie częstości zdarzeń wymienionych poniżej bazują na danych z badań klinicznych i danych zebranych z rynku.

Większość poniższych zdarzeń niepożądanych pochodzi z dwu badań klinicznych (PROAB3001, PROAB3006) obejmujących pacjentów nie leczonych PI, otrzymujących preparat Agenerase w dawce 1200 mg dwa razy na dobę. Zdarzenia (stopień 2-4) zgłoszone przez badaczy jako związane z lekiem badanym i występujące u pacjentów z częstością $>1\%$ zostały uwzględnione, podobnie jak stopień 3-4 wyłonięnych nieprawidłowości laboratoryjnych. Należy zwrócić uwagę, że podstawowa częstość zdarzeń w grupie porównawczej nie została tutaj uwzględniona.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania :

Bardzo często:	hipercholesterolemia
Często:	Podwyższenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie aktywności amylazy, nieprawidłowe rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, brak łaknienia.
Niezbyt często:	Hiperglikemia.

Podwyższenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie aktywności amylazy i hiperglikemia (stopień 3-4) były zgłaszane głównie przez pacjentów z nieprawidłowymi wartościami początkowymi.

Podwyższenie stężenia cholesterolu miało stopień nasilenia 3-4.

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe u pacjentów zakażonych HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia), w tym utratą tkanki podskórnej w obwodowych częściach ciała i twarzy, zwiększeniem masy wewnątrzbrzuszej i trzewnej tkanki tłuszczowej, przerostem piersi i nagromadzeniem tłuszczu w okolicy karku („bawoli kark”).

U pacjentów przyjmujących amprenawir w badaniu PROAB3001 sporadycznie występowały objawy nieprawidłowego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Odnotowano pojedynczy przypadek („bawoli kark”) wśród 113 ($<1\%$) pacjentów nie leczonych uprzednio preparatami przeciwtretowirusowymi, przyjmujących amprenawir w skojarzeniu z lamiwudyną (zydowudyną) przez okres średnio 36 tygodni. W badaniu PROAB3006 odnotowano siedem przypadków (3%) nieprawidłowego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, wśród 245 pacjentów leczonych uprzednio NRTI, otrzymujących amprenawir oraz 27 przypadków (11%) wśród 241 pacjentów przyjmujących indynawir, w skojarzeniu z różnymi NRTI, przez okres średnio 56 tygodni ($p<0,001$).

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe jest związane z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, insulinooporność, hiperglikemia i nadmiar mleczanów (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia psychiczne

Często:	Zaburzenia nastroju, zaburzenia depresyjne
---------	--

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często:	Bóle głowy
Często:	Parestezje w okolicy ust, drżenia, zaburzenia snu

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Bardzo często: Biegunka, nudności, wzdęcia, wymioty
Często: Bóle brzucha, dyskomfort brzuszny, objawy dyspeptyczne, luźne stolce

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: Wzrost aktywności aminotransferaz
Niezbyst często: Hiperbilirubinemia

Wzrost aktywności aminotransferaz i hiperbilirubinemia (stopień 3-4) notowano głównie u pacjentów z nieprawidłowymi wartościami początkowymi. Prawie wszyscy pacjenci z nieprawidłowymi wynikami badań dotyczących czynności wątroby byli dodatkowo zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B lub C.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Wysypka
Niezbyst często: Obrzęk naczynioruchowy
Rzadko: Zespół Stevensa-Johnsona

Wysypki, zazwyczaj lekkie lub umiarkowane, zmiany rumieniowate bądź plamkowo-grudkowe, ze świądem lub bez, występowały podczas drugiego tygodnia terapii i ustępowały samoistnie bez przerywania leczenia amprenawirem. Wysoką częstość występowania wysypki stwierdzano u pacjentów leczonych amprenawirem w skojarzeniu z efawirenzem. Występowały także ciężkie lub zagrażające życiu reakcje skórne u pacjentów leczonych amprenawirem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Podczas stosowania inhibitorów proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z pochodnymi nukleozydów, obserwowano wzrost aktywności CPK, bóle mięśniowe, zapalenie mięśni oraz w rzadkich przypadkach rhabdomiolizę.

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Bardzo często: Osłabienie

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne

U pacjentów leczonych uprzednio PI, otrzymujących preparat Agenerase w kapsułkach 600 mg dwa razy na dobę i małą dawkę rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę, rodzaj i częstość zdarzeń niepożądanych (stopień 2-4) i nieprawidłowych zmian laboratoryjnych (stopień 3/4) był podobny do obserwowanych podczas podawania samego preparatu Agenerase, z wyjątkiem podwyższonego poziomu trójglicerydów i wzrostu aktywności CPK, które bardzo często obserwowano u pacjentów przyjmujących preparat Agenerase i małą dawkę rytonawiru.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją nieliczne doniesienia na temat przedawkowania preparatu Agenerase. W przypadku przedawkowania leku pacjenta obserwować w celu wykrycia objawów zatrucia (patrz punkt 4.8), jeżeli jest to konieczne, należy zastosować rutynowe postępowanie objawowe. Ponieważ amprenawir w dużym stopniu wiąże się z białkami, zastosowanie hemodializy jest mało skuteczne w obniżaniu stężenia leku we krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor proteazy; kod ATC: J05A E05.

Mechanizm działania

Amprenawir jest inhibitorem kompetycyjnym proteazy HIV-1. Amprenawir łączy się z centrum aktywnym proteazy HIV-1 i w ten sposób zapobiega powstawaniu prekursorów wirusowej poliproteiny gag i gag-pol, w wyniku czego powstają niedojrzałe, niezakaźne cząstki wirusa. Przeciwwirusowe działanie *in vitro* obserwowana w przypadku fosamprenawiru jest spowodowane obecnością śladowych ilości amprenawiru.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*.

Przeciwwirusowe działanie *in vitro* amprenawiru została oceniona wobec HIV-1 IIIB w zarówno ostro jak i przewlekle zakażonych liniach komórek limfoblastycznych (MT-4, CEM-CCRF, H9) jak i w limfocytach krwi obwodowej. Stężenie amprenawiru hamujące w 50% (IC₅₀) wzrost miana wirusa wynosi od 0,012 do 0,08 µM w liniach komórek ostro zakażonych i 0,41 µM w liniach komórek przewlekle zakażonych (1 µM=0,50 µg/ml). Związek między aktywnością anti-HIV-1 *in vitro* amprenawiru i zahamowaniem replikacji HIV-1 u ludzi nie został określony.

Oporność

In vitro

Szczepy wirusa HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na amprenawir zostały wyizolowane podczas seryjnych badań pasażowych. Zmniejszona wrażliwość na amprenawir była związana z wirusem, który rozwinął mutacje I50V lub I84V lub V32I+I47V lub I54M.

In vivo

a) Pacjenci nie leczeni wcześniej inhibitorami proteazy (PI) lub u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej (ART)

(Uwaga: Ageneraza nie jest zarejestrowana do stosowania u pacjentów wcześniej nie leczonych ART lub PI)

Różne schematy były oceniane w trakcie programu badań nad amprenawirem lub fosamprenawirem z jednoczesnym zastosowaniem i bez zastosowania rytonawiru. Analiza próbek z niepowodzeń wirusologicznych podczas stosowania różnych schematów określiła cztery główne szlaki powstawania oporności: V32I + I47V, I50V, I54L/M i I84V. Dodatkowymi zaobserwowanymi mutacjami, które mogą wpływać na oporność, były: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V i I93L.

Gdy pacjenci, u których wcześniej nie stosowano terapii przeciwretrowirusowej, byli leczeni obecnie zarejestrowanymi dawkami fosamprenawiru z rytonawirem, tak jak w innych schematach leczenia inhibitorem proteazy (PI) wzmocnionym rytonawirem opisywane mutacje stwierdzano niezbyt często. U szesnastu spośród 434 pacjentów wcześniej nie leczonych ART, otrzymujących dwa razy na dobę fosamprenawir w dawce 700 mg z rytonawirem w dawce 100 mg, w badaniu ESS100732 stwierdzono

w 48. tygodniu niepowodzenie wirusologiczne; wyizolowano od nich i poddano analizie genotypowej 14 szczepów wirusa. W trzech spośród 14 izolatów występowały mutacje oporności proteazy. Jedną mutację oporności stwierdzono w każdym z tych 3 izolatów: odpowiednio K20K/R, I54I/L i I93I/L.

Analiza genotypowa izolatów od 13 z 14 leczonych dzieci z niepowodzeniem wirusologicznym, spośród włączonych do badania 59 pacjentów wcześniej nie leczonych PI, wykazała schemat oporności podobny do stwierdzonego u dorosłych.

b) Pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami proteazy (PI)

Nie są dostępne żadne dane kliniczne dotyczące zastosowania wzmocnionego amprenawiru w postaci roztworu doustnego u pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami proteazy (PI).

Amprenawir

W badaniach u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami proteazy (PI): PRO30017 (amprenawir w dawce 600 mg z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę w badaniach A i B z odpowiednio 80 i 37 pacjentami) następujące mutacje wystąpiły u pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym: 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 i I93L/M.

Fosamprenawir

W badaniach pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami proteazy (PI): APV30003 i jego kontynuacji APV30005 (fosamprenawir w dawce 700 mg z rytonawirem w dawce 100 mg dwa razy na dobę; n=107, fosamprenawir w dawce 1400 mg z rytonawirem w dawce 200 mg jeden raz na dobę; n=105) następujące mutacje wystąpiły u pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym w ciągu 96 tygodni: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V i L90M.

W przeprowadzonych u dzieci i młodzieży badaniach APV20003 i APV29005, u 67 pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami proteazy (PI) spośród 22 poddanych analizie genotypowej szczepów wirusa, wyizolowanych od pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym, zastosowano fosamprenawir z rytonawirem i u 9 z nich stwierdzono powstałe w trakcie leczenia mutacje proteazy. Profile mutacji były podobne do opisywanych u leczonych wcześniej inhibitorami proteazy (PI) dorosłych pacjentów, u których zastosowano fosamprenawir z rytonawirem.

Analizy oparte na badaniu oporności genotypowej

Systemy interpretacji genotypowej mogą być używane w celu oszacowania działania amprenawiru z rytonawirem lub fosamprenawiru z rytonawirem u osób z wyizolowanymi wirusami opornymi na PI. Aktualny (lipiec 2006) ANRS AC-11 algorytm dla fosamprenawiru z rytonawirem definiuje oporność jako obecność mutacji V32I+I47A/V, lub I50V, albo co najmniej czterech mutacji spośród: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V i L90M i jest związany ze zwiększoną opornością fenotypową na fosamprenawir z rytonawirem jak również ze zmniejszonym prawdopodobieństwem odpowiedzi wirusologicznej (oporność). Podsumowania dotyczące znaczenia poszczególnych mutacji lub wzorów mutacji podlegają zmianie w miarę uzyskiwania dodatkowych informacji i zaleca się zawsze wykorzystywać współczesne systemy interpretacyjne w celu analizowania wyników badań oporności.

Analizy oparte na fenotypowych testach oporności.

Klinicznie zwalidowane systemy interpretacji danych fenotypowych mogą być używane w połączeniu z danymi genotypowymi w celu oszacowania aktywności amprenawiru z rytonawirem lub fosamprenawiru/rytonawiru u pacjentów z wyizolowanymi wirusami opornymi na inhibitory proteazy (PI). Firmy produkujące diagnostyczne testy oporności określiły dla fosamprenawiru z rytonawirem granice wartości (ang. clinical phenotypic cut-offs), które mogą być używane do interpretacji wyników badania oporności.

Oporność krzyżowa

Wyizolowane wirusy HIV-1 ze zmniejszoną wrażliwością na amprenawir zostały wybrane podczas badań pasażowych *in vitro*. Zmniejszona wrażliwość na amprenawir była związana z wirusem, u którego wystąpiły mutacje I50V lub I84V lub V32I+I47V lub I54M. Każdy z tych czterech wzorów genetycznych ze zmniejszoną wrażliwością na amprenawir wytwarza pewną oporność krzyżową na rytonawir, ale wrażliwość na indynawir, nelfinawir i sakwinawir jest zwykle zachowana. Dostępne są obecnie dane dotyczące oporności krzyżowej między amprenawirem i innymi inhibitorami proteazy dla wszystkich 4 szlaków oporności na fosamprenawir, rozpatrywanych zarówno pojedynczo jak i w połączeniu z innymi mutacjami. Na podstawie danych dotyczących dwudziestu pięciu pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo z niepowodzeniem leczenia z zastosowaniem fosamprenawiru (z których jeden wykazywał początkowo oporność na lopinawir i sakwinawir a inny na tipranawir) powstawanie oporności związane z amprenawirem prowadzi do wytworzenia ograniczonej oporności krzyżowej na atazanawir z rytonawirem (trzy z 25 wyizolowanych wirusów), darunawir/rytonawir (4 z 25 wyizolowanych wirusów), indynawir z rytonawirem (jeden z 25 wyizolowanych wirusów), lopinawir z rytonawirem (trzy z 24 wyizolowanych wirusów), sakwinawir (trzy z 24 wyizolowanych wirusów), tipranawir z rytonawirem (cztery z 24 wyizolowanych wirusów). Odwrotnie amprenawir zachowuje aktywność przeciw wyizolowanym wirusom z opornością na inne PI i ta zachowana aktywność może zależeć od liczby i typu mutacji oporności proteazy występujących w wyizolowanych wirusach.

Liczba mutacji warunkujących wytworzenie oporności na inhibitory proteazy wzrasta znacząco w miarę kontynuowania stosowania nieskutecznych schematów terapii zawierających inhibitory proteazy. Zalecane jest wczesne przerywanie nieskutecznej terapii w celu ograniczania wytwarzania wielokrotnych mutacji, które mogą niekorzystnie wpływać na stosowany następnie ratujący schemat leczenia.

Wystąpienie krzyżowej oporności między amprenawirem i inhibitorami odwrotnej transkryptazy jest mało prawdopodobne ponieważ miejsca działania enzymów są różne.

Agenerase nie jest zalecany do stosowania w monoterapii, ze względu na szybkie powstawanie opornych szczepów wirusa.

Doświadczenia kliniczne

Dorośli pacjenci leczeni wcześniej inhibitorami proteazy (PI), preparat Agenerase w postaci kapsułek, wzmocniony

Dowody skuteczności działania preparatu Agenerase w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg, podawanym dwa razy na dobę, są oparte na wynikach randomizowanego, otwartego badania PRO30017, w którym dorośli leczeni wcześniej PI, po niepowodzeniu wirusologicznym (miano wirusa ≥ 1000 kopii/ml) otrzymywali albo preparat Agenerase (600 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z rytonawirem (100 mg dwa razy na dobę) i analogami nukleozydów (NRTI), albo standardowe leczenie (SOC, ang. standard of care) PI, głównie wzmocnione małą dawką rytonawiru (RTV).

Stu sześćdziesięciu trzech (163) pacjentów zakażonych wirusem wrażliwym na preparat Agenerase, co najmniej jeden inny lek z grupy PI i co najmniej jeden z grupy NRTI, zakwalifikowano do badania A, wydzielonego z badania PRO30017. W pierwszorzędowej analizie oceniano non-inferiority amprenawiru (APV) z rytonawirem w porównaniu z grupą otrzymującą standardowe leczenie (SOC) PI pod względem średniej zmiany ważonej czasowo w stosunku do wartości początkowych (AAUCMB) miana wirusa (RNA HIV-1) w osoczu w 16. tygodniu, używając marginesu dla non-inferiority $0,4 \log_{10}$ kopii/ml.

Wyniki w 16 tygodniu

	Amprenawir z rytonawirem (RTV) (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indynawir z RTV (29%) Lopinawir z RTV (36%) Sakwinawir z RTV(20%)	Różnica w wynikach leczenia
<i>Charakterystyka początkowa</i>			
Mediana RNA HIV-1 [log ₁₀ kopii/ml] (zakres)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Mediana CD4 [komórki/ml] (zakres)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Liczba wcześniej przyjmowanych PI [n] (%)			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥3	35 (44)	29 (35)	
Mediana liczby pierwotnych mutacji PI ¹	1,0 (zakres 0-2)	1,0 (zakres 0-2)	
Liczba wcześniej przyjmowanych NRTI [n] (%) ≥4	49 (61)	40 (48)	
<i>Efekty^a</i>			
Średnia w osoczu RNA HIV-1 AAUCMB (log ₁₀ kopii/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (–0,250; 0,335) ^c
RNA HIV-1 w osoczu poniżej 400 kopii/ml (%)	66	70	6 (–21, 9) ^c

^a Populacja ITT (narażeni): Obserwowana analiza

^b Mean stratified difference (średnia różnica warstwowa)

^c 95% przedział ufności (CI)

¹ Pierwotne mutacje według definicji IAS USA w czasie pierwszej (oryginalnej) analizy, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/E/T/S, I84V, L90M.

Preparat Agenerase, niewzmocniony u dzieci wcześniej intensywnie leczonych

Dowody skuteczności stosowania niewzmocnionego preparatu Agenerase były oparte na dwóch niekontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących 288 dzieci w wieku 2-18 lat, zakażonych HIV, spośród których 152 było wcześniej leczonych PI. Te badania oceniały roztwór doustny i kapsułki w dawkach 15 mg/kg mc. trzy razy na dobę, 20 mg/kg mc. trzy razy na dobę, 20 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 22,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę, chociaż większość otrzymywała 20 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Dzieci w wieku co najmniej 13 lat i o masie ciała co najmniej 50 kg otrzymywały preparat Agenerase w dawce 1200 mg dwa razy na dobę. Równocześnie nie podawano małych dawek rytonawiru, a większość pacjentów uprzednio leczonych PI była narażona wcześniej na co najmniej jeden (78%) lub dwa (42%) z NRTI podawanych jednocześnie z preparatem Agenerase. W tygodniu 48. około 25% spośród uczestniczących w badaniu pacjentów miało RNA HIV-1 w osoczu <10 000 kopii/ml, a 9% <400 kopii/ml a średnia zmiana liczby komórek CD4+ w stosunku do wartości początkowych wynosiła 26 komórek/mm³ (n=74).

Na podstawie tych danych należy starannie rozważyć spodziewane korzyści z zastosowania niewzmocnionego preparatu Agenerase podczas optymalizacji leczenia dzieci wcześniej leczonych PI.

Nie ma danych dotyczących skuteczności wzmocnionego preparatu Agenerase u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Po podaniu doustnym amprenawir jest dobrze i szybko wchłaniany. Nie jest znana bezwzględna biodostępność amprenawiru z powodu braku zaakceptowanej postaci doustnej do stosowania u ludzi. Około 90% amprenawiru znakowanego radioaktywnie znajdowano w moczu i w kale, głównie w postaci metabolitów amprenawiru. Po podaniu doustnym średni czas (t_{max}) do uzyskania maksymalnego stężenia w surowicy (C_{max}) wynosi od 1 do 2 h dla kapsułek i od 0,5 do 1 h dla roztworu doustnego. Ponowny szczyt stężenia jest obserwowany po 10 do 12 h i może być spowodowany albo wydłużonym wchłanianiem albo recyrkulacją wątrobowo-jelitową.

W zakresie dawek terapeutycznych (1200 mg dwa razy na dobę) dla amprenawiru podawanego w kapsułkach, średnie maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym ($C_{max, ss}$) wynosi 5,36 (0,92-9,81) $\mu\text{g/ml}$, a stężenie minimalne w stanie stacjonarnym ($C_{min, ss}$) wynosi 0,28 (0,12-0,51) $\mu\text{g/ml}$. Średnia wartość AUC po podawaniu dwóch dawek leku co 12 godzin wynosi 18,46 (3,02-32,95) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Wykazano biorównoważność kapsułek 50 mg i 150 mg. Roztwór doustny w równoważnych dawkach wykazuje mniejszą biodostępność w porównaniu z kapsułkami; jego wartości AUC i C_{max} są niższe odpowiednio o 14% i 19% (patrz punkt 4.2).

Podawanie amprenawiru z posiłkami zmniejsza wartość AUC o 25%, nie ma natomiast wpływu na stężenie amprenawiru po 12 godzinach od podania (C_{12}). Pomimo, że przyjmowanie preparatu z posiłkami wpływa na stopień i szybkość wchłaniania, nie ma ono wpływu na minimalne stężenie leku w stanie stacjonarnym ($C_{min, ss}$).

Dystrybucja: Rzeczywista objętość dystrybucji amprenawiru wynosi około 430 litrów (6 l/kg przy masie ciała 70 kg), co sugeruje dużą objętość dystrybucji ze swobodnym przenikaniem amprenawiru do tkanek poza krążeniem ogólnoustrojowym. Stężenie amprenawiru w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi mniej niż 1% stężenia w osoczu krwi.

W badaniach *in vitro* amprenawir w około 90% wiąże się z białkami. Jest wiązany głównie z -kwaśną glikoproteiną alfa-1 (AAG), ale także z albuminą. Stężenia AAG w trakcie leczenia przeciwtretowirusowego ulegają obniżeniu. Zmiana ta zmniejsza całkowite stężenie leku w osoczu, jednak ilość wolnego amprenawiru, który stanowi frakcję aktywną, prawdopodobnie nie ulega zmianie. Podczas gdy stężenia całkowitej wolnej substancji czynnej pozostają stałe, procentowy udział wolnej substancji czynnej waha się zgodnie z całkowitym stężeniem substancji czynnej w stanie stacjonarnym od $C_{max, ss}$ do $C_{min, ss}$ pomiędzy kolejnymi dawkami. Prowadzi to do wahań rzeczywistej objętości dystrybucji całej substancji czynnej, ale objętość dystrybucji wolnej substancji czynnej nie ulega zmianie.

Ogólnie nie obserwuje się klinicznie istotnych interakcji na poziomie wypierania z połączeń białkowych leków wiążących się głównie z AAG. Dlatego też wystąpienie interakcji z amprenawirem w wyniku wypierania z połączeń białkowych jest bardzo mało prawdopodobne.

Metabolizm: Amprenawir jest metabolizowany głównie w wątrobie, a mniej niż 3% dawki jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Główną drogą metabolizmu leku u ludzi zachodzi z udziałem enzymu CYP3A4 cytochromu P450. Amprenawir jest substratem i inhibitorem CYP3A4. Dlatego też leki, które są induktorami, inhibitorami lub substratami CYP3A4 należy stosować z ostrożnością, jeśli jednocześnie podaje się preparat Agenerase (patrz punkt 4.3, 4.4 i 4.5).

Eliminacja: Okres półtrwania amprenawiru w osoczu wynosi od 7,1 do 10,6 godziny po wielokrotnym podaniu doustnym amprenawiru (1200 mg dwa razy na dobę) nie obserwowano znaczącej kumulacji substancji aktywnej. Główną drogą wydalania amprenawiru jest metabolizm wątrobowy, a mniej niż 3% wydalone jest w postaci niezmienionej z moczem. Amprenawir w postaci niezmienionej i jego metabolity wydalone z moczem stanowią około 14% przyjmowanej dawki amprenawiru, a około 75% jest wydalone z kałem.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci: Parametry farmakokinetyczne amprenawiru u dzieci (w wieku od 4 lat i powyżej) są podobne do parametrów u dorosłych. Podawanie preparatu Agenerase w kapsułkach w dawkach 20 mg/kg mc dwa razy na dobę i 15 mg/kg mc trzy razy na dobę u dzieci zapewniają uzyskiwanie podobnej ekspozycji dobowej na amprenawir jak uzyskiwana u dorosłych podczas podawania preparatu w dawce 1200 mg dwa razy na dobę. Amprenawir w postaci roztworu doustnego ma o 14% mniejszą biodostępność niż amprenawir w postaci kapsułek; dlatego też preparaty Agenerase w postaci kapsułek i w postaci roztworu doustnego nie mogą być stosowane zamiennie - miligram na miligram preparatu.

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie zostały przeprowadzone badania farmakokinetyki amprenawiru u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Zaburzona czynność nerek: Nie przeprowadzono specjalnych badań u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Mniej niż 3% dawki terapeutycznej amprenawiru jest wydalone w postaci nie zmienionej z moczem. Wpływ zaburzonej czynności nerek na wydalenie amprenawiru powinien być w związku z tym minimalny, dlatego też nie ma konieczności modyfikowania dawki amprenawiru u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Zaburzona czynność wątroby: Właściwości farmakokinetyczne amprenawiru są znacznie zmienione u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Wartości AUC wzrastają prawie trzykrotnie u pacjentów z umiarkowanym i czterokrotnie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Klirens również ulega obniżeniu odpowiednio do wartości AUC. Preparatu Agenerase roztwór doustny nie należy stosować u pacjentów z zaburzoną czynnością lub niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Długotrwałe badania rakotwórczości amprenawiru u szczurów i myszy wykazały występowanie łagodnych gruczolaków wątroby u samców przy ekspozycji 2-krotnie (myszy) lub 3,8-krotnie (szczury) większej niż występująca po dawce amprenawiru 1200 mg 2 razy na dobę stosowanej u ludzi. U samców myszy zmienione ogniska nowotworu wątroby obserwowano po dawkach po których ekspozycja przekraczała 2-krotnie ekspozycję występującą po dawkach terapeutycznych u ludzi.

Zwiększona częstość występowania nowotworów wątroby była obserwowana w grupie wszystkich samców myszy otrzymujących amprenawir. Jednakże wzrost ten nie wykazywał istotnych statystycznie różnic w porównaniu z grupą kontrolną samców myszy w odpowiednich testach. Mechanizm powstawania nowotworów i gruczolaków wątroby stwierdzony w tych badaniach nie został wyjaśniony i znaczenie dla ludzi tych obserwacji nie jest znane. Ponadto jest za mało danych z badań ekspozycji u ludzi, zarówno z badań klinicznych jak i po wprowadzeniu leku na rynek, żeby sugerować, że te wyniki mają kliniczne znaczenie.

Amprenawir nie wykazywał działań mutagennych ani toksycznych w testach *in vitro* i *in vivo*; w tym testach odwrotnych mutacji bakteryjnych (Ames), testach chłoniaka mysiego, testach mikrojądrowych, testach wywoływania aberracji chromosomowych w ludzkich limfocytach krwi obwodowej.

W badaniach toksykologicznych przeprowadzonych na dojrzałych zwierzętach, klinicznie istotne działania amprenawiru były ograniczone głównie do zaburzeń czynności wątroby i układu pokarmowego. Toksyczne działanie na wątrobę objawiało się zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych, wzrostem masy wątroby i zmianami mikroskopowymi obejmującymi martwicę hepatocytów. Te działania toksyczne mogą być monitorowane i wykrywane w praktyce klinicznej poprzez pomiar aktywności AlAT, AspAT i fosfatazy alkalicznej. Jednak zarówno podczas stosowania preparatu Agenerase jak i po zakończonej terapii nie obserwowano znaczących klinicznie działań toksycznych na wątrobę.

Amprenawir nie wpływał na płodność. W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach nie stwierdzano toksyczności miejscowej ani działania uwrażliwiającego, odnotowano jednak niewielkie działanie drażniące na spojówki u królików.

Badania toksyczności u młodych zwierząt od czwartego dnia życia wykazały dużą śmiertelność zarówno w grupie kontrolnej jak i otrzymującej amprenawir. Badania te wykazały, że młode zwierzęta są pozbawione w pełni rozwiniętych szlaków metabolicznych umożliwiających metabolizowanie i wydalanie amprenawiru lub niektórych substancji pomocniczych (np. glikolu propylenowego, PEG 400). Nie można jednak wykluczyć wystąpienia reakcji anafilaktycznej związanej z PEG 400. Dotychczas nie określono w badaniach klinicznych bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amprenawiru u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

U ciężarnych samic królików i szczurów nie wykazano zasadniczego wpływu amprenawiru na rozwój zarodków i płodów. Przy ogólnoustrojowej ekspozycji na amprenawir w surowicy znacznie niższej (u królików) i nieznacznie wyższej (u szczurów) w porównaniu do spodziewanej ekspozycji u ludzi stosujących dawki terapeutyczne, odnotowano pewną liczbę niewielkich zmian, w tym wydłużenie grasicy i niewielkie zmiany układu szkieletowego, wskazujące na opóźnienie rozwoju. U obu gatunków stwierdzono zależne od dawki leku zwiększenie masy łożyska, co może wskazywać na wpływ amprenawiru na czynność łożyska. Dlatego też zaleca się, aby kobiety w okresie rozrodczym przyjmujące preparat Agenerase stosowały skuteczne metody antykoncepcji (np. metody barierowe).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy, makrogol 400 (PEG 400), ester α - tokoferolu z bursztynianem polietylenoglikolu 1000, acesulfam potasowy, sacharyna sodowa, chlorek sodu, sztuczny aromat winogronowej gumy do żucia, naturalny aromat miętowy, mentol, kwas cytrynowy bezwodny, cytrynian sodu dwuwodny, woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Wyrzucić roztwór doustny 15 dni po pierwszym otwarciu butelki.

6.5 Rodzaj i zawartość pojemnika

Butelka z białego polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) zawierająca 240 ml roztworu doustnego. Do opakowania jest dołączona miarka dozująca o pojemności 20 ml.

6.6 Specjalne ostrzeżenia dotyczące usuwania pozostałości leku

Jakakolwiek pozostałość nieużytego preparatu powinna być zniszczona zgodnie z lokalnymi zasadami postępowania w takich przypadkach.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/00/148/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 20 października 2000
Data ostatniego przedłużenia: 17 listopada 2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Kapsułki miękkie:

- Glaxo Operations UK Limited, występujący na rynku pod nazwą Glaxo Wellcome Operations, Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Wielka Brytania
Licencja na wytwarzanie wydana 30 czerwca 1995 przez Agencję Kontroli Leków, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, Wielka Brytania

Roztwór doustny:

- GlaxoWellcome GmbH & Co. KG
Industriestrasse 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta produktu leczniczego musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

- Produkt leczniczy wydawany na podstawie recepty.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO UŻYWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

Podmiot odpowiedzialny posiadający niniejsze Pozwolenie zostaje zobowiązany do składania PSUR raz na rok.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM
ETYKIETA NA BUTELKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Agenerase 50 mg kapsułki elastyczne
Amprenawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 50 mg amprenawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera glicerol, sorbitol E420 i glikol propylenowy.
Dalsze informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

480 kapsułek elastycznych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Szczelnie zamykać pojemnik z lekiem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Niezużyty produkt leczniczy lub jego pozostałości należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/00/148/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM
ETYKIETA NA BUTELKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Agenerase 150 mg kapsułki elastyczne
Amprenawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 150 mg amprenawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera glicerol, sorbitol E420 i glikol propylenowy.
Dalsze informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

240 kapsułek elastycznych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Szczelnie zamykać pojemnik z lekiem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Niezużyty produkt leczniczy lub jego pozostałości należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/00/148/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM
TEKTUROWE PUDEŁKO**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Agenerase kapsułki elastyczne 150 mg
Amprenawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda kapsułka zawiera 150 mg amprenawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera glicerol, sorbitol E420 i glikol propylenowy.
Dalsze informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość opakowania: dwie butelki zawierające po 240 kapsulek elastycznych.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Szczelnie zamykać pojemnik z lekiem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Niezużyty produkt leczniczy lub jego pozostałości należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/00/148/003

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM
TEKTUROWE PUDEŁKO**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Agenerase 15 mg/ml roztwór doustny
Amprenawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

amprenawir 15 mg/ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera glikol propylenowy, sól i potas.
Dalsze informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość butelki: 240 ml roztworu doustnego zawierającego 15 mg/ml amprenawiru
Do opakowania dołączona jest miarka o pojemności 20 ml.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Wyrzucić roztwór doustny 15 dni po pierwszym otwarciu butelki.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Niezużyty produkt leczniczy lub jego pozostałości należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/00/148/004

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM
ETYKIETA NA BUTELKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Agenerase 15 mg/ml roztwór doustny
Amprenawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

amprenawir 15 mg/ml

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera glikol propylenowy, sól i potas.
Dalsze informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawartość butelki: 240 ml roztworu doustnego zawierającego 15 mg/ml amprenawiru
Do opakowania dołączona jest miarka o pojemności 20 ml.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Wyrzucić roztwór doustny 15 dni po pierwszym otwarciu butelki.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Niezużyty produkt leczniczy lub jego pozostałości należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/00/148/004

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Agenerase 50 mg kapsułki elastyczne

Amprenawir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Agenerase i w jakim celu się go stosuje
2. Zanim zastosuje się Agenerase
3. Jak stosować Agenerase
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Agenerase
6. Inne informacje

1. CO TO JEST AGENERASE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Agenerase należy do grupy leków przeciwwirusowych zwanych inhibitorami proteazy. Leki te są stosowane do leczenia zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Agenerase jest stosowany w leczeniu dorosłych i dzieci w wieku powyżej 4 lat, zakażonych wirusem HIV-1, uprzednio leczonych inhibitorami proteazy. Agenerase jest przepisywany do skojarzonego stosowania z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Lekarz zaleca zwykle, że Agenerase kapsułki należy przyjmować z małymi dawkami rytonawiru w celu wzmocnienia skuteczności. Decyzja o zastosowaniu Agenerase będzie podjęta na podstawie badań oporności przeprowadzonych przez lekarza i historii leczenia pacjenta.

Korzyść z zastosowania amprenawiru wzmocnionego rytonawirem nie została potwierdzona u pacjentów nie leczonych dotychczas inhibitorami proteazy (PI).

2. ZANIM ZASTOSUJE SIĘ AGENERASE

Kiedy nie przyjmować leku Agenerase

Nie wolno pacjentowi przyjmować leku Agenerase, jeśli:

- jest uczulony (nadwrażliwy) na amprenawir lub na jakikolwiek inny składnik leku Agenerase.
- w przypadku ciężkiej choroby wątroby (patrz Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Agenerase)
- w przypadku gdy pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
 - astemizol lub terfenadyna (zwykle stosowane w leczeniu objawów alergii – leki te mogą być dostępne bez recepty)
 - pimozyd (stosowany w leczeniu schizofrenii)
 - cisapryd (stosowany w pewnych schorzeniach żołądkowych)
 - pochodne ergotaminy (stosowane w leczeniu bólu głowy)
 - ryfampicyna (stosowana w leczeniu gruźlicy)
 - amidaron, chinidyna (stosowane w leczeniu niemierności serca)
 - flekainid i propafenon (leki nasercowe)
 - triazolam i podawany doustnie midazolam, stosowany w celu ułatwienia zasypiania i (lub) w stanach lękowych
 - beprydyl (stosowany w leczeniu nadciśnienia)
- w przypadku przyjmowania preparatów zawierających dziurawiec (*Hypericum perforatum*), ponieważ może to zahamować właściwe działanie leku Agenerase (patrz Stosowanie leku Agenerase z innymi lekami).

Pacjent powinien poinformować lekarza o wymienionych warunkach lub przyjmowaniu wyżej wymienionych leków.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Agenerase

Agenerase należy przyjmować codziennie. Lek pomaga utrzymać pod kontrolą stan pacjenta, ale nie powoduje wyleczenia z zakażenia HIV. W dalszym ciągu mogą rozwijać się inne zakażenia i inne choroby związane z zakażeniem HIV. Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym. Nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniego kontaktu z lekarzem.

Jeżeli lekarz zalecił przyjmowanie kapsułek Agenerase z małymi dawkami rytonawiru, stosowanego w celu wzmocnienia aktywności Agenerase, należy uważnie przeczytać Ulotkę dla pacjenta dotyczącą rytonawiru przed rozpoczęciem leczenia.

W chwili obecnej nie są dostępne wystarczające informacje, aby zalecić stosowanie leku Agenerase u dzieci w wieku poniżej 4 lat. Również niewystarczające są informacje do zalecenia stosowania kapsułek Agenerase wzmocnionych rytonawirem u dzieci w wieku od 4 do 12 lat lub u innych pacjentów ważących poniżej 50 kg.

Agenerase może oddziaływać z innymi przyjmowanymi lekami, ważne jest więc przeczytanie następnego punktu Stosowanie leku Agenerase z innymi lekami przed rozpoczęciem przyjmowania leku Agenerase.

Pacjent powinien poinformować lekarza o wszelkich stanach chorobowych, występujących u niego obecnie lub w przeszłości.

- W przypadku przebytej choroby wątroby należy skonsultować się z lekarzem. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B i C, leczonych lekami przeciwwirusowymi, jest zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu objawów niepożądanych i mogą być konieczne badania krwi w celu skontrolowania czynności wątroby.
- Stosowanie leku Agenerase razem z rytonawirem nie było badane u pacjentów z chorobami wątroby. W przypadku ciężkiej choroby wątroby nie wolno stosować razem tych leków.
- Kapsułki Agenerase (bez wzmocnienia działaniem rytonawiru) były przedmiotem badań u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. W przypadku choroby wątroby, jeżeli lekarz zdecyduje stosowanie kapsułek Agenerase bez wzmocnienia działania (bez rytonawiru), dawka leku Agenerase może wymagać dostosowania.
- Istnieją doniesienia o zwiększonych krwawieniach u pacjentów z hemofilią przyjmujących inhibitory proteazy. Nie znana jest tego przyczyna. Do utrzymania kontroli nad krwawieniami może być konieczne dodatkowe zastosowanie czynnika VIII.
- Przemieszczenie, gromadzenie lub utrata tkanki tłuszczowej ciała mogą wystąpić u pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku zauważenia zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej ciała.
- U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- W przypadku jakichkolwiek problemów zdrowotnych należy omówić je z lekarzem.

Schorzenia kości

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Stosowanie leku Agenerase nie zmniejsza ryzyka przeniesienia wirusa HIV podczas kontaktów seksualnych i przez zakażoną krew. Właściwe środki ostrożności w tym zakresie należy nadal zachowywać.

Stosowanie leku Agenerase z innymi lekami

Przed rozpoczęciem stosowania leku Agenerase należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Jest to **bardzo ważne**, ponieważ przyjmowanie niektórych rodzajów leków w tym samym czasie co Agenerase, może powodować nasilenie lub osłabienie działania tych leków. W niektórych przypadkach może to prowadzić do poważnych problemów zdrowotnych.

Są leki, których **nie wolno** przyjmować z lekiem Agenerase (dalsze informacje patrz „Nie należy przyjmować leku Agenerase”).

Agenerase może oddziaływać z niektórymi innymi lekami. Następujące leki można stosować jednocześnie z lekiem Agenerase tylko po konsultacji z lekarzem: leki przeciwbólowe (np. lidokaina), antybiotyki (np. ryfabutyna, klarytromycyna, dapson i erytromycyna), leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol), leki przeciwmalaryczne (np. halofantryna), leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, fenytoina i fenobarbital), antagoniści kanału wapniowego (np. amlodypina, diltiazem, felodypina, isradypina, nikardypina, nifedypina, nimodypina, nislodypina i werapamil), leki obniżające stężenie cholesterolu (np. atorwastatyna, lowastatyna i symwastatyna), leki stosowane w zaburzeniach erekcji (syldenafil i wardenafil), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. delawirdyna, efawirenz i newirapina), opioidy (np. metadon), hormony takie jak estrogeny i progestageny (np. hormonalne środki antykoncepcyjne, jak tzw. pigułki), niektóre glikokortykosteroidy (np. propionian flutyzazonu i budezonid), trócykliczne leki przeciwdepresyjne (np. dezipramina i nortryptylina), leki uspokajające (np. midazolam podawany we wstrzyknięciu), paroksetyna i inne (np. kłozapina i loratadyna).

W przypadku przyjmowania leku Agenerase jednocześnie z innymi lekami, które mogą wywołać poważne objawy niepożądane, takimi jak: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, lidokaina, cyklosporyna, takrolimus, rapamycyna, trócykliczne leki przeciwdepresyjne i warfaryna, lekarz może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi, żeby zminimalizować ryzyko związane z bezpieczeństwem stosowania tych leków.

W przypadku przyjmowania tabletek antykoncepcyjnych w trakcie stosowania leku Agenerase, zaleca się stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji (np. prezerwatyw), aby zapobiec ciąży. Jednoczesne stosowanie leku Agenerase i tabletek antykoncepcyjnych może powodować osłabienie działania leku Agenerase.

Stosowanie leku Agenerase z jedzeniem i piciem

Kapsułki Agenerase należy połykać w całości, popijając wodą lub innym napojem. Lek może być przyjmowany z pokarmem lub bez.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeśli jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Bezpieczeństwo stosowania leku Agenerase w okresie ciąży nie zostało ustalone. Należy zapytać lekarza przed przyjęciem leku.

Karmienie piersią nie jest zalecane w trakcie przyjmowania leku Agenerase. Zalecane jest, aby kobiety zakażone HIV nie karmiły dzieci piersią, w celu uniknięcia przeniesienia zakażenia HIV na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu Agenerase na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych.

Jeśli Agenerase wywołuje zawroty głowy, nie należy obsługiwać urządzeń mechanicznych.

Ważne informacje o składnikach pomocniczych kapsulek Agenerase

Kapsułki zawierają glicerol, który może w wysokich dawkach wywoływać objawy niepożądane. Glicerol może powodować bóle głowy, rozstrój żołądka i biegunkę.

Kapsułki zawierają sorbitol. W przypadku nietolerancji niektórych cukrów należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Ponieważ Agenerase w kapsułkach zawiera witaminę E, nie należy przyjmować dodatkowo preparatów uzupełniających tę witaminę.

3. JAK STOSOWAĆ AGENERASE

Agenerase należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W przypadku konieczności przyjmowania leków zubożających w niestrawności lub przyjmowania leków zawierających substancje zubożające (np. didanozynę) zaleca się, aby przyjąć je ponad godzinę przed lub po przyjęciu leku Agenerase; w przeciwnym razie działanie leku Agenerase może ulec osłabieniu.

- Kapsułki Agenerase należy połykać w całości, popijając wodą lub innym napojem. Lek może być przyjmowany z pokarmem lub bez.
- *Dorośli i młodzież (w wieku od 12 lat i starsi, o masie ciała powyżej 50 kg):* zwykle stosowana dawka leku Agenerase w kapsułkach wynosi 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Jeżeli lekarz zdecyduje, że nie jest właściwe dla pacjenta stosowanie rytonawiru, konieczne będzie stosowanie zwiększonej dawki leku Agenerase (1200 mg dwa razy na dobę).
-
- *Dzieci (w wieku od 4 do 12 lat) i pacjenci o masie ciała poniżej 50 kg:* dawka będzie obliczona przez lekarza na podstawie masy ciała. Zwykle dawka leku Agenerase w kapsułkach wynosi 20 mg na każdy kilogram masy ciała, dwa razy na dobę. Nie należy przyjmować dawki powyżej 2400 mg na dobę.

W niektórych przypadkach lekarz może zmodyfikować dawkę leku Agenerase, jeśli jednocześnie pacjent stosuje inne leki.

Aby osiągnąć pełną korzyść ze stosowania leku Agenerase ważne jest, aby przyjmować **pełną** dawkę dobową zaleconą przez lekarza.

Dostępny jest roztwór doustny leku Agenerase do stosowania u dzieci oraz u dorosłych nie mogących połykać kapsułek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Agenerase

W przypadku zastosowania większej dawki leku Agenerase, niż została przepisana, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady.

Pominięcie zastosowania leku Agenerase

W przypadku pominięcia dawki leku Agenerase, należy przyjąć ją jak najszybciej, a następnie kontynuować przyjmowanie leku według zaleceń lekarza. Nie należy przyjmować podwojonej dawki leku w celu zrównoważenia dawki pominiętej.

Przerwanie stosowania leku Agenerase

Nie wolno przerywać stosowania leku Agenerase bez konsultacji z lekarzem.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Agenerase może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie leczenia zakażenia HIV nie zawsze jest możliwe stwierdzenie, czy niektóre z występujących

objawów niepożądanych zostały wywołane przez Agenerase czy przez inne leki przyjmowane w tym samym czasie, czy też przez samą chorobę spowodowaną zakażeniem HIV. Z tego powodu bardzo ważne jest, aby pacjent poinformował lekarza o wszelkich zmianach w stanie zdrowia.

Bardzo częste objawy niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 10 na 100 pacjentów)

- ból głowy, uczucie zmęczenia, osłabienie
- biegunka, wymioty, wzdęcia
- wysypka skórna (czerwona rozprzestrzeniająca się lub swędząca). Czasami wysypka skórna może być ciężka i może powodować konieczność przerwania przyjmowania leku.
- zwiększenie stężenia we krwi cholesterolu (rodzaj tłuszczu we krwi). Lekarz prowadzący będzie sprawdzał stężenie tłuszczów we krwi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania leku Agenerase.

Częste objawy niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 na 100 pacjentów)

- zwiększenie stężenia trójglicerydów (rodzaj tłuszczu we krwi), zmiany kształtu ciała związane z nieprawidłowym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej
- zaburzenia nastroju, zaburzenia depresyjne, zaburzenia snu
- zaburzenia czucia w okolicy warg i ust, ruchy mimowolne
- bóle brzucha, dyskomfort brzuszny, objawy dyspeptyczne, luźne stolce
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zwanych transaminazami, zwiększenie aktywności enzymu trzustkowego zwanego amylazą

Niezbyt częste objawy niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- zwiększenie stężenia cukru we krwi. Lekarz prowadzący będzie sprawdzał stężenie glukozy we krwi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania leku Agenerase.
- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
- obrzęk twarzy, warg i języka (obrzęk naczynioruchowy)

Rzadkie objawy niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 1000 pacjentów)

- ciężkie lub zagrażające życiu reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona)

Inne możliwe objawy

U pacjentów z hemofilią typu A i B notowano przypadki zwiększonego krwawienia podczas przyjmowania inhibitorów proteazy. W przypadku wystąpienia takiego objawu należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Notowano bóle mięśni, przeculicę lub osłabienie, szczególnie podczas leczenia przeciwtretowirusowego, w tym stosowania inhibitorów proteazy i analogów nukleozydów. W rzadkich przypadkach, choroby mięśni były poważne (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych).

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe może spowodować zmiany w sylwetce z powodu zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej. Może to obejmować utratę tkanki tłuszczowej nóg, rąk i twarzy, zwiększenie masy tkanki tłuszczowej w brzuchu („brzuch”) i w innych narządach wewnętrznych, powiększenie piersi, nagromadzenie tkanki tłuszczowej na karku („bawoli kark”). Przyczyny i długotrwały wpływ tych zaburzeń na zdrowie nie są dotychczas znane.

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe może również powodować wzrost poziomu kwasu mlekowego i cukru we krwi, hiperlipidemię (wzrost poziomu tłuszczów we krwi) i oporność na insulinę.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK AGENERASE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu, w celu zapewnienia ochrony preparatu przed wilgocią.
Nie stosować leku Agenerase po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku.
Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Agenerase

Substancją czynną leku jest amprenawir.
Każda kapsułka Agenerase zawiera 50 mg amprenawiru.

Inne składniki leku to ester α - tokoferolu z bursztynianem polietylenoglikolu 1000 (TPGS), makrogol 400 (glikol polietylenowy 400) i glikol propylenowy. Otoczka kapsułki zawiera żelatynę, glicerol, d-sorbitol i roztwór sorbitanów, tytanu dwutlenek, tusz czerwony.

Jak wygląda lek Agenerase i co zawiera opakowanie

Lek Agenerase 50 mg kapsułki elastyczne jest dostępny w plastikowych butelkach zawierających 480 kapsułek elastycznych. Kapsułki elastyczne są podłużne, nieprzezroczyste, o barwie od białej do kremowej, z nadrukiem 'GX CC1'.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Miejsce wytwarzania:

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Wielka Brytania

Podmiot odpowiedzialny:

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

W celu uzyskania informacji dotyczących tego produktu leczniczego należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

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
receptia.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

Data sporządzenia ulotki:

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Agenerase 150 mg kapsułki elastyczne

Amprenawir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Agenerase i w jakim celu się go stosuje
2. Zanim zastosuje się Agenerase
3. Jak stosować Agenerase
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Agenerase
6. Inne informacje

1. CO TO JEST AGENERASE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Agenerase należy do grupy leków przeciwwirusowych zwanych inhibitorami proteazy. Leki te są stosowane do leczenia zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Agenerase jest stosowany w leczeniu dorosłych i dzieci w wieku powyżej 4 lat zakażonych wirusem HIV-1, uprzednio leczonych inhibitorami proteazy. Agenerase jest przepisywany do skojarzonego stosowania z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Lekarz zaleca zwykle, że Agenerase kapsułki należy przyjmować z małymi dawkami rytonawiru w celu wzmocnienia skuteczności. Decyzja o zastosowaniu Agenerase będzie podjęta na podstawie badań oporności przeprowadzonych przez lekarza i historii leczenia pacjenta.

Korzyść z zastosowania amprenawiru wzmocnionego rytonawirem nie została potwierdzona u pacjentów nie leczonych dotychczas inhibitorami proteazy (PI).

2. ZANIM ZASTOSUJE SIĘ AGENERASE

Kiedy nie przyjmować leku Agenerase

Nie wolno pacjentowi przyjmować leku Agenerase, jeśli jest uczulony (nadwrażliwy) na amprenawir lub na jakikolwiek inny składnik leku Agenerase.

- w przypadku ciężkiej choroby wątroby (patrz Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Agenerase)
- w przypadku gdy pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
 - astemizol lub terfenadyna (zwykle stosowane w leczeniu objawów alergii – leki te mogą być dostępne bez recepty)
 - pimozyd (stosowany w leczeniu schizofrenii)
 - cisapryd (stosowany w pewnych schorzeniach żołądkowych)
 - pochodne ergotaminy (stosowane w leczeniu bólu głowy)
 - ryfampicyna (stosowana w leczeniu gruźlicy)
 - amidaron, chinidyna (stosowane w leczeniu niemierności serca)
 - flekainid i propafenon (leki nasercowe)
 - triazolam i podawany doustnie midazolam, stosowany w celu ułatwienia zasypania i (lub) w stanach lękowych
 - beprydyl (stosowany w leczeniu nadciśnienia)
- w przypadku przyjmowania preparatów zawierających dziurawiec (*Hypericum perforatum*), ponieważ

może to zahamować właściwe działanie leku Agenerase (patrz Stosowanie leku Agenerase z innymi lekami).

Pacjent powinien poinformować lekarza o wymienionych warunkach lub przyjmowaniu wyżej wymienionych leków.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Agenerase

Agenerase należy przyjmować codziennie. Lek pomaga utrzymać pod kontrolą stan pacjenta, ale nie powoduje wyleczenia z zakażenia HIV. W dalszym ciągu mogą rozwijać się inne zakażenia i inne choroby związane z zakażeniem HIV. Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym. Nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniego kontaktu z lekarzem.

Jeżeli lekarz zalecił przyjmowanie kapsułek Agenerase z małymi dawkami rytonawiru, stosowanego w celu wzmocnienia aktywności Agenerase, należy uważnie przeczytać Ulotkę dla pacjenta dotyczącą rytonawiru przed rozpoczęciem leczenia.

W chwili obecnej nie są dostępne wystarczające informacje, aby zalecić stosowanie leku Agenerase u dzieci w wieku poniżej 4 lat. Również niewystarczające są informacje są dostępne do zalecenia stosowania kapsułek Agenerase wzmocnionych rytonawirem u dzieci w wieku od 4 do 12 lat lub u innych pacjentów ważących poniżej 50 kg.

Agenerase może oddziaływać z innymi przyjmowanymi lekami, ważne jest więc przeczytanie następnego punktu Stosowanie leku Agenerase z innymi lekami przed rozpoczęciem przyjmowania leku Agenerase.

Pacjent powinien poinformować lekarza o wszelkich stanach chorobowych, występujących u niego obecnie lub w przeszłości.

- W przypadku przebytej choroby wątroby należy skonsultować się z lekarzem. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B i C, leczonych lekami przeciwwirusowymi jest zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu objawów niepożądanych i mogą być konieczne badania krwi w celu skontrolowania czynności wątroby.
- Stosowanie leku Agenerase razem z rytonawirem nie było badane u pacjentów z chorobami wątroby. W przypadku ciężkiej choroby wątroby nie wolno stosować razem tych leków.
- Kapsułki Agenerase (bez wzmocnienia działaniem rytonawiru) były przedmiotem badań u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. W przypadku choroby wątroby, jeżeli lekarz zdecyduje stosowanie kapsułek Agenerase bez efektu wzmocnienia działania (bez rytonawiru), dawka leku Agenerase może wymagać dostosowania.
- Istnieją doniesienia o zwiększonych krwawieniach u pacjentów z hemofilią przyjmujących inhibitory proteazy. Nie znana jest tego przyczyna. Do utrzymania kontroli nad krwawieniami może być konieczne dodatkowe zastosowanie czynnika VIII.
- Przemieszczenie, gromadzenie lub utrata tkanki tłuszczowej ciała mogą wystąpić u pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku zauważenia zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej ciała.
- U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- W przypadku jakichkolwiek problemów zdrowotnych należy omówić je z lekarzem.

Schorzenia kości

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból

(zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Stosowanie leku Agenerase nie zmniejsza ryzyka przeniesienia wirusa HIV podczas kontaktów seksualnych i przez zakażoną krew. Właściwe środki ostrożności w tym zakresie należy nadal zachowywać.

Stosowanie leku Agenerase z innymi lekami

Przed rozpoczęciem stosowania leku Agenerase należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Jest to **bardzo ważne**, ponieważ przyjmowanie niektórych rodzajów leków w tym samym czasie co Agenerase, może powodować nasilenie lub osłabienie działania tych leków. W niektórych przypadkach może to prowadzić do poważnych problemów zdrowotnych.

Są leki, których **nie wolno** przyjmować z lekiem Agenerase (dalsze informacje patrz „Nie należy przyjmować leku Agenerase”).

Agenerase może oddziaływać z niektórymi innymi lekami. Następujące leki można stosować jednocześnie z lekiem Agenerase tylko po konsultacji z lekarzem: leki przeciwbólowe (np. lidokaina), antybiotyki (np. ryfabutyna, klarytromycyna, dapson i erytromycyna), leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol), leki przeciwmalaryczne (np. halofantryna), leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, fenytoina i fenobarbital), antagoniści kanału wapniowego (np. amlodypina, diltiazem, felodypina, isradypina, nikardypina, nifedypina, nimodypina, nislodypina i werapamil), leki obniżające stężenie cholesterolu (np. atorwastatyna, lowastatyna i symwastatyna), leki stosowane w zaburzeniach erekcji (syldenafil i wardenafil), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. delawirdyna, efawirenz i newirapina), opioidy (np. metadon), hormony takie jak estrogeny i progestageny (np. hormonalne środki antykoncepcyjne, jak tzw. pigułki), niektóre glukokortykosteroidy (np. propionian flutyzazonu i budezonid), trójcycliczne leki przeciwdepresyjne (np. dezipramina i nortryptylina), leki uspokajające (np. midazolam podawany we wstrzyknięciu), paroksetyna i inne (np. kłozapina i loratadyna).

W przypadku przyjmowania leku Agenerase jednocześnie z innymi lekami, które mogą wywołać poważne objawy niepożądane, takimi jak: amiodaron, fenobarbital, fenytoina, lidokaina, trójcycliczne leki przeciwdepresyjne, chinidyna i warfaryna, lekarz może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi, żeby zminimalizować ryzyko związane z bezpieczeństwem stosowania tych leków.

W przypadku przyjmowania tabletek antykoncepcyjnych w trakcie stosowania leku Agenerase, zaleca się stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji (np. prezerwatyw), aby zapobiec ciąży. Jednoczesne stosowanie leku Agenerase i tabletek antykoncepcyjnych może powodować osłabienie działania leku Agenerase.

Stosowanie leku Agenerase z jedzeniem i piciem

Kapsułki Agenerase należy połykać w całości, popijając wodą lub innym napojem. Lek może być przyjmowany z pokarmem lub bez.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeśli jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Bezpieczeństwo stosowania leku Agenerase w okresie ciąży nie zostało ustalone. Lek może być przyjmowany w okresie ciąży tylko na zalecenie lekarza.

Karmienie piersią nie jest zalecane w trakcie przyjmowania leku Agenerase. Zalecane jest, aby kobiety zakażone HIV nie karmiły dzieci piersią w celu uniknięcia przeniesienia zakażenia HIV na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu Agenerase na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych.

Jeśli Agenerase wywołuje zawroty głowy, nie należy obsługiwać urządzeń mechanicznych.

Ważne informacje o składnikach pomocniczych kapsułek Agenerase

Kapsułki zawierają glicerol, który może w wysokich dawkach wywoływać objawy niepożądane. Glicerol może powodować bóle głowy, rozstrój żołądka i biegunkę.

Kapsułki zawierają sorbitol. W przypadku nietolerancji niektórych cukrów należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Ponieważ Agenerase w kapsułkach zawiera witaminę E, nie należy przyjmować dodatkowo preparatów uzupełniających tę witaminę.

3. JAK STOSOWAĆ AGENERASE

Agenerase należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości, należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W przypadku konieczności przyjmowania leków zobojętniających w niestrawności lub przyjmowania leków zawierających substancje zobojętniające (np. didanozyne) zaleca się, aby przyjąć je ponad godzinę przed lub po przyjęciu leku Agenerase; w przeciwnym razie działanie leku Agenerase może ulec osłabieniu.

- Kapsułki Agenerase należy połykać w całości, popijając wodą lub innym napojem. Lek może być przyjmowany z pokarmem lub bez.
- *Dorośli i młodzież (w wieku od 12 lat i starsi, o masie ciała powyżej 50 kg):* zwykle stosowana dawka leku Agenerase w kapsułkach wynosi 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Jeżeli lekarz zdecyduje, że nie jest właściwe dla pacjenta stosowanie rytonawiru, konieczne będzie stosowanie zwiększonej dawki leku Agenerase (1200 mg dwa razy na dobę).
- *Dzieci (w wieku od 4 do 12 lat) i pacjenci o masie ciała poniżej 50 kg:* dawka będzie obliczona przez lekarza na podstawie masy ciała. Zwykle dawka leku Agenerase w kapsułkach wynosi 20 mg na każdy kilogram masy, ciała dwa razy na dobę. Nie należy przyjmować dawki powyżej 2400 mg na dobę.

W niektórych przypadkach lekarz może zmodyfikować leku dawkę Agenerase, jeśli jednocześnie pacjent stosuje inne leki.

Aby osiągnąć pełną korzyść ze stosowania leku Agenerase ważne jest, aby przyjmować **pełną** dawkę dobową zaleconą przez lekarza.

Dostępny jest roztwór doustny leku Agenerase do stosowania u dzieci oraz u dorosłych nie mogących połykać kapsułek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Agenerase

W przypadku zastosowania większej dawki leku Agenerase, niż została przepisana należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady.

Pominięcie zastosowania leku Agenerase

W przypadku pominięcia dawki leku Agenerase, należy przyjąć ją jak najszybciej, a następnie kontynuować przyjmowanie leku według zaleceń lekarza. Nie należy przyjmować podwojonej dawki leku w celu zrównoważenia dawki pominiętej.

Przerwanie stosowania leku Agenerase

Nie wolno przerywać stosowania leku Agenerase bez konsultacji z lekarzem.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Agenerase może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie leczenia zakażenia HIV nie zawsze jest możliwe stwierdzenie, czy niektóre z występujących objawów niepożądanych zostały wywołane przez Agenerase czy przez inne leki przyjmowane w tym samym czasie, czy też przez samą chorobę spowodowaną zakażeniem HIV. Z tego powodu bardzo ważne jest, aby pacjent poinformował lekarza o wszelkich zmianach w stanie zdrowia.

Bardzo częste objawy niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 10 na 100 pacjentów)

- ból głowy, uczucie zmęczenia, osłabienie
- biegunka, wymioty, wzdęcia
- wysypka skórna (czerwona rozprzestrzeniająca się lub swędząca). Czasami wysypka skórna może być ciężka i może powodować konieczność przerwania przyjmowania leku.
- zwiększenie stężenia we krwi cholesterolu (rodzaj tłuszczu we krwi). Lekarz prowadzący będzie sprawdzał stężenie tłuszczów we krwi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania leku Agenerase.

Częste objawy niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 na 100 pacjentów)

- zwiększenie stężenia trójglicerydów (rodzaj tłuszczu we krwi), zmiany kształtu ciała związane z nieprawidłowym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej
- zaburzenia nastroju, zaburzenia depresyjne, zaburzenia snu
- zaburzenia czucia w okolicy warg i ust, ruchy mimowolne
- bóle brzucha, dyskomfort brzuszny, objawy dyspeptyczne, luźne stolce
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zwanych transaminazami, zwiększenie aktywności enzymu trzustkowego zwanego amylazą

Niezbyt częste objawy niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- zwiększenie stężenia cukru we krwi. Lekarz prowadzący będzie sprawdzał stężenie glukozy we krwi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania leku Agenerase.
- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
- obrzęk twarzy, warg i języka (*obrzęk naczynioruchowy*)

Rzadkie objawy niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 1000 pacjentów)

- ciężkie lub zagrażające życiu reakcje skórne (Zespół Stevensa-Johnsona)

Inne możliwe objawy

U pacjentów z hemofilią typu A i B notowano przypadki zwiększonego krwawienia podczas przyjmowania inhibitorów proteazy. W przypadku wystąpienia takiego objawu należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Notowano bóle mięśni, przeczulicę lub osłabienie, szczególnie podczas leczenia przeciwtretowirusowego, w tym stosowania inhibitorów proteazy i analogów nukleozydów. W rzadkich przypadkach choroby mięśni były poważne (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych).

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe może spowodować zmiany w sylwetce z powodu zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej. Może to obejmować utratę tkanki tłuszczowej nóg, rąk i twarzy, zwiększenie masy tkanki tłuszczowej w brzuchu („brzuch”) i w innych narządach wewnętrznych, powiększenie piersi, nagromadzenie tkanki tłuszczowej na karku („bawoli kark”). Przyczyny i długotrwały wpływ tych zaburzeń na zdrowie nie są dotychczas znane.

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe może również powodować wzrost poziomu kwasu mlekowego i cukru we krwi, hiperlipidemię (wzrost poziomu tłuszczów we krwi) i oporność na insulinę.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK AGENERASE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu, w celu zapewnienia ochrony preparatu przed wilgocią.

Nie stosować leku Agenerase po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE.

Co zawiera lek Agenerase

Substancją czynną leku jest amprenawir.
Każda kapsułka Agenerase zawiera 150 mg amprenawiru.

Inne składniki leku to ester ester α - tokoferolu z bursztynianem polietylenoglikolu 1000 (TPGS), makrogol 400 (PEG 400) i glikol propylenowy. Otoczka kapsułki zawiera żelatynę, glicerol, d-sorbitol i roztwór sorbitanów, tytanu dwutlenek, tusz czerwony.

Jak wygląda lek Agenerase i co zawiera opakowanie

Lek Agenerase 150 mg kapsułki elastyczne jest dostępny w plastikowych butelkach zawierających 240 kapsułek. Kapsułki elastyczne są podłużne, nieprzezroczyste, o barwie od białej do kremowej, z nadrukiem 'GX CC2'.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Miejsce wytwarzania:

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Wielka Brytania

Podmiot odpowiedzialny:

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

W celu uzyskania informacji dotyczących tego produktu leczniczego należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

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

Data sporządzenia ulotki:

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Agenerase 150 mg kapsułki elastyczne

Amprenawir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Agenerase i w jakim celu się go stosuje
2. Zanim zastosuje się Agenerase
3. Jak stosować Agenerase
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Agenerase
6. Inne informacje

1. CO TO JEST AGENERASE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Agenerase należy do grupy leków przeciwwirusowych zwanych inhibitorami proteazy. Leki te są stosowane do leczenia zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Agenerase jest stosowany w leczeniu dorosłych i dzieci w wieku powyżej 4 lat zakażonych wirusem HIV-1, uprzednio leczonych inhibitorami proteazy. Agenerase jest przepisywany do skojarzonego stosowania z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Lekarz zaleca zwykle, że Agenerase kapsułki należy przyjmować z małymi dawkami rytonawiru w celu wzmocnienia skuteczności. Decyzja o zastosowaniu Agenerase będzie podjęta na podstawie badań oporności przeprowadzonych przez lekarza i historii leczenia pacjenta.

Korzyść z zastosowania amprenawiru wzmocnionego rytonawirem nie została potwierdzona u pacjentów nie leczonych dotychczas inhibitorami proteazy (PI).

2. ZANIM ZASTOSUJE SIĘ AGENERASE

Kiedy nie przyjmować leku Agenerase

Nie wolno pacjentowi przyjmować leku Agenerase, jeśli:

- jest uczulony (nadwrażliwy) na amprenawir lub na jakikolwiek inny składnik leku Agenerase.
- w przypadku ciężkiej choroby wątroby (patrz Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Agenerase)
- w przypadku gdy pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
 - astemizol lub terfenadyna (zwykle stosowane w leczeniu objawów alergii – leki te mogą być dostępne bez recepty)
 - pimozyd (stosowany w leczeniu schizofrenii)
 - cisapryd (stosowany w pewnych schorzeniach żołądkowych)
 - pochodne ergotaminy (stosowane w leczeniu bólu głowy)
 - ryfampicyna (stosowana w leczeniu gruźlicy)
 - amidaron, chinidyna (stosowane w leczeniu niemierności serca)
 - flekainid i propafenon (leki nasercowe)
 - triazolam i podawany doustnie midazolam, stosowany w celu ułatwienia zasypiania i (lub) w stanach lękowych
 - beprydyl (stosowany w leczeniu nadciśnienia)
- w przypadku przyjmowania preparatów zawierających dziurawiec (*Hypericum perforatum*), ponieważ

może to zahamować właściwe działanie leku Agenerase (patrz Stosowanie leku Agenerase z innymi lekami).

Pacjent powinien poinformować lekarza o wymienionych warunkach lub przyjmowaniu wyżej wymienionych leków.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Agenerase

Agenerase należy przyjmować codziennie. Lek pomaga utrzymać pod kontrolą stan pacjenta, ale nie powoduje wyleczenia z zakażenia HIV. W dalszym ciągu mogą rozwijać się inne zakażenia i inne choroby związane z zakażeniem HIV. Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym. Nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniego kontaktu z lekarzem.

Jeżeli lekarz zalecił przyjmowanie kapsułek Agenerase z małymi dawkami rytonawiru, stosowanego w celu wzmocnienia aktywności Agenerase, należy uważnie przeczytać Ulotkę dla pacjenta dotyczącą rytonawiru przed rozpoczęciem leczenia.

W chwili obecnej nie są dostępne wystarczające informacje, aby zalecić stosowanie leku Agenerase u dzieci w wieku poniżej 4 lat. Również niewystarczające są informacje są dostępne do zalecenia stosowania kapsułek Agenerase wzmocnionych rytonawirem u dzieci w wieku od 4 do 12 lat lub u innych pacjentów ważących poniżej 50 kg.

Agenerase może oddziaływać z innymi przyjmowanymi lekami, ważne jest więc przeczytanie następnego punktu Stosowanie leku Agenerase z innymi lekami przed rozpoczęciem przyjmowania leku Agenerase.

Pacjent powinien poinformować lekarza o wszelkich stanach chorobowych, występujących u niego obecnie lub w przeszłości.

- W przypadku przebytej choroby wątroby należy skonsultować się z lekarzem. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B i C, leczonych lekami przeciwwirusowymi jest zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu objawów niepożądanych i mogą być konieczne badania krwi w celu skontrolowania czynności wątroby.
- Stosowanie leku Agenerase razem z rytonawirem nie było badane u pacjentów z chorobami wątroby. W przypadku ciężkiej choroby wątroby nie wolno stosować razem tych leków.
- Kapsułki Agenerase (bez wzmocnienia działaniem rytonawiru) były przedmiotem badań u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. W przypadku choroby wątroby, jeżeli lekarz zdecyduje stosowanie kapsułek Agenerase bez efektu wzmocnienia działania (bez rytonawiru), dawka leku Agenerase może wymagać dostosowania.
- Istnieją doniesienia o zwiększonych krwawieniach u pacjentów z hemofilią przyjmujących inhibitory proteazy. Nieznana jest tego przyczyna. Do utrzymania kontroli nad krwawieniami może być konieczne dodatkowe zastosowanie czynnika VIII.
- Przemieszczenie, gromadzenie lub utrata tkanki tłuszczowej ciała mogą wystąpić u pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku zauważenia zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej ciała.
- U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- W przypadku jakichkolwiek problemów zdrowotnych należy omówić je z lekarzem.

Schorzenia kości

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból

(zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Stosowanie leku Agenerase nie zmniejsza ryzyka przeniesienia wirusa HIV podczas kontaktów seksualnych i przez zakażoną krew. Właściwe środki ostrożności w tym zakresie należy nadal zachowywać.

Stosowanie leku Agenerase z innymi lekami

Przed rozpoczęciem stosowania leku Agenerase należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Jest to **bardzo ważne**, ponieważ przyjmowanie niektórych rodzajów leków w tym samym czasie co Agenerase, może powodować nasilenie lub osłabienie działania tych leków. W niektórych przypadkach może to prowadzić do poważnych problemów zdrowotnych.

Są leki, których **nie wolno** przyjmować z lekiem Agenerase (dalsze informacje patrz „Nie należy przyjmować leku Agenerase”).

Agenerase może oddziaływać z niektórymi innymi lekami. Następujące leki można stosować jednocześnie z lekiem Agenerase tylko po konsultacji z lekarzem: leki przeciwbólowe (np. lidokaina), antybiotyki (np. ryfabutyna, klarytromycyna, dapson i erytromycyna), leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol), leki przeciwmalaryczne (np. halofantryna), leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, fenytoina i fenobarbital), antagoniści kanału wapniowego (np. amlodypina, diltiazem, felodypina, isradypina, nikardypina, nifedypina, nimodypina, nislodypina i werapamil), leki obniżające stężenie cholesterolu (np. atorwastatyna, lowastatyna i symwastatyna), leki stosowane w zaburzeniach erekcji (syldenafil i wardenafil), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. delawirdyna, efawirenz i newirapina), opioidy (np. metadon), hormony takie jak estrogeny i progestageny (np. hormonalne środki antykoncepcyjne, jak tzw. pigułki), niektóre glukokortykosteroidy (np. propionian flutyzonu i budezonid), trójcycliczne leki przeciwdepresyjne (np. dezipramina i nortryptylina), leki uspokajające (np. midazolam podawany we wstrzyknięciu), paroksetyna i inne (np. kłozapina i loratadyna).

W przypadku przyjmowania leku Agenerase jednocześnie z innymi lekami, które mogą wywołać poważne objawy niepożądane, takimi jak: amiodaron, fenobarbital, fenytoina, lidokaina, trójcycliczne leki przeciwdepresyjne, chinidyna i warfaryna, lekarz może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi, żeby zminimalizować ryzyko związane z bezpieczeństwem stosowania tych leków.

W przypadku przyjmowania tabletek antykoncepcyjnych w trakcie stosowania leku Agenerase, zaleca się stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji (np. prezerwatyw), aby zapobiec ciąży. Jednoczesne stosowanie leku Agenerase i tabletek antykoncepcyjnych może powodować osłabienie działania leku Agenerase.

Stosowanie leku Agenerase z jedzeniem i piciem

Kapsułki Agenerase należy połykać w całości, popijając wodą lub innym napojem. Lek może być przyjmowany z pokarmem lub bez.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeśli jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Bezpieczeństwo stosowania leku Agenerase w okresie ciąży nie zostało ustalone. Lek może być przyjmowany w okresie ciąży tylko na zalecenie lekarza.

Karmienie piersią nie jest zalecane w trakcie przyjmowania leku Agenerase. Zalecane jest, aby kobiety zakażone HIV nie karmiły dzieci piersią w celu uniknięcia przeniesienia zakażenia HIV na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu Agenerase na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych.

Jeśli Agenerase wywołuje zawroty głowy, nie należy obsługiwać urządzeń mechanicznych.

Ważne informacje o składnikach pomocniczych kapsułek Agenerase

Kapsułki zawierają glicerol, który może w wysokich dawkach wywoływać objawy niepożądane. Glicerol może powodować bóle głowy, rozstrój żołądka i biegunkę.

Kapsułki zawierają sorbitol. W przypadku nietolerancji niektórych cukrów należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Ponieważ Agenerase w kapsułkach zawiera witaminę E, nie należy przyjmować dodatkowo preparatów uzupełniających tę witaminę.

3. JAK STOSOWAĆ AGENERASE

Agenerase należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości, należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W przypadku konieczności przyjmowania leków zobojętniających w niestrawności lub przyjmowania leków zawierających substancje zobojętniające (np. didanozynę) zaleca się, aby przyjąć je ponad godzinę przed lub po przyjęciu leku Agenerase; w przeciwnym razie działanie leku Agenerase może ulec osłabieniu.

- Kapsułki Agenerase należy połykać w całości, popijając wodą lub innym napojem. Lek może być przyjmowany z pokarmem lub bez.
- *Dorośli i młodzież (w wieku od 12 lat i starsi, o masie ciała powyżej 50 kg):* zwykle stosowana dawka leku Agenerase w kapsułkach wynosi 600 mg dwa razy na dobę z rytonawirem 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Jeżeli lekarz zdecyduje, że nie jest właściwe dla pacjenta stosowanie rytonawiru, konieczne będzie stosowanie zwiększonej dawki leku Agenerase (1200 mg dwa razy na dobę).
-
- *Dzieci (w wieku od 4 do 12 lat) i pacjenci o masie ciała poniżej 50 kg:* dawka będzie obliczona przez lekarza na podstawie masy ciała. Zwykle dawka leku Agenerase w kapsułkach wynosi 20 mg na każdy kilogram masy ciała dwa razy na dobę. Nie należy przyjmować dawki powyżej 2400 mg na dobę.

W niektórych przypadkach lekarz może zmodyfikować dawkę leku Agenerase, jeśli jednocześnie pacjent stosuje inne leki.

Aby osiągnąć pełną korzyść ze stosowania leku Agenerase ważne jest, aby przyjmować **pełną** dawkę dobową zaleconą przez lekarza.

Dostępny jest roztwór doustny leku Agenerase do stosowania u dzieci oraz u dorosłych nie mogących połykać kapsułek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Agenerase

W przypadku zastosowania większej dawki leku Agenerase, niż została przepisana należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady.

Pominięcie zastosowania leku Agenerase

W przypadku pominięcia dawki leku Agenerase, należy przyjąć ją jak najszybciej, a następnie kontynuować przyjmowanie leku według zaleceń lekarza. Nie należy przyjmować podwojonej dawki leku w celu zrównoważenia dawki pominiętej.

Przerwanie stosowania leku Agenerase

Nie wolno przerywać stosowania leku Agenerase bez konsultacji z lekarzem.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Agenerase może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie leczenia zakażenia HIV nie zawsze jest możliwe stwierdzenie, czy niektóre z występujących objawów niepożądanych zostały wywołane przez Agenerase czy przez inne leki przyjmowane w tym samym czasie, czy też przez samą chorobę spowodowaną zakażeniem HIV. Z tego powodu bardzo ważne jest, aby pacjent poinformował lekarza o wszelkich zmianach w stanie zdrowia.

Bardzo częste objawy niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 10 na 100 pacjentów)

- ból głowy, uczucie zmęczenia, osłabienie
- biegunka, wymioty, wzdęcia
- wysypka skórna (czerwona rozprzestrzeniająca się lub swędząca). Czasami wysypka skórna może być ciężka i może powodować konieczność przerwania przyjmowania leku.
- zwiększenie stężenia we krwi cholesterolu (rodzaj tłuszczu we krwi). Lekarz prowadzący będzie sprawdzał stężenie tłuszczów we krwi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania leku Agenerase.

Częste objawy niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 na 100 pacjentów)

- zwiększenie stężenia trójglicerydów (rodzaj tłuszczu we krwi), zmiany kształtu ciała związane z nieprawidłowym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej
- zaburzenia nastroju, zaburzenia depresyjne, zaburzenia snu
- zaburzenia czucia w okolicy warg i ust, ruchy mimowolne
- bóle brzucha, dyskomfort brzuszny, objawy dyspeptyczne, luźne stolce
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zwanych transaminazami, zwiększenie aktywności enzymu trzustkowego zwanego amylazą

Niezbyt częste objawy niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- zwiększenie stężenia cukru we krwi. Lekarz prowadzący będzie sprawdzał stężenie glukozy we krwi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania leku Agenerase.
- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
- obrzęk twarzy, warg i języka (*obrzęk naczynioruchowy*)

Rzadkie objawy niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 1000 pacjentów)

- ciężkie lub zagrażające życiu reakcje skórne (Zespół Stevensa-Johnsona)

Inne możliwe objawy

U pacjentów z hemofilią typu A i B notowano przypadki zwiększonego krwawienia podczas przyjmowania inhibitorów proteazy. W przypadku wystąpienia takiego objawu należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Notowano bóle mięśni, przeculicę lub osłabienie, szczególnie podczas leczenia przeciwtretowirusowego, w tym stosowania inhibitorów proteazy i analogów nukleozydów. W rzadkich przypadkach choroby mięśni były poważne (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych).

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe może spowodować zmiany w sylwetce z powodu zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej. Może to obejmować utratę tkanki tłuszczowej nóg, rąk i twarzy, zwiększenie masy tkanki tłuszczowej w brzuchu („brzuch”) i w innych narządach wewnętrznych, powiększenie piersi, nagromadzenie tkanki tłuszczowej na karku („bawoli kark”). Przyczyny i długotrwały wpływ tych zaburzeń na zdrowie nie są dotychczas znane.

Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe może również powodować wzrost poziomu kwasu mlekowego i cukru we krwi, hiperlipidemię (wzrost poziomu tłuszczów we krwi) i oporność na insulinę.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK AGENERASE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w szczelnie zamkniętym opakowaniu, w celu zapewnienia ochrony preparatu przed wilgocią.

Nie stosować leku Agenerase po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE.

Co zawiera lek Agenerase

Substancją czynną leku jest amprenawir.
Każda kapsułka Agenerase zawiera 150 mg amprenawiru.

Inne składniki leku to ester ester α - tokoferolu z bursztynianem polietylenoglikolu 1000 (TPGS), makrogol 400 (PEG 400) i glikol propylenowy. Otoczka kapsułki zawiera żelatynę, glicerol, d-sorbitol i roztwór sorbitanów, tytanu dwutlenek, tusz czerwony.

Jak wygląda lek Agenerase i co zawiera opakowanie

Lek Agenerase 150 mg kapsułki elastyczne jest dostępny w opakowaniach zawierających 2 butelki plastikowe zawierające po 240 kapsułek. Kapsułki elastyczne są podłużne, nieprzezroczyste, o barwie od białej do kremowej, z nadrukiem 'GX CC2'.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Miejsce wytwarzania:

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Wielka Brytania

Podmiot odpowiedzialny:

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

W celu uzyskania informacji dotyczących tego produktu leczniczego należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

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

Data sporządzenia ulotki:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA
Agenerase roztwór doustny 15 mg/ml
Amprenawir

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Agenerase i w jakim celu się go stosuje
2. Zanim zastosuje się Agenerase
3. Jak przyjmować Agenerase
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Agenerase
6. Inne informacje

1. CO TO JEST AGENERASE I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Agenerase należy do grupy leków przeciwwirusowych zwanych inhibitorami proteazy. Leki te są stosowane do leczenia zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Agenerase jest stosowany w leczeniu dorosłych i dzieci w wieku powyżej 4 lat, zakażonych wirusem HIV-1, uprzednio leczonych inhibitorami proteazy. Agenerase jest przepisywany do skojarzonego stosowania z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Decyzja o zastosowaniu Agenerase będzie podjęta na podstawie badań oporności przeprowadzonych przez lekarza i historii leczenia pacjenta.

Nie wykazano korzyści z zastosowania roztworu doustnego Agenerase wzmocnionego rytonawirem, ani u pacjentów nieleczonych, ani u wcześniej leczonych inhibitorami proteazy.

2. ZANIM ZASTOSUJE SIĘ AGENERASE

Kiedy nie przyjmować leku Agenerase

Nie wolno pacjentowi przyjmować leku Agenerase, jeśli:

- jest uczulony (nadwrażliwy) na amprenawir lub na jakikolwiek inny składnik leku Agenerase.
- w przypadku gdy pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
 - astemizol lub terfenadyna (zwykle stosowane w leczeniu objawów alergii – leki te mogą być dostępne bez recepty)
 - pimozyd (stosowany w leczeniu schizofrenii)
 - cisapryd (stosowany w pewnych schorzeniach żołądkowych)
 - pochodne ergotaminy (stosowane w leczeniu bólu głowy)
 - ryfampicyna (stosowana w leczeniu gruźlicy)
 - amidaron, chinidyna (stosowane w leczeniu niemierności serca)
 - flekainid i propafenon (leki nasercowe)
 - triazolam i podawany doustnie midazolam, stosowany w celu ułatwienia zasypiania i (lub) w stanach lękowych
 - beprydyl (stosowany w leczeniu nadciśnienia)
- w przypadku przyjmowania preparatów zawierających dziurawiec (*Hypericum perforatum*), ponieważ może to zahamować właściwe działanie leku Agenerase (patrz Stosowanie leku Agenerase z innymi lekami).

Pacjent powinien poinformować lekarza o wymienionych warunkach lub przyjmowaniu wyżej wymienionych leków.

Z powodu potencjalnego ryzyka toksyczności związanego z zawartością glikolu propylenowego, roztwór doustny Agenerase jest przeciwwskazany u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 4 lat, kobiet w ciąży, pacjentów z zaburzoną czynnością lub niewydolnością wątroby, pacjentów z niewydolnością nerek, pacjentów leczonych disulfiramem lub metronidazolem, lub lekami zawierającymi alkohol (np. rytonawir roztwór doustny) lub dodatkowo glikol propylenowy (patrz również: Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Agenerase).

Pacjenci przyjmujący Agenerase nie powinni stosować preparatów zawierających dziurawiec (*Hypericum perforatum*), ponieważ może to zahamować właściwe działanie leku Agenerase.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Agenerase

Agenerase należy przyjmować codziennie. Lek pomaga utrzymać pod kontrolą stan pacjenta ale nie powoduje wyleczenia z zakażenia HIV. W dalszym ciągu mogą rozwijać się inne zakażenia i inne choroby związane z zakażeniem HIV. Należy pozostawać w stałym kontakcie z lekarzem prowadzącym. Nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniego kontaktu z lekarzem.

Nie można określić dawkowania podczas stosowania małej dawki rytonawiru (stosowanego zwykle do wzmocnienia działania kapsułek Agenerase) razem z roztworem doustnym Agenerase. Dlatego też należy unikać jednoczesnego stosowania tych leków.

Agenerase może oddziaływać z innymi przyjmowanymi lekami, ważne jest więc przeczytanie następnego punktu „Stosowanie leku Agenerase z innymi lekami” przed rozpoczęciem przyjmowania leku Agenerase.

Agenerase roztwór doustny należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ograniczoną aktywnością enzymów wątrobowych, zaburzoną czynnością nerek lub genetycznie mniejszej możliwości metabolizowania alkoholu (np. Azjaci) z powodu objawów niepożądanych, które mogą być związane z działaniem glikolu propylenowego zawartego w roztworze doustnym.

Z tych samych powodów podczas stosowania roztworu doustnego Agenerase nie należy przyjmować innych leków, które hamują metabolizm alkoholu (np. metronidazol) lub leków zawierających alkohol (np. rytonawir roztwór doustny) lub dodatkowo glikol propylenowy (patrz również: Kiedy nie przyjmować leku Agenerase).

Lekarz może przeprowadzać badania w celu wykrycia objawów niepożądanych potencjalnie związanych z glikolem propylenowym zawartym w roztworze doustnym Agenerase, szczególnie u pacjentów z chorobą nerek lub wątroby. Może być również konieczne ponowne rozważenie stosowania roztworu doustnego Agenerase.

Należy przerwać stosowanie leku Agenerase w postaci roztworu doustnego, **gdy tylko** pacjent będzie mógł połykać lek w kapsułkach.

Należy poinformować lekarza o jakichkolwiek stanach chorobowych, występujących obecnie lub w przeszłości.

- W przypadku przebytej choroby wątroby należy skonsultować się z lekarzem.
- Roztworu doustnego Agenerase nie należy stosować u pacjentów z chorobami wątroby.
- W przypadku przebytej choroby wątroby należy skonsultować się z lekarzem. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B i C, leczonych lekami przeciwwirusowymi jest zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i potencjalnie zagrażających życiu objawów niepożądanych i mogą być konieczne badania krwi w celu skontrolowania czynności wątroby.
- Istnieją doniesienia o zwiększonych krwawieniach u pacjentów z hemofilią przyjmujących inhibitory proteazy. Nie jest znana przyczyna takiego działania. Do zapewnienia kontroli krwawienia może być potrzebne dodatkowe zastosowanie czynnika VIII.

- Przemieszczenie, gromadzenie lub utrata tkanki tłuszczowej ciała mogą wystąpić u pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku zauważenia zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej ciała.
- U niektórych pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia anty-HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwi zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- W przypadku jakichkolwiek problemów zdrowotnych należy omówić je z lekarzem.

Schorzenia kości

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Stosowanie leku Agenerase nie zmniejsza ryzyka przeniesienia wirusa HIV podczas kontaktów seksualnych i przez zakażoną krew. Właściwe środki ostrożności w tym zakresie należy nadal zachowywać.

Stosowanie leku Agenerase z innymi lekami

Przed rozpoczęciem stosowania leku Agenerase należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Jest to **bardzo ważne**, ponieważ przyjmowanie niektórych rodzajów leków w tym samym czasie co Agenerase, może powodować nasilenie lub osłabienie działania tych leków. W niektórych przypadkach może to prowadzić do poważnych problemów zdrowotnych.

Są leki, których **nie wolno** przyjmować z lekiem Agenerase (dalsze informacje patrz „Nie należy przyjmować leku Agenerase”).

Agenerase może oddziaływać z niektórymi innymi lekami. Następujące leki można stosować jednocześnie z lekiem Agenerase tylko po konsultacji z lekarzem: leki przeciwbólowe (np. lidokaina), antybiotyki (np. ryfabutyna, klarytromycyna, dapson i erytromycyna), leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol), leki przeciwmalaryczne (np. halofantryna), leki przeciwdrgawkowe (np. karbamazepina, fenytoina i fenobarbital), antagoniści kanału wapniowego (np. amlodypina, diltiazem, felodypina, isradypina, nikardypina, nifedypina, nimodypina, nislodypina i werapamil), leki obniżające stężenie cholesterolu (np. atorwastatyna, lowastatyna i symwastatyna), leki stosowane w zaburzeniach erekcji (syldenafil i wardenafil), nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (np. delawirdyna, efawirenz i newirapina), opioidy (np. metadon), hormony takie jak estrogeny i progestageny (np. hormonalne środki antykoncepcyjne, jak tzw. pigułki), niektóre glukokortykosteroidy (np. propionian flutyzazonu i budezonid), trójcycliczne leki przeciwdepresyjne (np. dezipramina i nortryptylina), leki uspokajające (np. midazolam podawany we wstrzyknięciu), paroksetyna i inne (np. kłozapina i loratadyna).

W przypadku przyjmowania leku Agenerase jednocześnie z innymi lekami, które mogą wywołać poważne objawy niepożądane, takimi jak: amiodaron, fenobarbital, fenytoina, lidokaina, trójcycliczne leki przeciwdepresyjne, chinidyna i warfaryna, lekarz może zlecić wykonanie dodatkowych badań krwi, żeby zminimalizować ryzyko związane z bezpieczeństwem stosowania tych leków.

W przypadku przyjmowania tabletek antykoncepcyjnych w trakcie stosowania leku Agenerase, zaleca się stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji (np. prezerwatyw), aby zapobiec ciąży. Jednoczesne stosowanie leku Agenerase i tabletek antykoncepcyjnych może powodować osłabienie działania leku Agenerase.

Stosowanie leku Agenerase z jedzeniem i piciem:

Agenerase roztwór doustny może być przyjmowany z pokarmem lub bez.

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka powinna poinformować lekarza jeśli jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Bezpieczeństwo stosowania leku Agenerase w okresie ciąży nie zostało ustalone. Lek może być przyjmowany w okresie ciąży tylko na zalecenie lekarza.

Karmienie piersią nie jest zalecane w trakcie przyjmowania leku Agenerase. Zalecane jest, aby kobiety zakażone HIV nie karmiły dzieci piersią w celu uniknięcia przeniesienia zakażenia HIV na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn.

Nie przeprowadzono badań wpływu Agenerase na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Jeśli Agenerase wywołuje zawroty głowy, nie należy obsługiwać urządzeń mechanicznych.

Ważne informacje o składnikach pomocniczych kapsulek Agenerase

Roztwór doustny zawiera glikol propylenowy, który w dużych dawkach może powodować objawy niepożądane. Glikol propylenowy może powodować wiele objawów niepożądanych, takich jak: drgawki, omdlenie, przyspieszenie czynności serca, rozpad krwinek czerwonych (patrz również: Kiedy nie przyjmować leku Agenerase, Zalecane środki ostrożności i ostrzeżenia specjalne).

Ponieważ Agenerase, roztwór doustny zawiera witaminę E, nie zachodzi konieczność dodatkowego przyjmowania tej witaminy.

3. JAK STOSOWAĆ AGENERASE

Agenerase należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości, należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W przypadku konieczności przyjmowania leków zobojętniających w niestrawności lub przyjmowania leków zawierających substancje zobojętniające (np. didanozynę) zaleca się, aby przyjąć je ponad godzinę przed lub po przyjęciu leku Agenerase; w przeciwnym razie działanie leku Agenerase może ulec osłabieniu.

- *Pacjenci w wieku od 4 lat i starsi, nie mogący połykać kapsulek:* dawka będzie obliczona przez lekarza na podstawie masy ciała. Zwykle dawka leku Agenerase roztwór doustny wynosi 17 mg (1,1 ml) na każdy kilogram masy ciała, trzy razy na dobę. Nie należy przyjmować dawki powyżej 2800 mg na dobę.

W niektórych przypadkach lekarz może zmodyfikować dawkę Agenerase, jeśli jednocześnie pacjent stosuje inne leki.

Aby osiągnąć pełną korzyść ze stosowania leku Agenerase ważne jest, aby przyjmować **pełną** dawkę dobową zaleconą przez lekarza.

Do opakowania dołączona jest miarka o pojemności 20 ml, w celu dokładnego odmierzenia dawki roztworu doustnego.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Agenerase

W przypadku zastosowania większej dawki leku Agenerase, niż została przepisana należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady.

Pominięcie zastosowania leku Agenerase

W przypadku pominięcia dawki leku Agenerase, należy przyjąć ją jak najszybciej, a następnie kontynuować przyjmowanie leku według zaleceń lekarza. Nie należy przyjmować podwojonej dawki leku w celu zrównoważenia dawki pominiętej.

Przerwanie stosowania leku Agenerase

Nie wolno przerywać stosowania leku Agenerase bez konsultacji z lekarzem.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Agenerase może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie leczenia zakażenia HIV nie zawsze jest możliwe stwierdzenie, czy niektóre z występujących objawów niepożądanych zostały wywołane przez Agenerase czy przez inne leki przyjmowane w tym samym czasie, czy też przez samą chorobę spowodowaną zakażeniem HIV. Z tego powodu bardzo ważne jest, aby pacjent poinformował lekarza o wszelkich zmianach w stanie zdrowia.

Bardzo częste objawy niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 10 na 100 pacjentów)

- ból głowy, uczucie zmęczenia, osłabienie
- biegunka, wymioty, wzdęcia
- wysypka skórna (czerwona rozprzestrzeniająca się lub swędząca). Czasami wysypka skórna może być ciężka i może powodować konieczność przerwania przyjmowania leku.
- zwiększenie stężenia we krwi cholesterolu (rodzaj tłuszczu we krwi). Lekarz prowadzący będzie sprawdzał stężenie tłuszczów we krwi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania leku Agenerase.

Częste objawy niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 na 100 pacjentów)

- zwiększenie stężenia trójglicerydów (rodzaj tłuszczu we krwi), zmiany kształtu ciała związane z nieprawidłowym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej
- zaburzenia nastroju, zaburzenia depresyjne, zaburzenia snu
- zaburzenia czucia w okolicy warg i ust, ruchy mimowolne
- bóle brzucha, dyskomfort brzuszny, objawy dyspeptyczne, luźne stolce
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zwanych transaminazami, zwiększenie aktywności enzymu trzustkowego zwanego amylazą

Niezbyt częste objawy niepożądane (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- zwiększenie stężenia cukru we krwi. Lekarz prowadzący będzie sprawdzał stężenie glukozy we krwi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie stosowania leku Agenerase.
- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
- obrzęk twarzy, warg i języka (*obrzęk naczynioruchowy*)

Rzadkie objawy niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 1000 pacjentów)

- ciężkie lub zagrażające życiu reakcje skórne (Zespół Stevensa-Johnsona)

Inne możliwe objawy

U pacjentów z hemofilią typu A i B notowano przypadki zwiększonego krwawienia podczas przyjmowania inhibitorów proteazy. W przypadku wystąpienia takiego objawu należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Notowano bóle mięśni, przeczulicę lub osłabienie, szczególnie podczas leczenia przeciwretrowirusowego, w tym stosowania inhibitorów proteazy i analogów nukleozydów. W rzadkich przypadkach, choroby mięśni były poważne (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych).

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może spowodować zmiany w sylwetce z powodu zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej. Może to obejmować utratę tkanki tłuszczowej nóg, rąk i twarzy, zwiększenie masy tkanki tłuszczowej w brzuchu („brzuch”) i w innych narządach wewnętrznych, powiększenie piersi, nagromadzenie tkanki tłuszczowej na karku („bawoli kark”). Przyczyny i długotrwały wpływ tych zaburzeń na zdrowie nie są dotychczas znane.

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe może również powodować wzrost poziomu kwasu mlekowego i cukru we krwi, hiperlipidemię (wzrost poziomu tłuszczów we krwi) i oporność na insulinę.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK AGENERASE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie stosować leku Agenerase po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i kartoniku. Wyrzucić roztwór doustny 15 dni po pierwszym otwarciu butelki.

6. INNE INFORMACJE.

Co zawiera lek Agenerase

Substancją czynną leku jest amprenawir.
Roztwór doustny zawiera 15 mg/ml amprenawiru.

Inne składniki leku to glikol propylenowy, makrogol 400 (glikol polietylenowy 400), ester α - tokoferolu z bursztynianem polietylenoglikolu 1000 (TPGS), acesulfam potasu, sodu sacharynian, sodu chlorek, sztuczny aromat winogronowej gumy do żucia, naturalny aromat miętowy, mentol, kwas cytrynowy bezwodny, sodu cytrynian dwuwodny, woda oczyszczona.

Jak wygląda lek Agenerase i co zawiera opakowanie

Lek Agenerase roztwór doustny jest dostępny w plastikowych butelkach zawierających 240 ml roztworu. Roztwór doustny jest przejrzysty koloru białozółtego do żółtego, o winogronowo-miętowym aromacie gumy do żucia.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Miejsce wytwarzania:

Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Niemcy

Podmiot odpowiedzialny:

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

W celu uzyskania informacji dotyczących tego produktu leczniczego należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

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

Data sporządzenia ulotki:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu