

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Agenerase 50 mg cápsulas moles.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 50 mg de amprenavir.

Excipientes:
d-sorbitol (E420)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole.

Oblongas, opacas, de cor branca a creme, com gravação “GX CC1”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Agenerase está indicado, em associação com outros antirretrovíricos, para o tratamento de adultos e crianças, de idade superior a 4 anos, infectados pelo VIH-1 sujeitos a tratamento prévio com inibidores da protease (IP). Agenerase cápsulas deve ser habitualmente administrado com doses baixas de ritonavir por forma a aumentar a farmacocinética do amprenavir (ver secções 4.2 e 4.5). A escolha de amprenavir deve ser baseada em testes de resistência vírica individual e na história terapêutica dos doentes (ver secção 5.1).

Não foi demonstrado o benefício de Agenerase reforçado por ritonavir em doentes sem tratamento prévia com IP (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente no controlo da infecção VIH.

Deverá salientar-se a todos os doentes a importância da adesão ao regime posológico completo recomendado.

Agenerase destina-se a administração por via oral e pode ser tomado com ou sem alimentos.

Agenerase está também disponível em solução oral para utilização em crianças ou adultos com dificuldade em deglutir as cápsulas. A biodisponibilidade do amprenavir a partir da solução oral é 14 % inferior comparativamente às cápsulas. Portanto, as cápsulas e a solução oral de Agenerase não podem ser substituídos numa base de miligrama por miligrama (ver secção 5.2).

Adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 12 anos (peso corporal superior a 50 kg): a dose recomendada de Agenerase cápsulas é 600 mg, duas vezes por dia com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia, em associação com outros antirretrovíricos.

Caso Agenerase cápsulas seja utilizado sem ser potenciado por ritonavir, devem ser administradas doses superiores de Agenerase (1200 mg duas vezes dia).

Crianças (4 a 12 anos) e doentes com peso corporal inferior a 50 kg: a dose recomendada de Agenerase cápsulas é 20 mg/kg de peso corporal, duas vezes por dia, em associação com outros antirretrovíricos, sem exceder uma dose diária total de 2400 mg (ver secção 5.1).

A farmacocinética, a eficácia e a segurança do Agenerase em associação com doses baixas de ritonavir ou de outros inibidores da protease, não foram ainda avaliadas em crianças. Portanto, estas associações deverão ser evitadas em crianças.

Crianças de idade inferior a 4 anos: devido à ausência de informação sobre segurança e eficácia de Agenerase em crianças de idade inferior a 4 anos, a sua administração não é recomendada (ver secção 5.2).

Idosos: a farmacocinética, a eficácia e a segurança do amprenavir não foram estudadas em doentes de idade superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso renal: não se considera necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático: a principal via de metabolização do amprenavir é a via hepática. Agenerase cápsulas deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático. A eficácia e segurança clínicas não foram determinadas neste grupo de doentes. Existem resultados de farmacocinética para a utilização de Agenerase cápsulas sem ser potenciado por ritonavir, em indivíduos com compromisso hepático. Com base nos dados farmacocinéticos, a dose de Agenerase cápsulas deve ser reduzida para 450 mg, duas vezes por dia, em doentes adultos com compromisso hepático moderado, e para 300 mg, duas vezes por dia, em doentes adultos com compromisso hepático grave. Não se podem fazer recomendações posológicas em crianças com compromisso hepático (ver secção 5.2).

A utilização de amprenavir em associação com ritonavir não foi estudada em doentes com compromisso hepático. Relativamente a esta associação não se pode recomendar qualquer posologia. A associação deve ser administrada com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado e está contra-indicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

Agenerase não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos com janela terapêutica estreita que sejam substratos do citocromo P450 3A4 (CYP3A4). A administração concomitante pode originar inibição competitiva do metabolismo destes medicamentos, com potencial para acontecimentos adversos graves e/ou com risco de vida, tais como arritmias cardíacas (por ex. amiodarona, bepridilo, quinidina, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida), depressão respiratória e/ou sedação prolongada (por ex. triazolam oral e midazolam oral (para precauções sobre a administração de midazolam por via parentérica, ver secção 4.5)) ou vasospasmo periférico ou isquémia e isquémia de outros tecidos, incluindo isquémia cerebral ou do miocárdio (por ex. derivados da ergotamina).

A associação de Agenerase com ritonavir está contra-indicada em doentes com compromisso hepático grave.

Está contra-indicada a administração concomitante da combinação terapêutica rifampicina e Agenerase com uma dose baixa de ritonavir (ver secção 4.5).

Agenerase com ritonavir não deve ser co-administrado com medicamentos com janela terapêutica estreita que sejam altamente dependentes do metabolismo por CYP2D6, por ex. flecainida e propafenona (ver secção 4.5).

As preparações medicinais contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*) não devem ser utilizadas concomitantemente com amprenavir devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e dos efeitos clínicos do amprenavir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser alertados de que Agenerase, ou qualquer outra terapêutica antirretrovírica corrente, não cura a infecção VIH, podendo continuar a desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção VIH. As terapêuticas antirretrovíricas correntes, incluindo Agenerase, não demonstraram prevenir o risco de transmissão do VIH a outros indivíduos por contacto sexual ou transmissão sanguínea. Devem manter-se as precauções adequadas.

Com base nos dados farmacodinâmicos actuais, o amprenavir deve ser utilizado em associação com, pelo menos, dois outros antirretrovíricos. Quando o amprenavir é administrado em monoterapia, ocorre um rápido desenvolvimento de vírus resistentes (ver secção 5.1). Agenerase cápsulas deve ser normalmente administrado em associação com ritonavir em doses baixas e em associação com outros antirretrovíricos (ver secção 4.2).

Doença Hepática: Não está estabelecida a segurança e eficácia de amprenavir em doentes com disfunção hepática significativa subjacente. Agenerase cápsulas está contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave quando em associação com ritonavir (ver secção 4.3). Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica de associação antirretrovírica têm um risco acrescido de acontecimentos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica concomitante antivírica para a hepatite B ou C, consultar a informação relevante, para estes medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica activa, têm um aumento da frequência de anomalias na função hepática, durante a terapêutica de associação antirretrovírica e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se se verificar agravamento da doença hepática, deverá ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento nestes doentes.

Medicamentos - interacções

Não se recomenda a utilização concomitante de Agenerase com ritonavir e fluticasona ou outros glucocorticóides que são metabolizados pelo CYP3A4, a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteróides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal (ver secção 4.5).

A sinvastatina e a lovastatina, inibidores da HMG-CoA redutase, são altamente dependentes da CYP3A4 para a sua metabolização, pelo que não se recomenda o uso concomitante de Agenerase com sinvastatina ou lovastatina devido ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabiomiólise. Devem também ser tomadas precauções se Agenerase for usado em simultâneo com a atorvastatina, a qual é metabolizada numa menor extensão pela CYP3A4. Nesta situação, deve ser considerada uma redução da dose de atorvastatina. Se o tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase for indicado, recomenda-se o uso de pravastatina ou fluvastatina (ver secção 4.5).

Está disponível monitorização das concentrações de alguns medicamentos que podem causar efeitos indesejáveis graves e/ou com risco de vida, tais como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, antidepressivos tricíclicos e varfarina (monitorizar International Normalised Ratio). Este procedimento deverá minimizar potenciais problemas de segurança resultantes da utilização concomitante.

Não se recomenda a utilização concomitante de Agenerase com halofantrina e lidocaína (sistémica) (ver secção 4.5).

Os medicamentos anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) devem ser utilizados com precaução. Agenerase poderá ser menos eficaz em doentes que tomam estes medicamentos

concomitantemente, devido ao decréscimo das concentrações plasmáticas de amprenavir (ver secção 4.5).

Recomenda-se monitorização das concentrações terapêuticas dos medicamentos imunossupressores (ciclosporina, tacrolimos, rapamicina) quando co-administrados com Agenerase (ver secção 4.5).

Recomenda-se precaução quando Agenerase é utilizado concomitante com inibidores da PDE5 (por ex. sildenafil e vardenafil) (ver secção 4.5).

Recomenda-se precaução quando Agenerase é utilizado concomitante com delavirdina (ver secção 4.5).

Recomenda-se redução da dose de rifabutina em pelo menos 50 %, quando administrada com Agenerase. Quando o ritonavir é administrado concomitantemente poderá ser necessário uma maior redução da dose (ver secção 4.5).

A eficácia dos contraceptivos hormonais poderá ser alterada, devido ao potencial para interacções metabólicas com o amprenavir, no entanto, não está disponível informação suficiente para prever a natureza destas interacções. Portanto, recomenda-se que as mulheres com possibilidade de engravidar utilizem métodos de contracepção alternativos seguros (ver secção 4.5).

A administração concomitante de amprenavir e metadona conduz à redução das concentrações de metadona. Portanto, quando a metadona é administrada com amprenavir, os doentes devem ser monitorizados quanto ao síndrome de abstinência de opióides, em particular se for também administrado ritonavir em baixas doses. Presentemente, não podem ser feitas recomendações relativamente ao ajuste da dose de amprenavir quando este é administrado com metadona.

Agenerase cápsulas contém vitamina E (36 UI/cápsula de 50 mg), pelo que não se recomenda a administração adicional de suplementos de vitamina E.

Agenerase cápsulas contém também sorbitol (E420). Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Devido ao potencial risco de toxicidade devido ao elevado conteúdo em propilenoglicol de Agenerase solução oral, esta formulação está contra-indicada em crianças de idade inferior a 4 anos, devendo ser utilizada com precaução noutros grupos de doentes. Deverá consultar-se o Resumo das Características do Medicamento de Agenerase solução oral para completa informação de prescrição.

Erupções / reacções cutâneas

A maior parte dos doentes com erupções cutâneas ligeiras ou moderadas podem manter o tratamento com Agenerase. A utilização de anti-histamínicos adequados (por ex. dicloridrato de cetirizina) poderá reduzir o prurido e acelerar a resolução das erupções cutâneas. O tratamento com Agenerase deverá ser permanentemente interrompido quando as erupções forem acompanhadas de sintomas sistémicos ou alérgicos ou envolvimento das mucosas (ver secção 4.8).

Hiperglicemia

Foi notificado desenvolvimento de diabetes *mellitus*, hiperglicemia ou exacerbação de diabetes *mellitus* pré-existente em doentes tratados com antirretrovíricos, incluindo inibidores da protease. Em alguns doentes, a hiperglicemia foi grave e, em alguns casos, associada a cetoacidose. Muitos dos doentes apresentaram um quadro clínico confuso, alguns requerendo terapêutica com fármacos que foram associados ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* ou hiperglicemia. Devem ser feitos testes sanguíneos aos níveis de glucose antes de iniciar a terapêutica com Agenerase e a intervalos periódicos durante esse tratamento.

Lipodistrofia

A terapêutica de associação antirretrovírica foi associada com a redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infectados pelo VIH. As consequências a longo prazo deste efeito são actualmente desconhecidas. O conhecimento sobre o mecanismo é incompleto. Foi colocada a hipótese de existir uma relação entre a lipomatose visceral, os inibidores da protease (IP), a lipoatrofia e os nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ITRNs). Um risco acrescido de lipodistrofia foi associado com factores individuais, tais como a idade avançada, e com factores relacionados com o fármaco, como a longa duração da terapêutica antirretrovírica e as alterações metabólicas associadas. O exame clínico deve incluir a avaliação dos sinais físicos da redistribuição do tecido adiposo.

Elevações lipídicas

O tratamento com amprenavir resultou em aumentos na concentração de triglicéridos e de colesterol. Devem ser feitos testes aos níveis de triglicéridos e de colesterol antes de iniciar a terapêutica com Agenerase e a intervalos periódicos durante esse tratamento, ver secção 4.8.

As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Doentes hemofílicos

Em doentes hemofílicos do tipo A e B tratados com inibidores da protease foi notificado aumento da hemorragia, incluindo hematoma cutâneo espontâneo e hemartroses. Em alguns doentes administrou-se factor VIII adicional. Em mais de metade dos casos notificados, o tratamento com inibidores da protease foi mantido ou reiniciado caso tivesse sido interrompido. Foi sugerida relação causal, no entanto, o mecanismo de acção não foi clarificado. Os doentes hemofílicos devem portanto ter conhecimento da possibilidade de aumento das hemorragias.

Síndrome de Reactivação Imunológica

Em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reacções foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

Osteonecrose:

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica anti-retroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifactorial (incluindo a utilização de corticosteróides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Foram realizados estudos de interacção com amprenavir como único inibidor da protease. Quando amprenavir e ritonavir são administrados concomitantemente, o perfil de interacção metabólica de ritonavir pode ser predominante porque o ritonavir é um inibidor do CYP3A4 mais potente. O ritonavir também inibe a CYP2D6 e induz a CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 e a transferase glucuronosilo. Portanto, deve ser consultada a informação completa sobre a prescrição de ritonavir antes de se iniciar a terapêutica com Agenerase e ritonavir.

O amprenavir e ritonavir são principalmente metabolizados no fígado pela enzima CYP3A4. Portanto, os medicamentos que partilhem esta via metabólica ou que alterem a actividade da CYP3A4 poderão alterar a farmacocinética do amprenavir. Do mesmo modo, o amprenavir e o ritonavir pode também alterar a farmacocinética de outros medicamentos que partilhem esta via metabólica.

Associações contra-indicadas (ver secção 4.3)

Substratos da CYP3A4 com índice terapêutico estreito:

Agenerase não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos com janela terapêutica estreita contendo substâncias activas que sejam substrato do citocromo P450 3A4 (CYP3A4). A administração concomitante pode resultar numa inibição competitiva do metabolismo destas substâncias activas, levando ao aumento dos níveis plasmáticos e conduzindo a reacções adversas graves e/ou com risco de vida, tais como arritmias cardíacas (por ex. amiodarona, astemizol, bepridilo, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina) ou vasospasmo periférico ou isquémia (por ex. ergotamina, dihidroergotamina).

Substratos da CYP2D6 com índice terapêutico estreito:

Agenerase com ritonavir não devem ser co-administrados com medicamentos contendo substâncias activas altamente dependentes do metabolismo por CYP2D6 e para os quais estão associadas reacções adversas graves e/ou com risco de vida em concentrações elevadas no plasma. Estas substâncias activas incluem a flecainida e propafenona.

Rifampicina:

A rifampicina é um indutor potente do CYP3A4 e foi demonstrado que provoca uma diminuição de 82% da AUC do amprenavir, o que pode resultar em falência virulógica e desenvolvimento de resistências. Durante as tentativas para ultrapassar a diminuição de exposição através do aumento da dose de outros inibidores da protease com ritonavir, verificou-se uma frequência elevada de reacções hepáticas. Está contra-indicada a administração concomitante da combinação terapêutica rifampicina e Agenerase com uma dose baixa de ritonavir. (ver secção 4.3)

Erva de São João (*Hypericum perforatum*):

Os níveis séricos de amprenavir podem ser reduzidos pela utilização concomitante da preparação medicinal erva de São João (*Hypericum perforatum*). Este efeito deve-se à indução das enzimas metabolizadoras pela erva de São João. Portanto, as preparações medicinais contendo erva de São João não devem ser associadas a Agenerase. Caso o doente já esteja a tomar erva de São João, devem verificar-se os níveis de amprenavir e, se possível, os níveis virais, e interromper a administração da erva de São João. Os níveis de amprenavir poderão aumentar quando for interrompida a administração da erva de São João. Poderá ser necessário ajuste da dose de amprenavir. O efeito indutor poderá persistir durante pelo menos 2 semanas após interrupção do tratamento com erva de São João.

- **Outras associações**

São de salientar os seguintes dados sobre interacções obtidos em adultos:

Antirretrovirais

- ***Inibidores da protease (IP):***

Indinavir: após administração com amprenavir, a AUC, a C_{min} e a C_{max} do indinavir diminuiram 38 %, 27 % e 22 %, respectivamente. Desconhece-se a relevância clínica destas alterações. A AUC, C_{min} e C_{max} do amprenavir aumentaram 33 %, 25 % e 18 %, respectivamente. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando o indinavir é administrado em associação com amprenavir.

Saquinavir: após administração com amprenavir, a AUC e a C_{min} do saquinavir diminuiram 19 % e 48 %, respectivamente, e a C_{max} aumentou 21 %. Desconhece-se a relevância clínica destas alterações. A AUC, a C_{min} e a C_{max} do amprenavir diminuiram 32 %, 14 % e 37 %, respectivamente. Não é

necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando o saquinavir é administrado em associação com amprenavir.

Nelfinavir: após administração com amprenavir, a AUC, C_{\min} e C_{\max} do nelfinavir aumentaram 15 %, 14 % e 12 %, respectivamente. A C_{\max} do amprenavir diminuiu 14 %, enquanto que a AUC e a C_{\min} aumentaram 9 % e 189 %, respectivamente. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando o nelfinavir é administrado em associação com amprenavir (ver também efavirenze, abaixo).

Ritonavir: após administração de ritonavir (100 mg, duas vezes por dia) em associação com amprenavir cápsulas (600 mg, duas vezes por dia), a AUC e C_{\min} do amprenavir aumentaram 64% e 508% respectivamente e a C_{\max} diminuiu 30% em comparação com os valores atingidos após a administração de 1200 mg de amprenavir cápsulas, duas vezes por dia. Nos ensaios clínicos, têm sido utilizadas doses de amprenavir de 600 mg, duas vezes por dia, e de 100 mg de ritonavir, duas vezes por dia; confirmando a segurança e a eficácia deste regime posológico.

Lopinavir / ritonavir (Kaletra): num estudo farmacocinético aberto, não realizado em jejum, as AUC, C_{\max} e C_{\min} do lopinavir diminuíram 38%, 28% e 52%, respectivamente quando foi administrado amprenavir (750 mg duas vezes por dia) em associação com Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir duas vezes por dia). No mesmo estudo, a AUC, C_{\max} e C_{\min} do amprenavir aumentaram respectivamente 72%, 12%, e 483%, em comparação com os valores obtidos após doses padrão de amprenavir (1200 mg duas vezes por dia).

Os valores plasmáticos de C_{\min} de amprenavir atingidos com a associação de amprenavir (600 mg duas vezes por dia) em associação com Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir duas vezes por dia) são, aproximadamente, 40-50% inferiores aos atingidos quando amprenavir (600 mg duas vezes por dia) é administrado em associação com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia.

A adição de ritonavir adicional a um regime posológico de amprenavir mais Kaletra aumenta os valores da C_{\min} de lopinavir, mas não os valores da C_{\min} de amprenavir.

Não se recomenda qualquer posologia para a administração concomitante de amprenavir e Kaletra, aconselhando-se, no entanto, monitorização rigorosa, uma vez que se desconhece a segurança e eficácia desta associação.

- ***Inibidores análogos de nucleósidos da transcriptase reversa (NRTIs):***

Zidovudina: a AUC e a C_{\max} da zidovudina aumentaram 31 % e 40 %, respectivamente, após administração com amprenavir. A AUC e a C_{\max} do amprenavir não foram alteradas. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando a zidovudina é administrada em associação com amprenavir.

Lamivudina: a AUC e a C_{\max} da lamivudina e do amprenavir, respectivamente, não foram alteradas após administração concomitante de ambos os fármacos. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando a lamivudina é administrada em associação com amprenavir.

Abacavir: a AUC, a C_{\min} e a C_{\max} do abacavir não foram alteradas após administração com amprenavir. A AUC, a C_{\min} e a C_{\max} do amprenavir aumentaram 29 %, 27 % e 47 %, respectivamente. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando o abacavir é administrado em associação com amprenavir.

Didanosina: não foram efectuados ensaios clínicos farmacocinéticos com Agenerase em associação com didanosina, no entanto, devido ao seu componente antiácido, recomenda-se que a didanosina e Agenerase sejam administrados com pelo menos uma hora de intervalo (ver Antiácidos, abaixo).

- ***Inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs):***

Efavirenze: em adultos, o efavirenze diminuiu a C_{\max} , a AUC e a C_{\min} do amprenavir em aproximadamente 40 %. Quando o amprenavir é associado ao ritonavir, o efeito do efavirenze é

compensado pelo efeito intensificador farmacocinético do ritonavir. Portanto, se o efavirenze é administrado em associação ao amprenavir (600 mg, duas vezes por dia) e ritonavir (100 mg, duas vezes por dia), não é necessário ajuste da dose.

Caso o efavirenze seja administrado em associação ao amprenavir e nelfinavir, não é necessário ajuste da dose de qualquer dos fármacos.

Não se recomenda a associação de efavirenze a amprenavir e saquinavir, pois a exposição a ambos os inibidores da protease estará diminuída.

Não se podem fazer recomendações posológicas relativamente à administração concomitante de amprenavir com outros inibidores da protease e efavirenze em crianças. Estas associações deverão ser evitadas em doentes com compromisso hepático.

Nevirapina: O efeito da nevirapina sobre outros inibidores da protease do VIH e resultados limitados, sugerem que a nevirapina poderá diminuir as concentrações séricas de amprenavir.

Delavirdina: a AUC, a C_{max} e a C_{min} da delavirdina foram reduzidas em 61%, 47% e 88%, respectivamente, quando administradas com amprenavir. A AUC, a C_{max} e a C_{min} do amprenavir foram aumentadas em 130%, 40% e 125%, respectivamente.

Não existem recomendações posológicas para a administração concomitante de amprenavir e delavirdina. Se estes fármacos forem usados concomitantemente, é aconselhada precaução, uma vez que a delavirdina pode tornar-se menos efectiva, devido à sua diminuição e consequente concentração plasmática sub-terapêutica potencial.

Não se podem fazer recomendações posológicas relativamente à administração concomitante de amprenavir e ritonavir em dose baixa com delavirdina. Devem ser tomadas precauções se estes medicamentos forem administrados concomitantemente, e uma monitorização clínica e virológica apertada deve ser realizada, uma vez que é difícil prever o efeito da associação de amprenavir e ritonavir na delavirdina.

Antibióticos/antifúngicos

Rifabutina: a administração concomitante de amprenavir com rifabutina resultou num aumento de 193 % na AUC da rifabutina e num aumento dos acontecimentos adversos relacionados com a rifabutina. É provável que o aumento da concentração plasmática de rifabutina se deva à inibição do metabolismo da rifabutina, mediado pela CYP3A4, pelo amprenavir. Apesar de não estarem disponíveis dados clínicos, quando for clinicamente necessária a administração concomitante de rifabutina com Agenerase, é necessário reduzir a dose de rifabutina para, pelo menos, metade da dose recomendada. Quando o ritonavir é administrado concomitantemente pode ocorrer um maior aumento na concentração de rifabutina.

Claritromicina: a administração com amprenavir não alterou a AUC e a C_{min} da claritromicina, a C_{max} diminuiu 10 %. A AUC, a C_{min} e a C_{max} do amprenavir aumentaram 18 %, 39 % e 15 %, respectivamente. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando a claritromicina é administrada em associação com amprenavir. Quando ritonavir é administrado concomitantemente pode ocorrer um aumento na concentração de claritromicina.

Eritromicina: não foram efectuados ensaios clínicos farmacocinéticos com Agenerase em associação com eritromicina, no entanto, os níveis plasmáticos de ambos os fármacos poderão estar aumentados em caso de administração concomitante.

Cetoconazol/ Itraconazol: após administração com amprenavir em monoterapia, a AUC e a C_{max} do cetoconazol aumentaram 44 % e 19 %, respectivamente. A AUC do amprenavir aumentou 31 %, e a C_{max} diminuiu 16 %. Espera-se que as concentrações de itraconazol aumentem da mesma forma que as de cetoconazol. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando cetoconazol ou itraconazol é administrado em associação com amprenavir.

Co-administração de fosamprenavir 700 mg com ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, e cetoconazol 200 mg, uma vez ao dia, aumenta a C_{max} plasmática de cetoconazol em 25 % e aumenta a $AUC(0-\tau)$ 2,69 vezes do que o observado, aquando da administração de cetoconazol 200 mg, uma vez ao dia, sem a administração concomitante de fosamprenavir com ritonavir. A C_{max} , AUC e a C_{min} de amprenavir não foram alteradas. Quando administrado com Agenerase associado a ritonavir, não são recomendadas doses elevadas (>200 mg/dia) de cetoconazol ou itraconazol.

Outras interacções possíveis

Outros medicamentos, citados de seguida, incluindo exemplos de substratos, inibidores ou indutores da CYP3A4, poderão interagir com Agenerase, quando administrados concomitantemente. Não se conhece, nem foi investigado, o significado clínico destas possíveis interacções. Portanto, os doentes devem ser monitorizados relativamente a reacções tóxicas associadas a estes medicamentos, quando os mesmos forem administrados em associação com Agenerase.

Antiácidos: com base na informação relativa a outros inibidores da protease, não se recomenda a administração simultânea de antiácidos com Agenerase, pois a sua absorção poderá diminuir. Recomenda-se a administração de antiácidos e Agenerase com, pelo menos, uma hora de intervalo.

Substâncias activas anticonvulsivantes: a administração concomitante de substâncias activas anticonvulsivantes, conhecidas como indutores enzimáticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) com amprenavir, pode levar a uma diminuição da concentração plasmática de amprenavir. Estas associações devem ser utilizadas com precaução, recomendando-se a monitorização da concentração terapêutica (ver secção 4.4).

Bloqueadores dos canais de cálcio: o amprenavir poderá aumentar as concentrações séricas dos bloqueadores dos canais de cálcio tais como diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina e verapamil, resultando possivelmente num aumento da actividade e toxicidade destes fármacos.

Medicamentos para a disfunção erétil: com base na informação relativa a outros inibidores da protease, recomenda-se precaução na prescrição de inibidores da PDE5 (por ex. sildenafil e vardenafil) a doentes em tratamento com Agenerase. A administração concomitante com Agenerase pode aumentar substancialmente as concentrações plasmáticas dos inibidores da PDE5 e provocar reacções adversas associadas aos inibidores da PDE5, incluindo hipotensão, alterações da visão e priapismo (ver secção 4.4).

Propionato de fluticasona (interacção com ritonavir): num estudo clínico no qual ritonavir cápsulas 100 mg, duas vezes por dia, foi co-administrado com propionato de fluticasona, 50 μ g por via nasal (4 vezes por dia), durante 7 dias em indivíduos saudáveis, os níveis plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaram significativamente, enquanto que os níveis de cortisol endógeno decresceram 86%, aproximadamente (intervalo de confiança 90%, 82-89%). Pode esperar-se uma exacerbação dos efeitos quando o propionato de fluticasona é inalado. Em doentes em tratamento com ritonavir e propionato de fluticasona, administrado por via inalatória ou nasal, foram notificados efeitos sistémicos dos corticosteróides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal. Estes efeitos podem igualmente verificar-se com outros corticosteróides metabolizados via P450 3A, como por exemplo a budesonida. Consequentemente, não se recomenda a administração concomitante de Agenerase com ritonavir e estes glucocorticóides a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteróides (ver secção 4.4). Deve considerar-se a redução da dose do glucocorticóide com monitorização cuidadosa dos efeitos locais e sistémicos, ou a substituição por um glucocorticóide que não seja substrato do CYP3A4 (por exemplo, a beclometasona). Além disso, no caso de suspensão dos glucocorticóides, a redução progressiva da dose poderá ter de realizar-se por um período de tempo mais longo. Ainda não se conhecem os efeitos da elevada exposição sistémica da fluticasona nos níveis plasmáticos do ritonavir.

Inibidores da HMG-CoA redutase: é expectável que os inibidores da HMG-CoA redutase, tais como a lovastatina e a sinvastatina, altamente dependentes da CYP3A4 para a sua metabolização, tenham um

aumento marcado das suas concentrações plasmáticas, quando administrados com Agenerase. Uma vez que o aumento das concentrações dos inibidores da HMG-CoA redutase podem causar miopatia, incluindo rabiomiólise, a associação destes fármacos a Agenerase não é recomendada. A atorvastatina é menos dependente da CYP3A4 para a sua metabolização. Deve ser administrada a menor dose possível de atorvastatina quando em concomitância com Agenerase. O metabolismo da pravastatina e da fluvastatina não é dependente da CYP3A4, e não são esperadas interações com os inibidores da protease. Se estiver indicado tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase, recomenda-se a fluvastatina ou pravastatina.

Imunossuppressores: recomenda-se monitorização frequente da concentração plasmática dos imunossuppressores até estabilização dos níveis plasmáticos, uma vez que as concentrações plasmáticas de ciclosporina, rapamicina e tacrolimus podem aumentar, quando administradas concomitantemente com amprenavir (ver secção 4.4).

Midazolam: o midazolam é metabolizado extensivamente pelo CYP3A4. A co-administração com Agenerase com ou sem ritonavir pode originar um grande aumento na concentração desta benzodiazepina. Não foi realizado nenhum estudo sobre a interação medicamentosa da coadministração de Agenerase com benzodiazepinas. Com base na informação para outros inibidores do CYP3A4, espera-se que as concentrações plasmáticas do midazolam sejam significativamente superiores quando o midazolam é administrado oralmente. Assim, Agenerase não deve ser coadministrado com midazolam administrado oralmente (ver secção 4.3), pelo que, deve tomar-se precaução na coadministração de Agenerase e midazolam via parentérica. A informação sobre a administração concomitante de midazolam via parentérica com outros inibidores da protease sugere um aumento possível de 3-4 vezes nos níveis plasmáticos de midazolam. Se Agenerase com ou sem ritonavir for coadministrado com midazolam via parentérica, deverá ser efectuado numa unidade de cuidados intensivos (UCI) ou ambiente semelhante que assegure uma monitorização clínica cuidadosa e controlo médico adequado numa situação de depressão respiratória a/ou sedação prolongada. Deverá ser considerado um ajuste na dose do midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.

Metadona e derivados dos opióides: a administração concomitante de metadona e amprenavir resultou numa diminuição da C_{max} e da AUC do enantiómero activo da metadona (enantiómero R) de, respectivamente, 25 % e 13 %, enquanto que a C_{max} , a AUC e a C_{min} do enantiómero inactivo da metadona (enantiómero S) diminuíram, respectivamente, 48 %, 40 % e 23 %. Quando a metadona é administrada com amprenavir, os doentes devem ser monitorizados quanto ao síndrome de abstinência de opióides, em particular quando é também administrado ritonavir em baixas doses.

Comparativamente a um grupo controlo histórico não emparelhado, a administração concomitante de metadona e amprenavir resultou numa diminuição de 30 %, 27 % e 25 %, respectivamente, da AUC, C_{max} e C_{min} séricas de amprenavir. Não é possível fazer recomendações relativamente ao ajuste da dose de amprenavir na administração concomitante com metadona, devido ao baixo nível de confiança inerente aos controlos históricos não emparelhados.

Anticoagulantes orais: em caso de administração de Agenerase com varfarina ou outro anticoagulante oral recomenda-se uma monitorização reforçada do *International Normalised Ratio*, devido ao possível aumento ou decréscimo do efeito antitrombótico (ver secção 4.4).

Esteróides: os estrogénios e progestagénios podem interagir com o amprenavir. No entanto, a informação actualmente disponível não é suficiente para determinar a natureza desta interacção. A administração concomitante de 0,035 mg etinilestradiol e 1,0 mg noretindrona resultou numa diminuição da AUC e da C_{min} do amprenavir de, respectivamente, 22 % e 20 %, sem alteração da C_{max} . A C_{min} do etinilestradiol aumentou em cerca de 32 %, enquanto a AUC e a C_{min} da noretindrona aumentaram, respectivamente, 18 % e 45 %. Recomenda-se a utilização de métodos contraceptivos alternativos em mulheres com possibilidade de engravidar. Quando ritonavir é administrado concomitantemente, não se pode prever o efeito sobre as concentrações dos contraceptivos hormonais, por isso, recomendam-se métodos contraceptivos alternativos.

Antidepressivos tricíclicos: recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e reacções adversas dos antidepressivos tricíclicos (por ex. desipramina e nortriptilina) quando administrados concomitantemente com Agenerase (ver secção 4.4).

Paroxitina: as concentrações plasmáticas da paroxitina podem diminuir significativamente quando coadministrada com amprenavir e ritonavir. O mecanismo desta interacção permanece desconhecido. Baseado na comparação histórica, os parâmetros farmacocinéticos do amprenavir não foram alterados pela paroxitina. Consequentemente, se a paroxitina for coadministrada com Agenerase e ritonavir, a abordagem recomendada é titração de dose da paroxitina baseada na avaliação clínica da resposta do antidepressivo. Adicionalmente, doentes com uma dosagem estável de paroxitina que comecem tratamento com Agenerase e ritonavir devem ser monitorizados quanto à resposta ao antidepressivo.

Outras substâncias: o amprenavir poderá aumentar as concentrações plasmáticas de outras substâncias, incluindo: clozapina, cimetidina, dapsona e loratadina. Algumas substâncias (por ex. lidocaína (por via sistémica) e halofantrina) podem provocar reacções adversas graves quando administradas com Agenerase. Não se recomenda a sua utilização concomitante (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez: não existem dados suficientes sobre a utilização de amprenavir em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Este medicamento deve ser utilizado durante a gravidez somente após análise cuidadosa dos benefícios possíveis comparativamente ao risco potencial para o feto.

Amamentação: foi detectado material relacionado com o amprenavir no leite de ratos fêmeas lactantes. No entanto, desconhece-se se o amprenavir é excretado no leite humano. Num estudo de toxicidade reprodutiva efectuado em ratos fêmeas grávidas, com administração desde a fase de implantação uterina até à fase de lactação, o aumento de peso da ninhada durante o período de lactação foi inferior. A exposição sistémica das progenitoras associada a este efeito foi semelhante à exposição no ser humano, após administração da dose recomendada. O desenvolvimento subsequente desta ninhada, incluindo fertilidade e capacidade reprodutora, não foi afectado pela administração materna de amprenavir.

Recomenda-se, portanto, que as mulheres em tratamento com Agenerase não amamentem os seus filhos. Além disso, recomenda-se que as mulheres com infecção VIH não amamentem os seus filhos de modo a evitar a transmissão do vírus.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança de Agenerase em associação com vários outros agentes antirretrovíricos foi estudada em adultos e crianças de idade superior a 4 anos, em ensaios clínicos controlados. Os acontecimentos adversos considerados como associados à utilização de Agenerase são sintomas gastrointestinais, erupções e parestesia oral/peri-oral. A maioria dos efeitos indesejáveis associados à terapêutica com Agenerase foram de gravidade ligeira a moderada, de início precoce e raramente limitativos do tratamento. Para muitos destes efeitos, não está claro se estão relacionados com Agenerase, com terapêuticas concomitantes para o controlo da infecção VIH ou com o curso da doença.

Nas crianças, o perfil de segurança é semelhante ao observado nos adultos.

As reacções adversas estão listadas segundo a classificação MedDRA, por classe de sistemas de órgãos e frequência. As categorias de frequência utilizadas são:

Muito frequentes	≥ 1 em 10
Frequentes	≥ 1 em 100 e < 1 em 10
Pouco frequentes	≥ 1 em 1 000 e < 1 em 100
Raros	≥ 1 em 10 000 e < 1 em 1 000

As categorias de frequência para os seguintes acontecimentos adversos foi baseada na informação de ensaios clínicos e pós-comercialização.

A maioria dos seguintes eventos adversos provêm de dois ensaios clínicos (PROAB3001, PROAB3006) envolvendo indivíduos sem tratamento prévio com PI a tomar 1200 mg de Agenerase duas vezes por dia. São incluídos os eventos adversos (grau 2-4) notificados pelos investigadores como atribuíveis à medicação em estudo e que ocorreram em >1% dos doentes, bem como alterações laboratoriais de grau 3-4 emergentes do tratamento. É de notar que não foram consideradas as taxas anteriores, nos grupos comparadores.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes:	Hipercolesterolemia
Frequentes:	Triglicéridos elevados, amilase elevada, redistribuição anormal do tecido adiposo corporal, anorexia
Pouco frequentes:	Hiperglicemia

Os triglicéridos elevados, amilase elevada e hiperglicemia (grau 3-4) foram primariamente notificados em doentes com valores iniciais alterados.

Os aumentos no colesterol foram de intensidade de grau 3-4.

A terapêutica de associação antirretrovírica tem sido associada a uma redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia) em doentes infectados pelo VIH, incluindo a perda da camada adiposa subcutânea periférica e facial, aumento de tecido adiposo intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acumulação de gordura dorsocervical (nuca de búfalo).

Os sintomas da redistribuição anormal do tecido adiposo corporal não foram frequentes com o amprenavir, no PROAB3001. Foi notificado somente um caso (nuca de búfalo) em 113 (< 1 %) indivíduos sem tratamento prévio com antirretrovíricos, tratados com amprenavir em associação com lamivudina/zidovudina durante um período médio de 36 semanas. No estudo PROAB3006, foram notificados sete casos (3 %) em 245 indivíduos no grupo tratado com amprenavir previamente tratados com NRTIs e em 27 (11 %) de 241 indivíduos no grupo tratado com indinavir, administrado em associação com vários NRTIs durante um período médio de 56 semanas (p<0,001).

A terapêutica de associação antirretrovírica tem sido associada a alterações metabólicas, tais como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactatemia (ver secção 4.4).

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes:	Alterações do humor, perturbações depressivas
-------------	---

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes:	Cefaleias
Frequentes:	Parestesia oral/perioral, tremores, perturbações do sono

Doenças gastrintestinais

Muito frequentes: Diarreia, náuseas, flatulência, vômitos
Frequentes: Dor abdominal, desconforto abdominal, sintomas dispépticos, fezes moles

Afecções hepatobiliares

Frequentes: Transaminases elevadas
Pouco frequentes: Hiperbilirrubinemia

Transaminases elevadas e hiperbilirrubinemia (grau 3-4) foram primariamente relatadas em doentes com valores iniciais anómalos. Quase todos os indivíduos com testes da função hepática anómalos tinham concomitantemente infecção pelos vírus da Hepatite B ou C.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito frequentes: Erupção cutânea
Pouco frequentes: Angioedema
Raros: Síndrome de Stevens-Johnson

As erupções cutâneas foram geralmente de intensidade ligeira a moderada, eritematosas ou maculopapulares, com ou sem prurido, ocorrendo durante a segunda semana de tratamento e resolvendo espontaneamente em duas semanas, sem interrupção do tratamento com amprenavir. Nos indivíduos tratados com amprenavir em associação com efavirenze, foi relatada uma incidência superior de erupções cutâneas. Também ocorreram reacções cutâneas graves ou com risco de vida em doentes tratados com amprenavir (ver secção 4.4).

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Foi notificado aumento da creatinafosfocinase, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise, com os inibidores da protease, particularmente em associação com análogos de nucleósido.

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com factores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica anti-retroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Fadiga

Em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais (ver secção 4.4).

Em doentes previamente tratados com IP e a tomar Agenerase cápsulas 600 mg, duas vezes por dia e ritonavir em dose baixa, 100 mg, duas vezes por dia, a natureza e a frequência dos eventos adversos (grau 2 – 4) e alterações laboratoriais de grau 3/4 foram semelhantes aos observados com Agenerase administrado isoladamente, com excepção do aumento dos níveis de triglicéridos e dos níveis de creatinafosfocinase que foram muito frequentes nos doentes a tomar Agenerase e ritonavir em dose baixa.

4.9 Sobredosagem

Há poucos relatos de sobredosagem com Agenerase. Caso ocorra sobredosagem, o doente deve ser monitorizado relativamente a indícios de toxicidade (ver secção 4.8), procedendo-se ao tratamento de suporte padrão conforme necessário. Como o amprenavir tem uma ligação às proteínas elevada, não é provável que a diálise seja útil na diminuição dos seus níveis sanguíneos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidor da protease, código ATC: J05A E05

Mecanismo de Acção

O amprenavir é um inibidor competitivo da protease do VIH-1. O amprenavir bloqueia o local activo da protease VIH-1, prevenindo assim a progressão da *gag* vírica e das poliproteínas precursoras *gag-pol*, resultando na formação de partículas víricas imaturas não infecciosas. A actividade antivírica observada *in vitro* com fosamprenavir deve-se à presença de vestígios de amprenavir.

Actividade antivírica *in vitro*

A actividade antivírica *in vitro* do amprenavir foi avaliada relativamente ao VIH-1 III B em linhas celulares de linfoblastos com infecção aguda e crónica (MT-4, CEM-CCRF, H9) e em linfócitos de sangue periférico. A concentração inibitória 50 % (CI_{50}) do amprenavir varia entre 0,012 a 0,08 μM em células com infecção aguda e foi de 0,41 μM em células cronicamente infectadas (1 μM = 0,50 $\mu\text{g/ml}$). A relação entre a actividade anti-VIH-1 *in vitro* do amprenavir e a inibição da replicação de VIH-1 em humanos não foi definida.

Resistência

In vitro

Foram seleccionados isolados de VIH-1 com sensibilidade diminuída ao amprenavir em experiências de passagem em série *in vitro*. A diminuição da sensibilidade ao amprenavir foi associada a vírus que desenvolveram mutações I50V, I84V, V32I+I47V ou I54M.

In vivo

a) doentes sem tratamento prévio com TAR ou sem tratamento prévio com IP
(Note: Agenerase não está aprovado em doentes sem tratamento prévio com TAR ou sem tratamento prévio com IP)

Foram avaliados vários regimes, em programas de desenvolvimento com amprenavir/fosamprenavir, com ou sem co-administração de ritonavir. A análise de amostras de falência virológica durante estes regimes, definiu quatro principais vias de resistência: V32I+I47V, I50V, I54L/M e I84V. As mutações adicionais observadas que podem contribuir para a resistência foram: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, 147V/L Q58E, 162V, L63P, V77I, 185V e 193L.

Quando os doentes sem tratamento prévio com TAR foram tratados com as doses actualmente aprovadas de fosamprenavir/ritonavir, assim como com outros regimes IP potenciados com ritonavir, as mutações descritas foram observadas pouco frequentemente.

Dezasseis dos 434 doentes sem tratamento prévio com TAR, que receberam fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg duas vezes ao dia no estudo ESS100732, apresentaram falência virológica às 48 semanas com 14 isolados genotipados. Três dos 14 isolados tinham mutações de resistência à protease. Foi observada uma mutação de resistência em cada um dos 3 isolados: K20K/R, I54I/L e I93I/L respectivamente.

A análise genotípica dos isolados demonstrou que em 13 de 14 doentes pediátricos que apresentaram falência virológica, entre os 59 doentes sem tratamento prévio IP envolvidos, foram observados padrões de resistência semelhantes aos observados em adultos.

b) doentes com tratamento prévio com IP

Amprenavir

Nos estudos em doentes com tratamento prévio com IP, PRO30017 (600 mg de amprenavir com 100 mg de ritonavir, duas vezes dia no sub-estudo A e B com 80 e 37 doentes respectivamente), surgiram as seguintes mutações em doentes com falência virológica: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M e I93L/M.

Fosamprenavir

Nos estudos em doentes com tratamento prévio com IP, APV30003 e sua extensão, APV30005 (700 mg de fosamprenavir com 100 mg de ritonavir duas vezes dia: n=107; surgiram as seguintes mutações em doentes apresentando falência virológica, ao longo de 96 semanas: L10F/I, , L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, , A71I/T/V, G73S, , V82A, I84V, , e L90M.

Nos estudos pediátricos, APV20003 e APV29005, 67 doentes com tratamento prévio com IP foram tratados com fosamprenavir/ritonavir e de 22 isolados genotipados de falência virológica, foram encontrados nove doentes com mutações de protease resultantes do tratamento. Os padrões de mutação foram semelhantes aos descritos em adultos com tratamento prévio com IP e tratados com fosamprenavir/ritonavir.

Análises baseadas em testes de resistência genotípica

Sistemas de interpretação genotípica podem ser utilizados para estimar a actividade de amprenavir/ritonavir ou fosamprenavir/ritonavir, em indivíduos com isolados resistentes a IP. O actual (Julho 2006) algoritmo ANRS AC-11 para fosamprenavir/ritonavir define resistência como a presença das mutações V32I+I47A/V, ou I50V, ou pelo menos quatro mutações entre: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V e L90M, e está associado a resistência fenotípica aumentada a fosamprenavir com ritonavir, bem como a reduzida probabilidade de resposta virológica (resistência). Conclusões relativas à relevância de determinadas mutações ou padrões mutacionais, estão sujeitas a alteração através de dados adicionais, e está recomendado que se consulte sempre os actuais sistemas de interpretação, para a análise dos resultados dos testes de resistência.

Análises baseadas em testes de resistência fenotípica

Sistemas de interpretação fenotípica clinicamente validados podem ser utilizados em conjunto com os dados da análise genotípica para estimar a actividade de amprenavir/ritonavir ou fosamprenavir/ritonavir, em doentes com isolados resistentes a IP. Companhias dos testes de diagnóstico de resistência desenvolveram limites fenotípicos clínicos máximos para FPV/RTV que podem ser usados para interpretar os resultados dos testes de resistência.

Resistência Cruzada

Foram seleccionados isolados de VIH-1 com sensibilidade diminuída ao amprenavir em experiências de passagem em série *in vitro*. A diminuição da sensibilidade ao amprenavir foi associada a vírus que desenvolveram mutações I50V, I84V, V32I+I47V ou I54M. Cada um destes quatro perfis genéticos, associados a susceptibilidade reduzida a amprenavir, produz alguma resistência cruzada a ritonavir mas, a susceptibilidade a indinavir, nelfinavir e saquinavir é geralmente mantida. Existem actualmente dados sobre a resistência cruzada entre amprenavir e outros inibidores da protease para as 4 vias de resistência ao fosamprenavir, sozinho ou em combinação com outras mutações. Tendo como base dados de vinte cinco doentes sem tratamento prévio antiretroviral, em falência a um regime contendo fosamprenavir (um dos quais demonstrou resistência inicial ao lopinavir e saquinavir e outro ao tipranavir) as vias de resistência associadas com amprenavir produzem uma resistência cruzada limitada a atazanavir/ritonavir (três em 25 isolados), darunavir/ritonavir (quatro em 25 isolados),

indinavir/ritonavir (um em 25 isolados) lopinavir/ritonavir (três em 24 isolados), saquinavir (três em 24 isolados) e tipranavir/ritonavir (quatro em 24 isolados).. Inversamente, amprenavir mantém actividade contra alguns isolados com resistência a outros IP e, esta actividade mantida dependeria do número e do tipo de mutações de resistência à protease presentes nos isolados.

O número de mutações-chave para a resistência aos IP aumenta acentuadamente com a duração de um regime terapêutico contendo IP em falência terapêutica. Recomenda-se a interrupção precoce dos tratamentos com insucesso terapêutico, a fim de limitar a acumulação de mutações múltiplas, que poderão ser prejudiciais para regimes de resgate subsequentes.

É pouco provável o desenvolvimento de resistência cruzada entre o amprenavir e os inibidores da transcriptase reversa, pois as enzimas-alvo são diferentes.

Não se recomenda a administração de Agenerase em monoterapia, devido ao rápido desenvolvimento de vírus resistentes.

Experiência clínica:

Adultos com tratamento prévio com IP, cápsulas de Agenerase potenciado

A evidência da eficácia de Agenerase em combinação com ritonavir 100 mg duas vezes dia é baseada no estudo PRO30017, um estudo aleatorizado, aberto, no qual adultos com tratamento prévio com IP em falência viral (carga viral ≥ 1000 cópias/ml) receberam quer Agenerase (600 mg duas vezes dia) em combinação com ritonavir (100 mg duas vezes dia) e análogos de nucleósido (NRTI) ou um tratamento IP standardizado, predominantemente reforçado com dose baixa de RTV.

Cento e sessenta e três (163) doentes infectados com vírus sensível ao Agenerase, a pelo menos um outro IP, e a pelo menos um NRTI foram incluídos no sub-estudo A do estudo PRO30017. A análise primária avaliou a não-inferioridade de APV/r em relação ao grupo de tratamento IP standardizado no que respeita à alteração média do tempo determinada a partir dos valores no início do estudo (AAUCMB) na carga viral plasmática (VIH-1 ARN) na semana 16 usando uma margem de não-inferioridade de 0,4 log 10 cópias/ ml.

Resultados na semana 16

	Amprenavir/ ritonavir (n = 80)	Tratamento IP standardizado (n = 83): Indinavir/ RTV (29%) Lopinavir/ RTV (36%) Saquinavir/ RTV (20%)	Diferença de tratamento
<i>Características no início do estudo</i>			
Média VIH-1 RNA (log ₁₀ cópias/ml) (intervalo)	4,11 (2,51 – 5,97)	4,10 (2,34 – 6,07)	
Média CD4 (células/ml) (intervalo)	265 (8 - 837)	322 (36 - 955)	
Número de IP administrados anteriormente [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Número médio de mutações primárias de IP ¹	1.0 (intervalo 0-2)	1.0 (intervalo 0-2)	
Número de NRTIs administrados	49 (61)	40 (48)	

anteriormente [n (%)] ≥ 4			
<i>Resultados^a</i>			
Média plasmática VIH – 1 RNA AAUCMB (log ₁₀ cópias/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (–0,250; 0,335) ^c
VIH – 1 RNA plasma inferior a 400 cópias/ml (%)	66	70	6 (–21; 9) ^c

^a População com intenção de tratar (Exposta): Análise observacional

^b Diferença média estratificada

^c Intervalo de confiança 95%

¹ As mutações primárias foram definidas como no EUA IAS na altura da análise original, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Crianças previamente sujeitas a terapêutica altamente potente, Agenerase não potenciado

A evidência de eficácia de Agenerase não potenciado foi baseada em dois estudos clínicos não controlados envolvendo 228 crianças infectadas com VIH com idades entre os 2 e os 18 anos, 152 destas tinham sido previamente tratadas com IP. Os estudos avaliaram a solução oral de Agenerase e cápsulas nas doses de 15 mg/kg três vezes dia, 20 mg/kg três vezes dia, 20 mg/kg duas vezes dia e 22,5 mg/kg duas vezes dia, contudo a maioria recebeu 20 mg/kg duas vezes dia. As crianças com pelo menos 13 anos de idade e com peso igual ou superior a 50 kg receberam 1200 mg de Agenerase duas vezes dia. Não foram administradas concomitantemente baixas doses de ritonavir e a maioria dos indivíduos com terapêutica prévia com IP tiveram contacto anterior com pelo menos um (78%) ou dois (42%) dos NRTIs administrados concomitantemente com Agenerase. À semana 48, aproximadamente 25% dos doentes envolvidos nos ensaios apresentavam concentrações plasmáticas de ARN VIH-1 < 10.000 cópias/ml e 9% < 400 cópias/ml com uma alteração média a partir dos valores no início do estudo em células CD4+ de 26 células/mm³ (n=74).

Com base nesta informação, deverá considerar-se cuidadosamente o benefício esperado de Agenerase não potenciado na optimização da terapêutica em crianças com terapêutica prévia com IP

Não existem dados sobre a eficácia de Agenerase potenciado em crianças.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: o amprenavir é bem e rapidamente absorvido após administração oral. Desconhece-se a sua biodisponibilidade absoluta devido à inexistência de uma formulação intravenosa apropriada para utilização no ser humano. Foi recuperada na urina e fezes aproximadamente 90 % de uma dose de amprenavir marcada com radioisótopo e administrada por via oral, principalmente na forma de metabolitos do amprenavir. Após administração oral, o tempo médio para as concentrações séricas máximas (t_{max}) de amprenavir é de 1-2 horas para as cápsulas, e de 0,5 a 1 hora para a solução oral. Observa-se um segundo pico após 10 a 12 horas, que poderá dever-se a uma absorção retardada ou à circulação enterohepática.

Em doses terapêuticas (1 200 mg, duas vezes por dia), a concentração máxima média no estado de equilíbrio ($C_{max,ss}$) de amprenavir cápsulas é de 5,36 µg/ml (0,92-9,81) e a concentração mínima média no estado de equilíbrio ($C_{min,ss}$) é de 0,28 µg/ml (0,12-0,51). A AUC média para um intervalo de administração de 12 horas é de 18,46 µg.h/ml (3,02-32,95). As cápsulas a 50 mg e a 150 mg mostraram ser bioequivalentes. Em doses equivalentes, a solução oral tem biodisponibilidade inferior comparativamente às cápsulas, com AUC e C_{max} aproximadamente 14 % e 19 % inferiores, respectivamente (ver secção 4.2).

Após administração de ritonavir (100 mg, duas vezes por dia) em associação com amprenavir (600 mg, duas vezes por dia), a AUC e C_{min} do amprenavir aumentaram 64% e 508% respectivamente e a

C_{max} diminuiu 30% em comparação com os valores atingidos após a administração de 1200 mg de amprenavir, duas vezes por dia.

A administração de amprenavir com alimentos resultou numa diminuição de 25 % na AUC, não tendo, no entanto, efeito na concentração sérica de amprenavir 12 horas após administração (C_{12}). Portanto, apesar de os alimentos alterarem o grau e velocidade de absorção, a concentração mínima no estado de equilíbrio ($C_{min,ss}$) não foi afectada pela ingestão de alimentos.

Distribuição: o volume aparente de distribuição é de aproximadamente 430 litros (6 l/kg, considerando 70 kg de peso corporal), sugerindo um elevado volume de distribuição com livre penetração do amprenavir nos tecidos, superior à circulação sistémica. A concentração de amprenavir no líquido cefalorraquidiano é inferior a 1 % da concentração plasmática.

Nos estudos *in vitro*, o amprenavir teve uma ligação às proteínas de aproximadamente 90 %. Liga-se principalmente à glicoproteína ácida alfa-1 (GAA), mas também à albumina. As concentrações de GAA diminuíram durante o decurso da terapêutica antirretrovírica. Esta alteração causará diminuição da concentração plasmática total de substância activa, no entanto, é provável que a quantidade de amprenavir livre, forma activa, não seja alterada. Enquanto que as concentrações absolutas de substância activa livre permanecem constantes, a percentagem de substância activa livre variará de forma directamente proporcional às concentrações totais de substância activa no estado de equilíbrio, entre a $C_{max,ss}$ e a $C_{min,ss}$ ao longo do intervalo de administração. Este facto resultará numa variação no volume de distribuição aparente da substância activa total. No entanto, o volume de distribuição da substância activa livre não é alterado.

Em geral, não se observam interacções clinicamente significativas devidas a deslocamento da ligação de fármacos que se liguem principalmente à GAA. Portanto, as interacções com o amprenavir, devidas a deslocamento da ligação às proteínas são muito improváveis.

Metabolismo: o amprenavir é principalmente metabolizado pelo fígado, sendo menos de 3 % excretado na urina na forma inalterada. A principal via metabólica é através da enzima CYP3A4 do citocromo P450. O amprenavir é substrato e inibidor da CYP3A4. Portanto, os medicamentos indutores, inibidores ou substratos da CYP3A4 devem ser utilizados com precaução quando administrados concomitantemente com Agenerase (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

Eliminação: o tempo de semi-vida de eliminação plasmática do amprenavir varia de 7,1 a 10,6 horas. Quando Agenerase cápsulas foi administrado com ritonavir a semi-vida plasmática de amprenavir aumentou. Após administração oral reiterada de amprenavir (1200 mg, duas vezes por dia) não há acumulação significativa da substância activa. A principal via de eliminação do amprenavir é por metabolização hepática sendo menos de 3 % excretado na urina na forma inalterada. Os metabolitos e o amprenavir na forma inalterada representam aproximadamente 14 % da dose administrada de amprenavir excretada na urina, e aproximadamente 75 % nas fezes.

Populações especiais:

Doentes pediátricos: a farmacocinética do amprenavir na criança (idade igual ou superior a 4 anos) é semelhante à do adulto. Após administração de Agenerase cápsulas em doses de 20 mg/kg, duas vezes por dia, e de 15 mg/kg, três vezes por dia, obteve-se uma exposição diária ao amprenavir semelhante à obtida pela administração de 1200 mg, duas vezes por dia, em adultos. A biodisponibilidade do amprenavir a partir da solução oral é 14 % inferior comparativamente às cápsulas. Portanto, as cápsulas e a solução oral de Agenerase não podem ser substituídos numa base de miligrama por miligrama.

Doentes idosos: a farmacocinética do amprenavir não foi estudada em doentes de idade superior a 65 anos.

Compromisso renal: não foram especificamente estudados doentes com compromisso renal. Menos de 3 % da dose terapêutica de amprenavir é excretada na urina na forma inalterada. A influência do

compromisso renal sobre a eliminação do amprenavir deve ser mínima, pelo que não se considera necessário ajuste da dose inicial. A *clearance* renal do ritonavir é também negligenciável; por isso, deve ser mínimo o impacto do compromisso renal na eliminação de amprenavir e ritonavir.

Compromisso hepático: a farmacocinética do amprenavir é significativamente alterada em doentes com compromisso hepático moderado a grave. A AUC aumentou aproximadamente 3 vezes em doentes com insuficiência moderada e 4 vezes em doentes com compromisso hepático grave. A depuração também diminuiu de forma correlacionada com a AUC. A dose deve portanto ser reduzida nestes doentes (ver secção 4.2). Estes regimes posológicos proporcionarão níveis plasmáticos de amprenavir comparáveis aos atingidos em indivíduos saudáveis a tomar uma dose de 1200 mg duas vezes por dia sem administração concomitante de ritonavir.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de carcinogenicidade a longo prazo com amprenavir no ratinho e rato, detectaram-se adenomas hepatocelulares benignos em machos com níveis de exposição equivalentes a 2 vezes (ratinhos) ou 3,8 vezes (ratos) a dose humana de 1200 mg duas vezes por dia de amprenavir em monoterapêutica. A estrutura hepatocelular alterada foi observada em ratinhos macho nas doses de pelo menos 2 vezes a exposição terapêutica no ser humano.

Foi observado uma maior incidência de carcinoma hepatocelular em todos os grupos ratos macho sujeitos ao tratamento com amprenavir. No entanto, este aumento não constitui uma diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controlo de ratinhos macho, através de testes apropriados. O mecanismo para os adenomas e carcinomas hepatocelulares encontrado nestes estudos não foi elucidativo e o significado dos efeitos observados para o ser humano é desconhecido. Contudo, existe pouca evidência dos dados de exposição humana, quer a partir de ensaios clínicos quer de dados de experiência pós-comercialização, para sugerir que estes sinais têm significado clínico.

O amprenavir não foi mutagénico ou genotóxico quando estudado nos ensaios de toxicidade genética *in vivo* e *in vitro*, incluindo: mutações reversíveis bacterianas (teste de Ames), linfoma de ratinho, formação de micronúcleos no rato e aberrações cromossómicas em linfócitos periféricos humanos.

Nos estudos de toxicidade em animais adultos, as observações clinicamente relevantes limitaram-se principalmente a alterações hepáticas e gastrointestinais. A toxicidade hepática consistiu em aumentos das enzimas hepáticas, peso do fígado e alterações a nível microscópico incluindo necrose dos hepatócitos. Esta toxicidade hepática pode ser monitorizada e detectada na utilização clínica, através do doseamento da AST, ALT e actividade da fosfatase alcalina. No entanto, os doentes tratados nos ensaios clínicos não apresentaram toxicidade hepática significativa durante a administração de Agenerase ou após a sua interrupção.

O amprenavir não teve efeito sobre a fertilidade.

Nos estudos no animal não foi observada toxicidade local ou potencial para sensibilização. No entanto, observou-se irritação ligeira no olho do coelho.

Nos estudos de toxicidade em animais jovens, tratados a partir dos quatro dias de idade, ocorreu mortalidade elevada em ambos os animais controlo e tratados com amprenavir. Estes resultados mostram que o animal jovem não possui as vias metabólicas completamente desenvolvidas, que lhe permitiriam excretar o amprenavir ou alguns excipientes críticos da formulação (por ex. propilenoglicol, PEG 400). Contudo, não se pode excluir a possibilidade de reacção anafiláctica relacionada com o PEG 400. Nos ensaios clínicos, a eficácia e segurança do amprenavir não foi ainda estabelecida em crianças de idade inferior a 4 anos.

Em ratinhos fêmeas, ratos fêmeas e coelhas grávidas não ocorreram efeitos *major* no desenvolvimento embriofetal. No entanto, numa exposição plasmática sistémica significativamente inferior (coelhas) ou não significativamente superior (rato fêmea) à exposição estimada para o ser humano, após

administração de doses terapêuticas, foram observadas algumas alterações menores, incluindo aumento do comprimento do timo e alterações ósseas menores, indicativas de atraso no desenvolvimento. Nos ratos fêmeas e coelhas grávidas, ocorreu um aumento do peso da placenta dependente da dose, o que poderá indicar efeitos na função placentar. Portanto, recomenda-se que as mulheres com possibilidade de engravidar e em tratamento com Agenerase, recorram a métodos de contracepção eficazes (por ex. métodos barreira).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Invólucro da cápsula:

gelatina,
glicerol,
d-sorbitol (E-420) e solução de sorbitanos,
dióxido de titânio
corante vermelho.

Conteúdo da cápsula:

succinato de d-alfa tocoferol polietilenoglicol 1000 (TPGS),
macrogol 400 (PEG 400),
propilenoglicol.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Manter o recipiente bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos em polietileno branco de alta densidade (HPDE) contendo 480 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os produtos não utilizados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 ONN
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/148/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 Outubro 2000

Data da última renovação: 17 Novembro 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO:

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Agenerase 150 mg cápsulas moles.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 150 mg de amprenavir.

Excipientes:
Sorbitol (E420)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole.

Oblongas, opacas, de cor branca a creme, com gravação “GX CC2”.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Agenerase está indicado, em associação com outros antirretrovíricos, para o tratamento de adultos e crianças, de idade superior a 4 anos, infectados pelo VIH-1 sujeitos a tratamento prévio com inibidores da protease (IP). Agenerase cápsulas deve ser habitualmente administrado com doses baixas de ritonavir por forma a aumentar a farmacocinética do amprenavir (ver secções 4.2 e 4.5). A escolha de amprenavir deve ser baseada em testes de resistência vírica individual e na história terapêutica dos doentes (ver secção 5.1).

Não foi demonstrado o benefício de Agenerase reforçado por ritonavir em doentes sem tratamento prévio com IP (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente no controlo da infecção VIH.

Deverá salientar-se a todos os doentes a importância da adesão ao regime posológico completo recomendado.

Agenerase destina-se a administração por via oral e pode ser tomado com ou sem alimentos.

Agenerase está também disponível em solução oral para utilização em crianças ou adultos com dificuldade em deglutir as cápsulas. A biodisponibilidade do amprenavir a partir da solução oral é 14 % inferior comparativamente às cápsulas. Portanto, as cápsulas e a solução oral de Agenerase não podem ser substituídos numa base de miligrama por miligrama (ver secção 5.2).

Adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 12 anos (peso corporal superior a 50 kg): a dose recomendada de Agenerase cápsulas é 600 mg, duas vezes por dia com 100 mg de ritonavir duas vezes dia, em associação com outros antirretrovíricos.

Caso Agenerase cápsulas seja utilizado sem ser potenciado por ritonavir, devem ser administradas doses elevadas de Agenerase (1200 mg duas vezes dia).

Crianças (4 a 12 anos) e doentes com peso corporal inferior a 50 kg: a dose recomendada de Agenerase cápsulas é 20 mg/kg de peso corporal, duas vezes por dia, em associação com outros antirretrovíricos, sem exceder uma dose diária total de 2400 mg (ver secção 5.1).

A farmacocinética, a eficácia e a segurança do Agenerase em associação com doses baixas de ritonavir ou de outros inibidores da protease, não foram ainda avaliadas em crianças. Portanto, estas associações deverão ser evitadas em crianças.

Crianças de idade inferior a 4 anos: devido à ausência de informação sobre a segurança e eficácia de Agenerase, em crianças de idade inferior a 4 anos, a sua administração não é recomendada (ver secção 5.2).

Idosos: a farmacocinética, a eficácia e a segurança do amprenavir não foram estudadas em doentes de idade superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso renal: não se considera necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático: a principal via de metabolização do amprenavir é a via hepática. Agenerase cápsulas deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático. A eficácia e a segurança clínicas não foram determinadas neste grupo de doentes. Existem resultados de farmacocinética para a utilização de Agenerase cápsulas sem ser potenciado por ritonavir, em indivíduos com compromisso hepático. Com base nos dados farmacocinéticos, a dose de Agenerase cápsulas deve ser reduzida para 450 mg, duas vezes por dia, em doentes com compromisso hepático moderado, e para 300 mg, duas vezes por dia, em doentes com compromisso hepático grave. Não se podem fazer recomendações posológicas em crianças com compromisso hepático (ver secção 5.2).

A utilização de amprenavir em associação com ritonavir não foi estudada em doentes com compromisso hepático. Relativamente a esta associação não se pode recomendar qualquer posologia. A associação deve ser administrada com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado e está contra-indicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

Agenerase não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos com janela terapêutica estreita que sejam substratos do citocromo P450 3A4 (CYP3A4). A administração concomitante pode originar inibição competitiva do metabolismo destes medicamentos, com potencial para acontecimentos adversos graves e/ou com risco de vida, tais como arritmias cardíacas (por ex. amiodarona, bepridilo, quinidina, terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida), depressão respiratória e/ou sedação prolongada (por ex. triazolam oral e midazolam oral (para precauções sobre a administração de midazolam por via parentérica, ver secção 4.5)) ou vasospasmo periférico ou isquémia e isquémia de outros tecidos, incluindo isquémia cerebral ou do miocárdio (por ex. derivados da ergotamina).

A associação de Agenerase com ritonavir está contra-indicada em doentes com compromisso hepático grave.

Está contra-indicada a administração concomitante da combinação terapêutica rifampicina e Agenerase com uma dose baixa de ritonavir (ver secção 4.5).

Agenerase com ritonavir não deve ser co-administrado com medicamentos com janela terapêutica estreita que sejam altamente dependentes do metabolismo por CYP2D6, por ex. flecainida e propafenona (ver secção 4.5).

As preparações medicinais contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*) não devem ser utilizadas concomitantemente com amprenavir devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e dos efeitos clínicos do amprenavir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser alertados de que Agenerase, ou qualquer outra terapêutica antirretrovírica corrente, não cura a infecção VIH, podendo continuar a desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção VIH. As terapêuticas antirretrovíricas correntes, incluindo Agenerase, não demonstraram prevenir o risco de transmissão do VIH a outros indivíduos por contacto sexual ou transmissão sanguínea. Devem manter-se as precauções adequadas.

Com base nos dados farmacodinâmicos actuais, o amprenavir deve ser utilizado em associação com, pelo menos, dois outros antirretrovíricos. Quando o amprenavir é administrado em monoterapia, ocorre um rápido desenvolvimento de vírus resistentes (ver secção 5.1). Agenerase cápsulas deve ser normalmente administrado em associação com ritonavir em doses baixas e em associação com outros antirretrovíricos (ver secção 4.2).

Doença Hepática: Não está estabelecida a segurança e eficácia de amprenavir em doentes com disfunção hepática significativa subjacente. Agenerase cápsulas está contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave quando em associação com ritonavir (ver secção 4.3). Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica de associação antirretrovírica têm um risco acrescido de acontecimentos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica concomitante antivírica para a hepatite B ou C, consultar a informação relevante, para estes medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica activa, têm um aumento da frequência de anomalias na função hepática durante a terapêutica de associação antirretrovírica e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se se verificar agravamento da doença hepática, deverá ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento nestes doentes.

Medicamentos - interacções

Não se recomenda a utilização concomitante de Agenerase com ritonavir e fluticasona ou outros glucocorticóides que são metabolizados pelo CYP3A4, a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteróides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal (ver secção 4.5).

A sinvastatina e lovastatina, inibidores da HMG-CoA redutase, são altamente dependentes da CYP3A4 para a sua metabolização, pelo que não se recomenda o uso concomitante de Agenerase com sinvastatina ou lovastatina devido ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. Devem também ser tomadas precauções se Agenerase for usado em simultâneo com a atorvastatina, a qual é metabolizada numa menor extensão pela CYP3A4. Nesta situação, deve ser considerada uma redução da dose de atorvastatina. Se o tratamento com inibidores da HMG-Co. A redutase for indicado, recomenda-se o uso de pravastatina ou fluvastatina (ver secção 4.5).

Está disponível monitorização das concentrações de alguns medicamentos que poderão causar efeitos indesejáveis graves e/ou com risco de vida, tais como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, antidepressivos tricíclicos e varfarina (monitorizar International Normalised Ratio). Este procedimento deverá minimizar potenciais problemas de segurança resultantes da utilização concomitante.

Não se recomenda a utilização concomitante de Agenerase com halofantrina e lidocaína (sistémica) (ver secção 4.5).

Os medicamentos anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) devem ser utilizados com precaução. Agenerase poderá ser menos eficaz em doentes que tomam estes medicamentos

concomitantemente, devido ao decréscimo das concentrações plasmáticas de amprenavir (ver secção 4.5).

Recomenda-se monitorização das concentrações terapêuticas dos medicamentos imunossuppressores (ciclosporina, tacrolimos, rapamicina) quando co-administrados com Agenerase (ver secção 4.5).

Recomenda-se precaução quando Agenerase é utilizado concomitante com inibidores da PDE5 (por ex. sildenafil e vardenafil) (ver secção 4.5).

Recomenda-se precaução quando Agenerase é utilizado concomitante com delavirdina (ver secção 4.5).

Recomenda-se redução da dose de rifabutina em pelo menos 50 %, quando administrada com Agenerase. Quando o ritonavir é administrado concomitantemente poderá ser necessário uma maior redução da dose (ver secção 4.5).

A eficácia dos contraceptivos hormonais poderá ser alterada, devido ao potencial para interações metabólicas com o amprenavir, no entanto, não está disponível informação suficiente para prever a natureza destas interações. Portanto, recomenda-se que as mulheres com possibilidade de engravidar utilizem métodos de contraceção alternativos seguros (ver secção 4.5).

A administração concomitante de amprenavir e metadona conduz à redução das concentrações da metadona. Portanto, quando a metadona é administrada com amprenavir, os doentes devem ser monitorizados quanto ao síndrome de abstinência de opióides, em particular se for também administrado ritonavir em baixas doses. Presentemente, não podem ser feitas recomendações relativamente ao ajuste da dose com amprenavir quando este é administrado com metadona.

Agenerase contém vitamina E (109 UI/cápsula de 150 mg), pelo que não se recomenda a administração adicional de suplementos de vitamina E.

Agenerase cápsulas contém também sorbitol (E420). Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Devido ao potencial risco de toxicidade devido ao elevado conteúdo em propilenoglicol de Agenerase solução oral, esta formulação está contra-indicada em crianças de idade inferior a 4 anos, devendo ser utilizada com precaução noutros grupos de doentes. Deverá consultar-se o Resumo das Características do Medicamento de Agenerase solução oral para completa informação de prescrição.

Erupções / reacções cutâneas

A maior parte dos doentes com erupções cutâneas ligeiras ou moderadas podem manter o tratamento com Agenerase. A utilização de anti-histamínicos adequados (por ex. dicloridrato de cetirizina) poderá reduzir o prurido e acelerar a resolução das erupções cutâneas. O tratamento com Agenerase deverá ser permanentemente interrompido quando as erupções forem acompanhadas de sintomas sistémicos ou alérgicos ou envolvimento das mucosas (ver secção 4.8).

Hiperglicemia

Foi notificado desenvolvimento de diabetes *mellitus*, hiperglicemia ou exacerbação de diabetes *mellitus* pré-existente em doentes tratados com antirretrovíricos, incluindo inibidores da protease. Em alguns doentes, a hiperglicemia foi grave e, em alguns casos, associada a cetoacidose. Muitos dos doentes apresentaram um quadro clínico confuso, alguns requerendo terapêutica com fármacos que foram associados ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* ou hiperglicemia. Devem ser feitos testes sanguíneos aos níveis de glucose antes de iniciar a terapêutica com Agenerase e a intervalos periódicos durante esse tratamento.

Lipodistrofia

A terapêutica de associação antirretrovírica foi associada com a redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infectados pelo VIH. As consequências a longo prazo deste efeito são actualmente desconhecidas. A informação sobre o mecanismo é incompleta. Uma hipótese considerada foi a ligação entre a lipomatose visceral e os inibidores da protease e a lipoatrofia e os nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Um risco superior de lipodistrofia foi associado com factores individuais, como a idade superior, e com factores relacionados com o fármaco, como a longa duração da terapêutica antirretrovírica e as alterações metabólicas associadas. O exame clínico deve incluir a avaliação dos sinais físicos da redistribuição do tecido adiposo.

Elevações lipídicas

O tratamento com amprenavir resultou em aumentos na concentração de triglicédeos e de colesterol. Devem ser feitos testes aos níveis de triglicédeos e de colesterol antes de iniciar a terapêutica com Agenerase e a intervalos periódicos durante esse tratamento, ver secção 4.8.

As alterações lipídicas devem ter tratamento médico apropriado.

Doentes hemofílicos

Em doentes hemofílicos do tipo A e B tratados com inibidores da protease foi notificado aumento da hemorragia, incluindo hematoma cutâneo espontâneo e hemartroses. Em alguns doentes administrou-se factor VIII adicional. Em mais de metade dos casos notificados, o tratamento com inibidores da protease foi mantido ou reiniciado caso tivesse sido interrompido. Foi sugerida relação causal, no entanto, o mecanismo de acção não foi clarificado. Os doentes hemofílicos devem portanto ter conhecimento da possibilidade de aumento das hemorragias.

Síndrome de Reactivação Imunológica

Em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reacções foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

Osteonecrose:

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica anti-retroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifactorial (incluindo a utilização de corticosteróides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Foram realizados estudos de interacção com amprenavir como único inibidor da protease. Quando amprenavir e ritonavir são administrados concomitantemente, o perfil de interacção metabólica de ritonavir pode ser predominante porque o ritonavir é um inibidor do CYP3A4 mais potente. O ritonavir também inibe a CYP2D6 e induz a CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 e a transferase glucuronosilo. Portanto, deve ser consultada a informação completa sobre a prescrição do ritonavir antes de se iniciar a terapêutica com Agenerase e ritonavir.

O amprenavir e ritonavir são principalmente metabolizados no fígado pela enzima CYP3A4. Portanto, os medicamentos que partilhem esta via metabólica ou que alterem a actividade da CYP3A4 poderão

alterar a farmacocinética do amprenavir. Do mesmo modo, o amprenavir e o ritonavir pode também alterar a farmacocinética de outros medicamentos que partilhem esta via metabólica.

Associações contra-indicadas (ver secção 4.3)

Substratos da CYP3A4 com índice terapêutico estreito:

Agenerase não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos com janela terapêutica estreita contendo substâncias activas que sejam substrato do citocromo P450 3A4 (CYP3A4). A administração concomitante pode resultar numa inibição competitiva do metabolismo destas substâncias activas, levando ao aumento dos níveis plasmáticos e conduzindo a reacções adversas graves e/ou com risco de vida, tais como arritmias cardíacas (por ex. amiodarona, astemizol, bepridilo, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina) ou vasospasmo periférico ou isquémia (por ex. ergotamina, dihidroergotamina) (ver secção 4.3).

Substratos da CYP2D6 com índice terapêutico estreito:

Agenerase com ritonavir não devem ser co-administrados com medicamentos contendo substâncias activas altamente dependentes do metabolismo por CYP2D6 e para os quais estão associadas reacções adversas graves e/ou com risco de vida em concentrações elevadas no plasma. Estas substâncias activas incluem a flecainida e propafenona (ver secção 4.3).

Rifampicina:

A rifampicina é um indutor potente do CYP3A4 e foi demonstrado que provoca uma diminuição de 82% da AUC do amprenavir, o que pode resultar em falência virulógica e desenvolvimento de resistências. Durante as tentativas para ultrapassar a diminuição de exposição através do aumento da dose de outros inibidores da protease com ritonavir, verificou-se uma frequência elevada de reacções hepáticas. Está contra-indicada a administração concomitante da combinação terapêutica rifampicina e Agenerase com uma dose baixa de ritonavir. (ver secção 4.3)

Erva de São João (*Hypericum perforatum*):

Os níveis séricos de amprenavir podem ser reduzidos pela utilização concomitante da preparação medicinal erva de São João (*Hypericum perforatum*). Este efeito deve-se à indução das enzimas metabolizadoras pela erva de São João. Portanto, as preparações medicinais contendo erva de São João não devem ser associadas a Agenerase. Caso o doente já esteja a tomar erva de São João, devem verificar-se os níveis de amprenavir e, se possível, os níveis virais, e interromper a administração da erva de São João. Os níveis de amprenavir poderão aumentar quando for interrompida a administração da erva de São João. Poderá ser necessário ajuste da dose de amprenavir. O efeito indutor poderá persistir durante pelo menos 2 semanas após interrupção do tratamento com erva de São João (ver secção 4.3).

- **Outras associações**

São de salientar os seguintes dados sobre interacções obtidos em adultos:

Antirretroviricos

- ***Inibidores da protease (IP):***

Indinavir: após administração com amprenavir, a AUC, a C_{min} e a C_{max} do indinavir diminuiram 38 %, 27 % e 22 %, respectivamente. Desconhece-se a relevância clínica destas alterações. A AUC, C_{min} e C_{max} do amprenavir aumentaram 33 %, 25 % e 18 %, respectivamente. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando o indinavir é administrado em associação com amprenavir.

Saquinavir: após administração com amprenavir, a AUC e a C_{min} do saquinavir diminuiram 19 % e 48 %, respectivamente, e a C_{max} aumentou 21 %. Desconhece-se a relevância clínica destas alterações. A AUC, a C_{min} e a C_{max} do amprenavir diminuiram 32 %, 14 % e 37 %, respectivamente. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando o saquinavir é administrado em associação com amprenavir.

Nelfinavir: após administração com amprenavir, a AUC, C_{\min} e C_{\max} do nelfinavir aumentaram 15 %, 14 % e 12 %, respectivamente. A C_{\max} do amprenavir diminuiu 14 %, enquanto que a AUC e a C_{\min} aumentaram 9 % e 189 %, respectivamente. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando o nelfinavir é administrado em associação com amprenavir (ver também efavirenze, abaixo).

Ritonavir: após administração de ritonavir (100 mg, duas vezes por dia) em associação com amprenavir cápsulas (600 mg, duas vezes por dia), a AUC e C_{\min} do amprenavir aumentaram 64% e 508% respectivamente e a C_{\max} diminuiu 30% em comparação com os valores atingidos após a administração de 1200 mg de amprenavir cápsulas, duas vezes por dia. Nos ensaios clínicos, têm sido utilizadas doses de amprenavir de 600 mg, duas vezes por dia, e de 100 mg de ritonavir, duas vezes por dia; confirmando a segurança e a eficácia deste regime posológico.

Lopinavir / ritonavir (Kaletra): num estudo farmacocinético aberto, não realizado em jejum, as AUC, C_{\max} e C_{\min} do lopinavir diminuíram 38%, 28% e 52%, respectivamente quando foi administrado amprenavir (750 mg duas vezes por dia) em associação com Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir duas vezes por dia). No mesmo estudo, a AUC, C_{\max} e C_{\min} do amprenavir aumentaram respectivamente 72%, 12%, e 483%, em comparação com os valores obtidos após doses padrão de amprenavir (1200 mg duas vezes por dia).

Os valores plasmáticos de C_{\min} de amprenavir atingidos com a associação de amprenavir (600 mg duas vezes por dia) em associação com Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir duas vezes por dia) são, aproximadamente, 40-50% inferiores aos atingidos quando amprenavir (600 mg duas vezes por dia) é administrado em associação com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia.

A adição de ritonavir adicional a um regime posológico de amprenavir mais Kaletra aumenta os valores da C_{\min} de lopinavir, mas não os valores da C_{\min} de amprenavir.

Não se recomenda qualquer posologia para a administração concomitante de amprenavir e Kaletra, aconselhando-se, no entanto, monitorização rigorosa, uma vez que se desconhece a segurança e eficácia desta associação.

- ***Inibidores análogos de nucleósidos da transcriptase reversa (NRTIs):***

Zidovudina: a AUC e a C_{\max} da zidovudina aumentaram 31 % e 40 %, respectivamente, após administração com amprenavir. A AUC e a C_{\max} do amprenavir não foram alteradas. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando a zidovudina é administrada em associação com amprenavir.

Lamivudina: as AUC e C_{\max} da lamivudina e do amprenavir, respectivamente, não foram alteradas após administração concomitante de ambos os fármacos. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando a lamivudina é administrada em associação com amprenavir.

Abacavir: a AUC, C_{\min} e C_{\max} do abacavir não foram alteradas após administração com amprenavir. A AUC, C_{\min} e C_{\max} do amprenavir aumentaram 29 %, 27 % e 47 %, respectivamente. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando o abacavir é administrado em associação com amprenavir.

Didanosina: não foram efectuados ensaios clínicos farmacocinéticos com Agenerase em associação com didanosina, no entanto, devido ao seu componente antiácido, recomenda-se que a didanosina e Agenerase sejam administrados com pelo menos uma hora de intervalo (ver Antiácidos, abaixo).

- ***Inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs):***

Efavirenze: em adultos, o efavirenze diminuiu a C_{\max} , a AUC e a $C_{\min,ss}$ do amprenavir em aproximadamente 40 %. Quando o amprenavir é associado ao ritonavir, o efeito do efavirenze é compensado pelo efeito intensificador farmacocinético do ritonavir. Portanto, se o efavirenze é

administrado em associação ao amprenavir (600 mg, duas vezes por dia) e ritonavir (100 mg, duas vezes por dia), não é necessário ajuste da dose.

Caso o efavirenze seja administrado em associação ao amprenavir e nelfinavir, não é necessário ajuste da dose de qualquer dos fármacos.

Não se recomenda a associação de efavirenze a amprenavir e saquinavir, pois a exposição a ambos os inibidores da protease estará diminuída.

Não se podem fazer recomendações posológicas relativamente à administração concomitante de amprenavir com outros inibidores da protease e efavirenze em crianças. Estas associações deverão ser evitadas em doentes com compromisso hepático.

Nevirapina: O efeito da nevirapina sobre outros inibidores da protease do VIH e resultados limitados, sugerem que a nevirapina poderá diminuir as concentrações séricas de amprenavir.

Delavirdina: a AUC, a C_{max} e a C_{min} da delavirdina foram reduzidas em 61%, 47% e 88%, respectivamente, quando administradas com amprenavir. A AUC, a C_{max} e a C_{min} do amprenavir foram aumentadas em 130%, 40% e 125%, respectivamente.

Não existem recomendações posológicas para a administração concomitante de amprenavir e delavirdina. Se estes fármacos forem usados concomitantemente, é aconselhada precaução, uma vez que a delavirdina pode tornar-se menos efectiva, devido à sua diminuição e consequente concentração plasmática sub-terapêutica potencial.

Não se podem fazer recomendações posológicas relativamente à administração concomitante de amprenavir e ritonavir em dose baixa com delavirdina. Devem ser tomadas precauções se estes medicamentos forem administrados concomitantemente, e uma monitorização clínica e virológica apertada deve ser realizada, uma vez que é difícil prever o efeito da associação de amprenavir e ritonavir na delavirdina.

Antibióticos/antifúngicos

Rifabutina: a administração concomitante de amprenavir com rifabutina resultou num aumento de 193 % na AUC da rifabutina e num aumento dos acontecimentos adversos relacionados com a rifabutina. É provável que o aumento da concentração plasmática de rifabutina se deva à inibição do metabolismo da rifabutina, mediado pela CYP3A4, pelo amprenavir. Apesar de não estarem disponíveis dados clínicos, quando for clinicamente necessária a administração concomitante de rifabutina com Agenerase, é necessário reduzir a dose de rifabutina para, pelo menos, metade da dose recomendada. Quando o ritonavir é administrado concomitantemente pode ocorrer um aumento superior na concentração de rifabutina.

Claritromicina: a administração com amprenavir não alterou a AUC e a C_{min} da claritromicina, a C_{max} diminuiu 10 %. A AUC, a C_{min} e a C_{max} do amprenavir aumentaram 18 %, 39 % e 15 %, respectivamente. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando a claritromicina é administrada em associação com amprenavir. Quando o ritonavir é administrado concomitantemente pode ocorrer um aumento na concentração de claritromicina.

Eritromicina: não foram efectuados ensaios clínicos farmacocinéticos com Agenerase em associação com eritromicina, no entanto, os níveis plasmáticos de ambos os fármacos poderão estar aumentados em caso de administração concomitante.

Cetoconazol/ Itraconazol: após administração com amprenavir em monoterapia, a AUC e a C_{max} do cetoconazol aumentaram 44 % e 19 %, respectivamente. A AUC do amprenavir aumentou 31 %, e a C_{max} diminuiu 16 %. Espera-se que as concentrações de itraconazol aumentem da mesma forma que as de cetoconazol. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando cetoconazol ou itraconazol é administrado em associação com amprenavir.

Co-administração de fosamprenavir 700 mg com ritonavir 100 mg, duas vezes ao dia, e cetoconazol 200 mg, uma vez ao dia, aumenta a C_{max} plasmática de cetoconazol em 25 % e aumenta a $AUC(0-\tau)$ 2,69 vezes do que o observado, aquando da administração de cetoconazol 200 mg, uma vez ao dia, sem a administração concomitante de fosamprenavir com ritonavir. A C_{max} , AUC e a C_{min} de amprenavir não foram alteradas. Quando administrado com Agenerase associado a ritonavir, não são recomendadas doses elevadas (>200 mg/dia) de cetoconazol ou itraconazol.

Outras interacções possíveis

Outros medicamentos, citados de seguida, incluindo exemplos de substratos, inibidores ou indutores da CYP3A4, poderão interagir com Agenerase, quando administrados concomitantemente. Não se conhece, nem foi investigado, o significado clínico destas possíveis interacções. Portanto, os doentes devem ser monitorizados relativamente a reacções tóxicas associadas a estes medicamentos, quando os mesmos forem administrados em associação com Agenerase.

Antiácidos: com base na informação relativa a outros inibidores da protease, não se recomenda a administração simultânea de antiácidos com Agenerase, pois a sua absorção poderá diminuir. Recomenda-se a administração de antiácidos e Agenerase com, pelo menos, uma hora de intervalo.

Substâncias activas anticonvulsivantes: a administração concomitante de substâncias activas anticonvulsivantes, conhecidas como indutores enzimáticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) com amprenavir, pode levar a uma diminuição da concentração plasmática de amprenavir. Estas associações devem ser utilizadas com precaução, recomendando-se a monitorização da concentração terapêutica (ver secção 4.4).

Bloqueadores dos canais de cálcio: o amprenavir poderá aumentar as concentrações séricas dos bloqueadores dos canais de cálcio tais como diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina e verapamil, resultando possivelmente num aumento da actividade e toxicidade destes fármacos.

Medicamentos para a disfunção erétil: com base na informação relativa a outros inibidores da protease, recomenda-se precaução na prescrição de inibidores da PDE5 (por ex. sildenafil e vardenafil) a doentes em tratamento com Agenerase. A administração concomitante com Agenerase pode aumentar substancialmente as concentrações plasmáticas dos inibidores da PDE5 e provocar reacções adversas associadas aos inibidores da PDE5, incluindo hipotensão, alterações da visão e priapismo (ver secção 4.4).

Propionato de fluticasona (interacção com ritonavir): num estudo clínico no qual ritonavir cápsulas 100 mg, duas vezes por dia, foi co-administrado com propionato de fluticasona, 50 μ g por via nasal (4 vezes por dia), durante 7 dias em indivíduos saudáveis, os níveis plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaram significativamente, enquanto que os níveis de cortisol endógeno decresceram 86%, aproximadamente (intervalo de confiança 90%, 82-89%). Pode esperar-se uma exacerbação dos efeitos quando o propionato de fluticasona é inalado. Em doentes em tratamento com ritonavir e propionato de fluticasona, administrado por via inalatória ou nasal, foram notificados efeitos sistémicos dos corticosteróides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal. Estes efeitos podem igualmente verificar-se com outros corticosteróides metabolizados via P450 3A, como por exemplo a budesonida. Consequentemente, não se recomenda a administração concomitante de Agenerase com ritonavir e estes glucocorticóides a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteróides (ver secção 4.4). Deve considerar-se a redução da dose do glucocorticóide com monitorização cuidadosa dos efeitos locais e sistémicos, ou a substituição por um glucocorticóide que não seja substrato do CYP3A4 (por exemplo, a beclometasona). Além disso, no caso de suspensão dos glucocorticóides, a redução progressiva da dose poderá ter de realizar-se por um período de tempo mais longo. Ainda não se conhecem os efeitos da elevada exposição sistémica da fluticasona nos níveis plasmáticos do ritonavir.

Inibidores da HMG-CoA redutase: é expectável que os inibidores da HMG-CoA redutase, tais como a lovastatina e a sinvastatina, altamente dependentes da CYP3A4 para a sua metabolização, tenham um

aumento marcado das suas concentrações plasmáticas, quando administrados com Agenerase. Uma vez que o aumento das concentrações dos inibidores da HMG-CoA redutase podem causar miopatia, incluindo rabiomiólise, a associação destes fármacos a Agenerase não é recomendada. A atorvastatina é menos dependente da CYP3A4 para a sua metabolização. Deve ser administrada a menor dose possível de atorvastatina quando em concomitância com Agenerase. O metabolismo da pravastatina e da fluvastatina não é dependente da CYP3A4, e não são esperadas interações com os inibidores da protease. Se estiver indicado tratamento com inibidores da HMG-CoA, recomenda-se a fluvastatina ou pravastatina.

Imunossuppressores: recomenda-se monitorização frequente da concentração plasmática dos imunossuppressores até estabilização dos níveis plasmáticos, uma vez que as concentrações plasmáticas de ciclosporina, rapamicina e tacrolimus podem aumentar, quando administradas concomitantemente com amprenavir (ver secção 4.4).

Midazolam: o midazolam é metabolizado extensivamente pelo CYP3A4. A co-administração com Agenerase com ou sem ritonavir pode originar um grande aumento na concentração desta benzodiazepina. Não foi realizado nenhum estudo sobre a interação medicamentosa da coadministração de Agenerase com benzodiazepinas. Com base na informação para outros inibidores do CYP3A4, espera-se que as concentrações plasmáticas do midazolam sejam significativamente superiores quando o midazolam é administrado oralmente. Assim, Agenerase não deve ser coadministrado com midazolam administrado oralmente (ver secção 4.3), pelo que, deve tomar-se precaução na coadministração de Agenerase e midazolam via parentérica. A informação sobre a administração concomitante de midazolam via parentérica com outros inibidores da protease sugere um aumento possível de 3-4 vezes nos níveis plasmáticos de midazolam. Se Agenerase com ou sem ritonavir for coadministrado com midazolam via parentérica, deverá ser efectuado numa unidade de cuidados intensivos (UCI) ou ambiente semelhante que assegure uma monitorização clínica cuidadosa e controlo médico adequado numa situação de depressão respiratória a/ou sedação prolongada. Deverá ser considerado um ajuste na dose do midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.

Metadona e derivados dos opióides: a administração concomitante de metadona e amprenavir resultou numa diminuição da C_{max} e da AUC do enantiómero activo da metadona (enantiómero R) de, respectivamente, 25 % e 13 %, enquanto que a C_{max} , a AUC e a C_{min} do enantiómero inactivo da metadona (enantiómero S) diminuíram, respectivamente, 48 %, 40 % e 23 %. Quando a metadona é administrada com amprenavir, os doentes devem ser monitorizados quanto ao síndrome de abstinência de opióides, em particular quando é também administrado ritonavir em baixas doses.

Comparativamente a um grupo controlo histórico não emparelhado, a administração concomitante de metadona e amprenavir resultou numa diminuição de 30 %, 27 % e 25 %, respectivamente, da AUC, C_{max} e C_{min} séricas de amprenavir. Não é possível fazer recomendações relativamente ao ajuste da dose de amprenavir na administração concomitante com metadona, devido ao baixo nível de confiança inerente aos controlos históricos não emparelhados.

Anticoagulantes orais: em caso de administração de Agenerase com varfarina ou outro anticoagulante oral recomenda-se uma monitorização reforçada do *International Normalised Ratio*, devido ao possível aumento ou decréscimo do efeito antitrombótico (ver secção 4.4).

Esteróides: os estrogénios e progestagénios podem interagir com o amprenavir. No entanto, a informação actualmente disponível não é suficiente para determinar a natureza desta interacção. A administração concomitante de 0,035 mg etinilestradiol e 1,0 mg noretindrona resultou numa diminuição da AUC e C_{min} do amprenavir de, respectivamente, 22 % e 20 %, sem alteração da C_{max} . A C_{min} do etinilestradiol aumentou em cerca de 32 %, enquanto a AUC e C_{min} da noretindrona aumentaram, respectivamente, 18 % e 45 %. Recomenda-se a utilização de métodos contraceptivos alternativos em mulheres com possibilidade de engravidar. Quando o ritonavir é administrado concomitantemente, não se pode prever o efeito sobre as concentrações dos contraceptivos hormonais, por isso, recomendam-se métodos contraceptivos alternativos.

Antidepressivos tricíclicos: recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e reacções adversas dos antidepressivos tricíclicos (por ex. desipramina e nortriptilina) quando administrados concomitantemente com Agenerase (ver secção 4.4).

Paroxitina: as concentrações plasmáticas da paroxitina podem diminuir significativamente quando coadministrada com amprenavir e ritonavir. O mecanismo desta interacção permanece desconhecido. Baseado na comparação histórica, os parâmetros farmacocinéticos do amprenavir não foram alterados pela paroxitina. Consequentemente, se a paroxitina for coadministrada com Agenerase e ritonavir, a abordagem recomendada é titração de dose da paroxitina baseada na avaliação clínica da resposta do antidepressivo. Adicionalmente, doentes com uma dosagem estável de paroxitina que comecem tratamento com Agenerase e ritonavir devem ser monitorizados quanto à resposta ao antidepressivo.

Outras substâncias: o amprenavir poderá aumentar as concentrações plasmáticas de outras substâncias, incluindo: clozapina, cimetidina, dapsona e loratadina. Algumas substâncias (por ex. lidocaína (por via sistémica) e halofantrina) podem provocar reacções adversas graves quando administradas com Agenerase. Não se recomenda a sua utilização concomitante (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez: não existem dados suficientes sobre a utilização de amprenavir em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Este medicamento deve ser utilizado durante a gravidez somente após análise cuidadosa dos benefícios possíveis comparativamente ao risco potencial para o feto.

Amamentação: foi detectado material relacionado com o amprenavir no leite de ratos fêmeas lactantes. No entanto, desconhece-se se o amprenavir é excretado no leite humano. Num estudo de toxicidade reprodutiva efectuado em ratos fêmeas grávidas, com administração desde a fase de implantação uterina até à fase de lactação, o aumento de peso da ninhada durante o período de lactação foi inferior. A exposição sistémica das progenitoras associada a este efeito foi semelhante à exposição no ser humano, após administração da dose recomendada. O desenvolvimento subsequente desta ninhada, incluindo fertilidade e capacidade reprodutora, não foi afectado pela administração materna de amprenavir.

Recomenda-se, portanto, que as mulheres em tratamento com Agenerase não amamentem os seus filhos. Além disso, recomenda-se que as mulheres com infecção VIH não amamentem os seus filhos de modo a evitar a transmissão do vírus.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança de Agenerase em associação com vários outros agentes antirretrovíricos foi estudada em adultos e crianças de idade superior a 4 anos, em ensaios clínicos controlados. Os acontecimentos adversos considerados como associados com a utilização de Agenerase são sintomas gastrointestinais, erupções e parestesia oral/peri-oral. A maioria dos efeitos indesejáveis associados à terapêutica com Agenerase foram de gravidade ligeira a moderada, de início precoce e raramente limitativos do tratamento. Para muitos destes efeitos, não está claro se estão relacionados com Agenerase, com terapêuticas concomitantes para o controlo da infecção VIH ou com o curso da doença.

Nas crianças, o perfil de segurança é semelhante ao observado nos adultos.

As reacções adversas estão listadas segundo a classificação MedDRA, por classe de sistemas de órgãos e frequência. As categorias de frequência utilizadas são:

Muito frequentes	≥ 1 em 10
Frequentes	≥ 1 em 100 e < 1 em 10
Pouco frequentes	≥ 1 em 1 000 e < 1 em 100
Raros	≥ 1 em 10 000 e < 1 em 1 000

As categorias de frequência para os seguintes acontecimentos adversos foi baseada na informação de ensaios clínicos e pós-comercialização.

A maioria dos seguintes eventos adversos provêm de dois ensaios clínicos (PROAB3001, PROAB3006) envolvendo indivíduos sem tratamento prévio com PI a tomar 1200 mg de Agenerase duas vezes por dia. São incluídos os eventos adversos (grau 2-4) notificados pelos investigadores como atribuíveis à medicação em estudo e que ocorreram em >1% dos doentes, bem como alterações laboratoriais de grau 3-4 emergentes do tratamento. É de notar que não foram consideradas as taxas anteriores, nos grupos comparadores.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes:	Hipercolesterolemia
Frequentes:	Triglicéridos elevados, amilase elevada, redistribuição anormal do tecido adiposo corporal, anorexia
Pouco frequentes:	Hiperglicemia

Os triglicéridos elevados, amilase elevada e hiperglicemia (grau 3-4) foram primariamente notificados em doentes com valores iniciais alterados.

Os aumentos no colesterol foram de intensidade de grau 3-4.

A terapêutica de associação antirretrovírica tem sido associada a uma redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia) em doentes infectados pelo VIH, incluindo a perda da camada adiposa subcutânea periférica e facial, aumento de tecido adiposo intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acumulação de gordura dorsocervical (nuca de búfalo).

Os sintomas da redistribuição anormal do tecido adiposo corporal não foram frequentes com o amprenavir, no PROAB3001. Foi notificado somente um caso (nuca de búfalo) em 113 (< 1 %) indivíduos sem tratamento prévio com antirretrovíricos, tratados com amprenavir em associação com lamivudina/zidovudina durante um período médio de 36 semanas. No estudo PROAB3006, foram notificados sete casos (3 %) em 245 indivíduos no grupo tratado com amprenavir previamente tratados com NRTIs e em 27 (11 %) de 241 indivíduos no grupo tratado com indinavir, administrado em associação com vários NRTIs durante um período médio de 56 semanas (p<0,001).

A terapêutica de associação antirretrovírica tem sido associada a alterações metabólicas, tais como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactatemia (ver secção 4.4).

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes:	Alterações do humor, perturbações depressivas
-------------	---

Doenças do Sistema Nervoso

Muito frequentes:	Cefaleias
Frequentes:	Parestesia oral/perioral, tremores, perturbações do sono

Doenças gastrintestinais

Muito frequentes:	Diarreia, náuseas, flatulência, vômitos
-------------------	---

Frequentes: Dor abdominal, desconforto abdominal, sintomas dispépticos, fezes moles

Afecções hepatobiliares

Frequentes: Transaminases elevadas
Pouco frequentes: Hiperbilirrubinemia

Transaminases elevadas e hiperbilirrubinemia (grau 3-4) foram primariamente relatadas em doentes com valores iniciais anómalos. Quase todos os indivíduos com testes da função hepática anómalos tinham concomitantemente infecção pelos vírus da Hepatite B ou C.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito frequentes: Erupção cutânea
Pouco frequentes: Angioedema
Raros: Síndrome de Stevens-Johnson

As erupções cutâneas foram geralmente de intensidade ligeira a moderada, eritematosas ou maculopapulares, com ou sem prurido, ocorrendo durante a segunda semana de tratamento e resolvendo espontaneamente em duas semanas, sem interrupção do tratamento com amprenavir. Nos indivíduos tratados com amprenavir em associação com efavirenze, foi relatada uma incidência superior de erupções cutâneas. Também ocorreram reacções cutâneas graves ou com risco de vida em doentes tratados com amprenavir (ver secção 4.4).

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Foi notificado aumento da creatinafosfocinase, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise, com os inibidores da protease, particularmente em associação com análogos de nucleósido.

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com factores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica anti-retroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Fadiga

Em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais (ver secção 4.4).

Em doentes previamente tratados com IP a tomar Agenerase cápsulas 600 mg, duas vezes por dia e ritonavir em dose baixa, 100 mg, duas vezes por dia, a natureza e a frequência dos eventos adversos (grau 2–4) e alterações laboratoriais de grau 3/4 foram semelhantes aos observados com Agenerase administrado isoladamente, com excepção do aumento dos níveis de triglicéridos e dos níveis de creatinafosfocinase que foram muito frequentes nos doentes a tomar Agenerase e ritonavir em dose baixa.

4.9 Sobredosagem

Há poucos relatos de sobredosagem com Agenerase. Caso ocorra sobredosagem, o doente deve ser monitorizado relativamente a indícios de toxicidade (ver secção 4.8), procedendo-se ao tratamento de suporte padrão conforme necessário. Como o amprenavir tem uma ligação às proteínas elevada, não é provável que a diálise seja útil na diminuição dos seus níveis sanguíneos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidor da protease, código ATC: J05A E05

Mecanismo de acção

O amprenavir é um inibidor competitivo da protease do VIH-1. O amprenavir bloqueia o local activo da protease VIH-1, prevenindo assim a progressão da *gag* vírica e das poliproteínas precursoras *gag-pol*, resultando na formação de partículas víricas imaturas não infecciosas. A actividade antivírica observada *in vitro* com fosamprenavir deve-se à presença de vestígios de amprenavir.

Actividade antivírica *in vitro*

A actividade antivírica *in vitro* do amprenavir foi avaliada relativamente ao VIH-1 IIIIB em linhas celulares de linfoblastos com infecção aguda e crónica (MT-4, CEM-CCRF, H9) e em linfócitos de sangue periférico. A concentração inibitória 50 % (CI₅₀) do amprenavir varia entre 0,012 a 0,08 µM em células com infecção aguda e foi de 0,41 µM em células cronicamente infectadas (1 µM = 0,50 µg/ml). A relação entre a actividade anti-VIH-1 *in vitro* do amprenavir e a inibição da replicação de VIH-1 em humanos não foi definida.

Resistências

In vitro

Foram seleccionados isolados de VIH-1 com sensibilidade diminuída ao amprenavir em experiências de passagem em série *in vitro*. A diminuição da sensibilidade ao amprenavir foi associada a vírus que desenvolveram mutações I50V, I84V, V32I+I47V ou I54M.

In vivo

a) doentes sem tratamento prévio com TAR ou sem tratamento prévio com IP
(Note: Agenerase não está aprovado em doentes sem tratamento prévio com TAR ou sem tratamento prévio com IP)

Foram avaliados vários regimes, em programas de desenvolvimento com amprenavir/fosamprenavir, com ou sem co-administração de ritonavir. A análise de amostras de falência virológica durante estes regimes, definiu quatro principais vias de resistência: V32I+I47V, I50V, I54L/M e I84V. As mutações adicionais observadas que podem contribuir para a resistência foram: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V e I93L.

Quando os doentes sem tratamento prévio com TAR foram tratados com as doses actualmente aprovadas de fosamprenavir/ritonavir, assim como com outros regimes IP potenciados com ritonavir, as mutações descritas foram observadas pouco frequentemente.

Dezasseis dos 434 doentes sem tratamento prévio com TAR, que receberam fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg duas vezes ao dia no estudo ESS100732, apresentaram falência virológica às 48 semanas com 14 isolados genotipados. Três dos 14 isolados tinham mutações de resistência à protease. Foi observada uma mutação de resistência em cada um dos 3 isolados: K20K/R, I54I/L e I93I/L respectivamente.

A análise genotípica dos isolados demonstrou que em 13 de 14 doentes pediátricos que apresentaram falência virológica, entre os 59 doentes sem tratamento prévio IP envolvidos, foram observados padrões de resistência semelhantes aos observados em adultos.

b) doentes com tratamento prévio com IP

Amprenavir

Nos estudos em doentes com tratamento prévio com IP, PRO30017 (600 mg de amprenavir com 100 mg de ritonavir, duas vezes dia no sub-estudo A e B com 80 e 37 doentes respectivamente), surgiram as seguintes mutações em doentes com falência virológica: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M e I93L/M.

Fosamprenavir

Nos estudos em doentes com tratamento prévio com IP, APV30003 e sua extensão, APV30005 (700 mg de fosamprenavir com 100 mg de ritonavir duas vezes dia: n=107), surgiram as seguintes mutações em doentes apresentando falência virológica, ao longo de 96 semanas: L10F/I, , L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, , A71I/T/V, G73S, , V82A, I84V, , e L90M.

Nos estudos pediátricos, APV20003 e APV29005, 67 doentes com tratamento prévio com IP foram tratados com fosamprenavir/ritonavir e de 22 isolados genotipados de falência virológica, foram encontrados nove doentes com mutações de protease resultantes do tratamento. Os padrões de mutação foram semelhantes aos descritos em adultos com tratamento prévio com IP e tratados com fosamprenavir/ritonavir.

Análises baseadas em testes de resistência genotípica

Sistemas de interpretação genotípica podem ser utilizados para estimar a actividade de amprenavir/ritonavir ou fosamprenavir/ritonavir, em indivíduos com isolados resistentes a IP. O actual (Julho 2006) algoritmo ANRS AC-11 para fosamprenavir/ritonavir define resistência como a presença das mutações V32I+I47A/V, ou I50V, ou pelo menos quatro mutações entre: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V e L90M, e está associado a resistência fenotípica aumentada a fosamprenavir com ritonavir, bem como a reduzida probabilidade de resposta virológica (resistência). Conclusões relativas à relevância de determinadas mutações ou padrões mutacionais, estão sujeitas a alteração através de dados adicionais, e está recomendado que se consulte sempre os actuais sistemas de interpretação, para a análise dos resultados dos testes de resistência.

Análises baseadas em testes de resistência fenotípica

Sistemas de interpretação fenotípica clinicamente validados podem ser utilizados em associação com os dados genotípicos para estimar a actividade de amprenavir/ritonavir ou fosamprenavir/ritonavir, em indivíduos com isolados resistentes a IP. Companhias dos testes de diagnóstico de resistência desenvolveram limites fenotípicos clínicos máximos para FPV/RTV que podem ser usados para a análise dos resultados dos testes de resistência.

Resistência cruzada

Foram seleccionados isolados de VIH-1 com sensibilidade diminuída ao amprenavir em experiências de passagem em série in vitro. A diminuição da sensibilidade ao amprenavir foi associada a vírus que desenvolveram mutações I50V, I84V, V32I+I47V ou I54M. Cada um destes quatro perfis genéticos, associados a susceptibilidade reduzida a amprenavir, produz alguma resistência cruzada a ritonavir mas, a susceptibilidade a indinavir, nelfinavir e saquinavir é geralmente mantida. Existem actualmente dados sobre a resistência cruzada entre amprenavir e outros inibidores da protease para as 4 vias de resistência ao fosamprenavir, sozinho ou em combinação com outras mutações. Tendo como base dados de vinte cinco doentes sem tratamento prévio antiretroviral, em falência a um regime contendo fosamprenavir (um dos quais demonstrou resistência inicial ao lopinavir e saquinavir e outro ao tipranavir) as vias de resistência associadas com amprenavir produzem uma resistência cruzada limitada a atazanavir/ritonavir (três em 25 isolados), darunavir/ritonavir (quatro em 25 isolados), indinavir/ritonavir (um em 25 isolados) lopinavir/ritonavir (3 em 24 isolados), saquinavir (3 em 24 isolados) e tipranavir/ritonavir (quatro em 24 isolados). Inversamente, amprenavir mantém actividade

contra alguns isolados com resistência a outros IP e, esta actividade mantida dependeria do número e do tipo de mutações de resistência à protease presentes nos isolados.

O número de mutações-chave para a resistência aos IP aumenta acentuadamente com a duração de um regime terapêutico contendo IP em falência terapêutica. Recomenda-se a interrupção precoce dos tratamentos com insucesso terapêutico, a fim de limitar a acumulação de mutações múltiplas, que poderão ser prejudiciais para regimes de resgate subsequentes.

É pouco provável o desenvolvimento de resistência cruzada entre o amprenavir e os inibidores da transcriptase reversa, pois as enzimas-alvo são diferentes.

Não se recomenda a administração de Agenerase em monoterapia, devido ao rápido desenvolvimento de vírus resistentes.

Experiência clínica:

Adultos com tratamento previo com IP, cápsulas de Agenerase potenciado

A evidência da eficácia de Agenerase em combinação com ritonavir 100 mg duas vezes dia é baseada no estudo PRO30017, um estudo aleatorizado, aberto, no qual adultos com tratamento prévio com IP em falência viral (carga viral ≥ 1000 cópias/ml) receberam quer Agenerase (600 mg duas vezes dia) em combinação com ritonavir (100 mg duas vezes dia) e análogos de nucleósido (NRTI) ou um tratamento IP standardizado, predominantemente reforçado com dose baixa de RTV.

Cento e sessenta e três (163) doentes infectados com vírus sensível ao Agenerase, a pelo menos um outro IP, e a pelo menos um NRTI foram incluídos no sub-estudo A do estudo PRO30017. A análise primária avaliou a não-inferioridade de APV/r em relação ao grupo de tratamento IP standardizado no que respeita à alteração média do tempo determinada a partir dos valores no início do estudo (AAUCMB) na carga viral plasmática (VIH-1 ARN) na semana 16 usando uma margem de não-inferioridade de 0,4 log 10 cópias/ ml.

Resultados na semana 16

	Amprenavir/ ritonavir (n = 80)	Tratamento IP standardizado (n = 83): Indinavir/ RTV (29%) Lopinavir/ RTV (36%) Saquinavir/ RTV (20%)	Diferença de tratamento
<i>Características no início do estudo</i>			
Média VIH-1 RNA (log ₁₀ cópias/ml) (intervalo)	4,11 (2,51 – 5,97)	4,10 (2,34 – 6,07)	
Média CD4 (células/ml) (intervalo)	265 (8 - 837)	322 (36 - 955)	
Número de IP administrados anteriormente [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Número médio de mutações primárias de IP ¹	1.0 (intervalo 0-2)	1.0 (intervalo 0-2)	
Número de NRTIs administrados anteriormente [n (%)] ≥ 4	49 (61)	40 (48)	

<i>Resultados^a</i>			
Média plasmática VIH – 1 RNA AAUCMB (log ₁₀ cópias/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250; 0,335) ^c
VIH – 1 RNA plasma inferior a 400 cópias/ml (%)	66	70	6 (-21; 9) ^c

^a População com intenção de tratar (Exposta): Análise observacional

^b Diferença média estratificada

^c Intervalo de confiança 95%

¹ As mutações primárias foram definidas como no EUA IAS na altura da análise original, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Crianças previamente sujeitas a terapêutica altamente potente, Agenerase não potenciado

A evidência de eficácia de Agenerase não potenciado foi baseada em dois estudos clínicos não controlados envolvendo 228 crianças infectadas com VIH com idades entre os 2 e os 18 anos, 152 destas tinham sido previamente tratadas com IP. Os estudos avaliaram a solução oral de Agenerase e cápsulas nas doses de 15 mg/kg três vezes dia, 20 mg/kg três vezes dia, 20 mg/kg duas vezes dia e 22,5 mg/kg duas vezes dia, contudo a maioria recebeu 20 mg/kg duas vezes dia. As crianças com pelo menos 13 anos de idade e com peso igual ou superior a 50 kg receberam 1200 mg de Agenerase duas vezes dia. Não foram administradas concomitantemente baixas doses de ritonavir e a maioria dos indivíduos com terapêutica prévia com IP tiveram contacto anterior com pelo menos um (78%) ou dois (42%) dos NRTIs administrados concomitantemente com Agenerase. À semana 48, aproximadamente 25% dos doentes envolvidos nos ensaios apresentavam concentrações plasmáticas de ARN VIH-1 < 10.000 cópias/ml e 9% < 400 cópias/ml com uma alteração média a partir dos valores no início do estudo em células CD4+ de 26 células/mm³ (n=74).

Com base nesta informação, deverá considerar-se cuidadosamente o benefício esperado de Agenerase não potenciado na optimização da terapêutica em crianças com terapêutica prévia com IP

Não existem dados sobre a eficácia de Agenerase potenciado em crianças.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: o amprenavir é bem e rapidamente absorvido após administração oral. Desconhece-se a sua biodisponibilidade absoluta devido à inexistência de uma formulação intravenosa apropriada para utilização no ser humano. Foi recuperada na urina e fezes aproximadamente 90 % de uma dose de amprenavir marcada com radioisótopo e administrada por via oral, principalmente na forma de metabolitos do amprenavir. Após administração oral, o tempo médio para as concentrações séricas máximas (t_{max}) de amprenavir é de 1-2 horas para as cápsulas, e de 0,5 a 1 hora para a solução oral. Observa-se um segundo pico após 10 a 12 horas, que poderá relacionar-se com a absorção retardada ou com a circulação enterohepática.

Em doses terapêuticas (1200 mg, duas vezes por dia), a concentração máxima média no estado de equilíbrio (C_{max,ss}) de amprenavir (cápsulas) é de 5,36 µg/ml (0,92-9,81) e a concentração mínima média no estado de equilíbrio (C_{min,ss}) é de 0,28 µg/ml (0,12-0,51). A AUC média para um intervalo de administração de 12 horas é de 18,46 µg.h/ml (3,02-32,95). As cápsulas a 50 mg e a 150 mg mostraram ser bioequivalentes. Em doses equivalentes, a solução oral tem biodisponibilidade inferior comparativamente às cápsulas, com AUC e C_{max} aproximadamente 14 % e 19 %, respectivamente, inferiores (ver secção 4.2).

Após administração de ritonavir (100 mg, duas vezes por dia) em associação com amprenavir (600 mg, duas vezes por dia), a AUC e C_{min} do amprenavir aumentaram 64% e 508% respectivamente e a C_{max} diminuiu 30% em comparação com os valores atingidos após administração de 1200 mg de amprenavir, duas vezes por dia.

A administração de amprenavir com alimentos resultou numa diminuição de 25 % na AUC, não tendo, no entanto, efeito na concentração sérica de amprenavir 12 horas após administração (C_{12}). Portanto, apesar de os alimentos alterarem o grau e velocidade de absorção, a concentração mínima no estado de equilíbrio ($C_{\min,ss}$) não foi afectada pela ingestão de alimentos.

Distribuição: o volume aparente de distribuição é de aproximadamente 430 litros (6 l/kg, considerando 70 kg de peso corporal), sugerindo um elevado volume de distribuição com livre penetração do amprenavir nos tecidos, superior à circulação sistémica. A concentração de amprenavir no líquido cefalorraquidiano é inferior a 1 % da concentração plasmática.

Nos estudos *in vitro*, o amprenavir teve uma ligação às proteínas de aproximadamente 90 %. Liga-se principalmente à glicoproteína ácida alfa-1 (GAA), mas também à albumina. As concentrações de GAA diminuíram durante o decurso da terapêutica antirretrovírica. Esta alteração causará diminuição da concentração plasmática total de substância activa, no entanto, é provável que a quantidade de amprenavir livre, forma activa, não seja alterada. Enquanto que as concentrações absolutas de substância activa livre permanecem constantes, a percentagem de substância activa livre variará de forma directamente proporcional às concentrações totais de substância activa no estado de equilíbrio, entre a $C_{\max,ss}$ e a $C_{\min,ss}$ ao longo do intervalo de administração. Este facto resultará numa variação no volume de distribuição aparente da substância activa total. No entanto, o volume de distribuição da substância activa livre não é alterado.

Em geral, não se observam interacções clinicamente significativas devidas a deslocamento da ligação de fármacos que se liguem principalmente à GAA. Portanto, as interacções com o amprenavir, devidas a deslocamento da ligação às proteínas são muito improváveis.

Metabolismo: o amprenavir é principalmente metabolizado pelo fígado, sendo menos de 3 % excretado na urina na forma inalterada. A principal via metabólica é através da enzima CYP3A4 do citocromo P450. O amprenavir é substrato e inibidor da CYP3A4. Portanto, os medicamentos indutores, inibidores ou substratos da CYP3A4 devem ser utilizados com precaução quando administrados concomitantemente com Agenerase (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

Eliminação: o tempo de semi-vida de eliminação plasmática do amprenavir varia de 7,1 a 10,6 horas. Quando Agenerase cápsulas foi administrado com ritonavir a semi-vida plasmática de amprenavir aumentou. Após administração oral reiterada de amprenavir (1 200 mg, duas vezes por dia) não há acumulação significativa da substância activa. A principal via de eliminação do amprenavir é por metabolização hepática sendo menos de 3 % excretado na urina na forma inalterada. Os metabolitos e o amprenavir na forma inalterada representam aproximadamente 14 % da dose administrada de amprenavir excretada na urina, e aproximadamente 75 % nas fezes.

Populações especiais:

Doentes pediátricos: a farmacocinética do amprenavir na criança (idade igual ou superior a 4 anos) é semelhante à do adulto. Após administração de Agenerase cápsulas em doses de 20 mg/kg, duas vezes por dia, e de 15 mg/kg, três vezes por dia, obteve-se uma exposição diária ao amprenavir semelhante à obtida pela administração de 1200 mg, duas vezes por dia, em adultos. A biodisponibilidade do amprenavir a partir da solução oral é 14 % inferior comparativamente às cápsulas. Portanto, as cápsulas e a solução oral de Agenerase não podem ser substituídos numa base de miligrama por miligrama.

Doentes idosos: a farmacocinética do amprenavir não foi estudada em doentes de idade superior a 65 anos.

Compromisso renal: não foram especificamente estudados doentes com compromisso renal. Menos de 3 % da dose terapêutica de amprenavir é excretada na urina na forma inalterada. A influência do compromisso renal sobre a eliminação do amprenavir deve ser mínima, pelo que não se considera necessário ajuste da dose inicial. A *clearance* renal do ritonavir é também negligenciável; por isso, deve ser mínimo o impacto do compromisso renal na eliminação de amprenavir e ritonavir.

Compromisso hepático: a farmacocinética do amprenavir é significativamente alterada em doentes com compromisso hepático moderado a grave. A AUC aumentou aproximadamente 3 vezes em doentes com insuficiência moderada e 4 vezes em doentes com compromisso hepático grave. A depuração também diminuiu de forma correlacionada com a AUC. A dose deve portanto ser reduzida nestes doentes (ver secção 4.2). Estes regimes posológicos proporcionarão níveis plasmáticos de amprenavir comparáveis aos atingidos em indivíduos saudáveis a tomar uma dose de 1200 mg duas vezes por dia sem administração concomitante de ritonavir.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de carcinogenicidade a longo prazo com amprenavir no ratinho e no rato, detectaram-se adenomas hepatocelulares benignos em machos, com níveis de exposição equivalentes a 2 vezes (ratinhos) ou 3,8 vezes (ratos) a dose humana de 1200 mg duas vezes por dia de amprenavir em monoterapêutica. A estrutura hepatocelular alterada foi observada em ratinhos macho nas doses de pelo menos 2 vezes a exposição terapêutica no ser humano.

Foi observado uma maior incidência de carcinoma hepatocelular em todos os grupos ratos macho sujeitos ao tratamento com amprenavir. No entanto, este aumento não constitui uma diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controlo de ratinhos macho, através de testes apropriados. O mecanismo para os adenomas e carcinomas hepatocelulares encontrados nestes ensaios clínicos não foi elucidativo e o significado dos efeitos observados para o ser humano é desconhecido. Contudo, existe pouca evidência dos dados de exposição humana, quer a partir de ensaios clínicos quer de dados de experiência pós-comercialização, para sugerir que estes sinais têm significado clínico.

O amprenavir não foi mutagénico ou genotóxico quando estudado nos ensaios de toxicidade genética *in vivo* e *in vitro*, incluindo: mutações reversíveis bacterianas (teste de Ames), linfoma de ratinho, formação de micronúcleos no rato e aberrações cromossómicas em linfócitos periféricos humanos.

Nos estudos de toxicidade em animais adultos, as observações clinicamente relevantes limitaram-se principalmente a alterações hepáticas e gastrintestinais. A toxicidade hepática consistiu em aumentos das enzimas hepáticas, peso do fígado e alterações a nível microscópico incluindo necrose dos hepatócitos. Esta toxicidade hepática pode ser monitorizada e detectada na utilização clínica, através do doseamento da AST, ALT e actividade da fosfatase alcalina. No entanto, os doentes tratados nos ensaios clínicos não apresentaram toxicidade hepática significativa durante a administração de Agenerase ou após a sua interrupção.

O amprenavir não teve efeito sobre a fertilidade. Nos estudos no animal não foi observada toxicidade local ou potencial para sensibilização. No entanto, observou-se irritação ligeira no olho do coelho.

Nos estudos de toxicidade em animais jovens, tratados a partir dos quatro dias de idade, ocorreu mortalidade elevada em ambos os animais controlo e tratados com amprenavir. Estes resultados mostram que o animal jovem não possui as vias metabólicas completamente desenvolvidas, que lhe permitiriam excretar o amprenavir ou alguns excipientes críticos da formulação (por ex. propilenoglicol, PEG 400). Contudo, não se pode excluir a possibilidade de reacção anafiláctica relacionada com o PEG 400. Nos ensaios clínicos, a eficácia e segurança do amprenavir não foi ainda estabelecida em crianças de idade inferior a 4 anos.

Em ratinhos fêmeas, ratos fêmeas e coelhas grávidas não ocorreram efeitos *major* no desenvolvimento embriofetal. No entanto, numa exposição plasmática sistémica significativamente inferior (coelhas) ou não significativamente superior (rata) à exposição estimada para o ser humano, após administração de doses terapêuticas, foram observadas algumas alterações menores, incluindo aumento do comprimento do timo e alterações ósseas menores, indicativas de atraso no desenvolvimento. Nos ratos fêmeas e coelhas grávidas, ocorreu um aumento do peso da placenta dependente da dose, o que poderá indicar efeitos na função placentar. Portanto, recomenda-se que as mulheres com possibilidade de engravidar

e em tratamento com Agenerase, recorram a métodos de contracepção eficazes (por ex. métodos barreira).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Invólucro da cápsula:

gelatina,
glicerol,
d-sorbitol (E420) e solução de sorbitanos,
dióxido de titânio
corante vermelho.

Conteúdo da cápsula:

succinato de d-alfa tocoferol polietilenoglicol 1000 (TPGS),
macrogol 400 (PEG 400),
propilenoglicol.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Manter o recipiente bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Um ou dois frascos em polietileno branco de alta densidade (HPDE), cada contendo 240 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os produtos não utilizados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 ONN
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 Outubro 2000

Data da última renovação: 17 Novembro 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO:

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Agenerase 15 mg/ml solução oral.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Agenerase solução oral contém 15 mg/ml de amprenavir.

Excipientes: Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

A solução oral é límpida, amarela pálida a amarela, com aroma de uva, pastilha elástica e menta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Agenerase solução oral está indicado, em associação com outros antirretrovíricos, para o tratamento de adultos e crianças, de idade superior a 4 anos, infectados pelo VIH-1 sujeitos a tratamento prévio com inibidores da protease (IP). A escolha de amprenavir deve ser baseada em testes de resistência vírica individual e na história terapêutica do doente (ver secção 5.1).

O benefício da solução oral de Agenerase potenciada com ritonavir ainda não foi demonstrado quer em doentes sem tratamento prévio com IP quer em doentes já expostos a tratamento com IP.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico experiente no controlo da infecção VIH.

Deverá salientar-se a todos os doentes a importância da adesão ao regime posológico completo recomendado.

Agenerase destina-se a administração por via oral e pode ser tomado com ou sem alimentos.

Agenerase está também disponível em cápsulas. A biodisponibilidade do amprenavir a partir da solução oral é 14 % inferior comparativamente às cápsulas. Portanto, as cápsulas e a solução oral de Agenerase não podem ser substituídos numa base de miligrama por miligrama (ver secção 5.2).

Os doentes deverão interromper o tratamento com Agenerase solução oral assim que conseguirem deglutir as cápsulas (ver secção 4.4).

Doentes de idade igual ou superior a 4 anos, com dificuldade em deglutir as cápsulas: a dose recomendada de Agenerase solução oral é 17 mg (1,1 ml)/kg, três vezes por dia, em associação com outros antirretrovíricos, sem exceder uma dose diária total de 2800 mg (ver secção 5.1).

As interações farmacocinéticas entre amprenavir e ritonavir em doses baixas ou de outros inibidores da protease, não foram ainda avaliadas em crianças. Adicionalmente, como não há recomendações posológicas relativamente à administração concomitante de Agenerase solução oral e ritonavir em dose baixa, deve ser evitada esta associação nesta população de doentes.

Crianças de idade inferior a 4 anos: Agenerase solução oral está contra-indicado em crianças de idade inferior a 4 anos (ver secções 4.3 e 5.3).

Idosos: a farmacocinética, a eficácia e a segurança do amprenavir não foram estudadas em doentes de idade superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso renal: apesar de não ser considerado necessário ajuste da dose do amprenavir, Agenerase solução oral está contra-indicado em doentes com falência renal (ver secção 4.3)

Compromisso hepático: Agenerase solução oral está contra-indicado em doentes com insuficiência ou falência hepática (ver secção 4.3).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

Devido ao potencial risco de toxicidade decorrente da elevada quantidade do excipiente propilenoglicol, Agenerase solução oral está contra-indicado em lactentes e crianças de idade inferior a 4 anos, mulheres grávidas, doentes com insuficiência ou falência hepática e em doentes com falência renal. Agenerase solução oral está também contra-indicado em doentes tratados com dissulfiram ou outros medicamentos que reduzam o metabolismo do álcool (por ex. metronidazol) e formulações que contenham álcool (por ex. solução oral de ritonavir) ou propilenoglicol adicional (ver secções 4.4 e 5.1).

Agenerase não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos com janela terapêutica estreita que sejam substratos do citocromo P450 3A4 (CYP3A4). A administração concomitante pode originar inibição competitiva do metabolismo destes medicamentos, com potencial para acontecimentos adversos graves e/ou com risco de vida, tais como arritmias cardíacas (por ex. terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida), sedação prolongada ou depressão respiratória (por ex. amiodarona, bepridilo, quinidina, triazolam, diazepam, flurazepam, midazolam), depressão respiratória e/ou sedação prolongada (por ex. triazolam oral e midazolam oral (para precauções sobre a administração de midazolam por via parentérica, ver secção 4.5)) ou vasospasmo periférico ou isquémia e isquémia de outros tecidos, incluindo isquémia cerebral ou do miocárdio (por ex. derivados da ergotamina).

Está contra-indicada a administração concomitante da combinação terapêutica rifampicina e Agenerase com uma dose baixa de ritonavir (ver secção 4.5).

As preparações medicinais contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*) não devem ser utilizadas concomitantemente com amprenavir devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e dos efeitos clínicos do amprenavir (consultar secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser alertados de que Agenerase, ou qualquer terapêutica antirretrovírica corrente, não cura a infecção VIH, podendo continuar a desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção VIH. As terapêuticas antirretrovíricas correntes, incluindo Agenerase, não demonstraram prevenir o risco de transmissão do VIH a outros indivíduos por contacto sexual ou transmissão sanguínea. Devem manter-se as precauções adequadas.

Com base nos dados farmacodinâmicos actuais, o amprenavir deve ser utilizado em associação com, pelo menos, dois outros antirretrovíricos. Quando o amprenavir é administrado em monoterapia, ocorre um rápido desenvolvimento de vírus resistentes (ver secção 5.1).

Doença Hepática : A principal via de metabolização do amprenavir e do excipiente propilenoglicol é a via hepática, pelo que Agenerase solução oral está contra-indicado em doentes com insuficiência ou falência hepática (ver secção 4.3).

Os doentes em tratamento com a solução oral de Agenerase, particularmente aqueles com compromisso renal ou capacidade de metabolização do propilenoglicol diminuída (por ex. doentes de origem asiática), devem ser monitorizados relativamente a reacções adversas potencialmente relacionadas com o elevado conteúdo em propilenoglicol (550 mg/ml), tais como convulsões, estupor, taquicardia, hiperosmolaridade, acidose láctica, toxicidade renal, hemólise. Doentes com falência renal, insuficiência ou falência hepática, crianças e mulheres grávidas, ver secção 4.3. A administração concomitante de Agenerase solução oral com dissulfiram ou outros medicamentos que reduzam o metabolismo do álcool (por ex. metronidazol), ou formulações que contenham álcool (por ex. solução oral de ritonavir) ou propilenoglicol adicional está contra-indicada (ver secções 4.3 e 4.5).

Medicamentos - interacções

Não se recomenda a utilização concomitante de Agenerase com ritonavir e fluticasona ou outros glucocorticóides que são metabolizados pelo CYP3A4, a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteróides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal (ver secção 4.5).

A sinvastatina e lovastatina, inibidores da HMG-CoA redutase, são altamente dependentes da CYP3A4 para a sua metabolização, pelo que não se recomenda o uso concomitante de Agenerase com sinvastatina ou lovastatina devido ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. Devem também ser tomadas precauções se Agenerase for usado em simultâneo com a atorvastatina, a qual é metabolizada numa menor extensão pela CYP3A4. Nesta situação, deve ser considerada uma redução da dose de atorvastatina. Se o tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase for indicado, recomenda-se o uso de pravastatina ou fluvastatina (ver secção 4.5).

Está disponível monitorização das concentrações de alguns medicamentos que poderão causar efeitos indesejáveis graves e/ou com risco de vida, tais como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, antidepressivos tricíclicos e varfarina (monitorizar International Normalised Ratio). Este procedimento deverá minimizar potenciais problemas de segurança resultantes da utilização concomitante.

Não se recomenda a utilização concomitante de Agenerase com halofantrina e lidocaína (sistémica) (ver secção 4.5).

Os medicamentos anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) devem ser utilizados com precaução. Agenerase poderá ser menos eficaz em doentes que tomam estes medicamentos concomitantemente, devido ao decréscimo das concentrações plasmáticas de amprenavir (ver secção 4.5).

Recomenda-se monitorização das concentrações terapêuticas dos medicamentos imunossuppressores (ciclosporina, tacrolimos, rapamicina) quando co-administrados com Agenerase (ver secção 4.5).

Recomenda-se precaução quando Agenerase é utilizado concomitante com inibidores da PDE5 (por ex. sildenafil e vardenafil) (ver secção 4.5).

Recomenda-se precaução quando Agenerase é utilizado concomitante com delavirdina (ver secção 4.5).

Recomenda-se redução da dose de rifabutina em pelo menos 50 %, quando administrada com Agenerase (ver secção 4.5).

A eficácia dos contraceptivos hormonais poderá ser alterada, devido ao potencial para interacções metabólicas com o amprenavir, no entanto, não está disponível informação suficiente para prever a natureza destas interacções. Portanto, recomenda-se que as mulheres com possibilidade de engravidar utilizem métodos de contracepção alternativos seguros (ver secção 4.5).

A administração concomitante de amprenavir e metadona conduz à redução das concentrações de metadona. Portanto, quando a metadona é administrada com amprenavir, os doentes devem ser monitorizados quanto ao síndrome de abstinência de opióides, em particular quando existe também toma de ritonavir em baixas doses. Presentemente, não podem ser feitas recomendações relativamente ao ajustae da dose de amprenavir quando este é administrado com metadona.

Agenerase solução oral contém vitamina E (46 UI/ml), pelo que não se recomenda a administração adicional de suplementos de vitamina E.

Agenerase solução oral contém 1 mg de potássio por ml. Este facto deve ser tido em consideração quando se prescreve Agenerase a doentes com função renal reduzida ou com dieta controlada de potássio.

Agenerase solução oral contém 4 mg de sódio por ml. Este facto deve ser tido em consideração quando se prescreve Agenerase a doentes com dieta controlada de sódio.

Erupções / reacções cutâneas

A maior parte dos doentes com erupções cutâneas ligeiras ou moderadas podem manter o tratamento com Agenerase. A utilização de anti-histamínicos adequados (por ex. dicloridrato de cetirizina) poderá reduzir o prurido e acelerar a resolução das erupções cutâneas. O tratamento com Agenerase deverá ser permanentemente interrompido quando as erupções forem acompanhadas de sintomas sistémicos ou alérgicos ou envolvimento das mucosas (ver secção 4.8).

Hiperglicemia

Foi notificado desenvolvimento de diabetes *mellitus*, hiperglicemia ou exacerbação de diabetes *mellitus* pré-existente em doentes tratados com antirretrovíricos, incluindo inibidores da protease. Em alguns doentes, a hiperglicemia foi grave e, em alguns casos, associada a cetoacidose. Muitos dos doentes apresentaram um quadro clínico confuso, alguns requerendo terapêutica com fármacos que foram associados ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* ou hiperglicemia. Devem ser feitos testes sanguíneos aos níveis de glucose antes de iniciar a terapêutica com Agenerase e a intervalos periódicos durante esse tratamento.

Lipodistrofia

A terapêutica de associação antirretrovírica foi associada com a redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infectados pelo VIH. As consequências a longo prazo deste efeito são actualmente desconhecidas. O conhecimento sobre o mecanismo é incompleto. Foi colocada a hipótese de existir uma relação entre a lipomatose visceral, os inibidores da protease(IP), a lipoatrofia e os nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ITRNs). Um risco acrescido de lipodistrofia foi associado com factores individuais, tais como a idade avançada, e com factores relacionados com o fármaco, como a longa duração da terapêutica antirretrovírica e as alterações metabólicas associadas. O exame clínico deve incluir a avaliação dos sinais físicos da redistribuição do tecido adiposo.

Elevações lipídicas

O tratamento com amprenavir resultou em aumentos na concentração de triglicérideos e de colesterol. Devem ser feitos testes aos níveis de triglicérideos e de colesterol antes de iniciar a terapêutica com Agenerase e a intervalos periódicos durante esse tratamento, ver secção 4.8.

As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Doentes hemofílicos

Em doentes hemofílicos do tipo A e B tratados com inibidores da protease foi notificado aumento da hemorragia, incluindo hematoma cutâneo espontâneo e hemartroses. Em alguns doentes administrou-

se factor VIII adicional. Em mais de metade dos casos notificados, o tratamento com inibidores da protease foi mantido ou reiniciado caso tivesse sido interrompido. Foi sugerida relação causal, no entanto, o mecanismo de acção não foi clarificado. Os doentes hemofílicos devem portanto ter conhecimento da possibilidade de aumento das hemorragias.

Síndrome de Reactivação Imunológica

Em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reacções foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

Osteonecrose:

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica anti-retroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifactorial (incluindo a utilização de corticosteróides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

O amprenavir é principalmente metabolizado no fígado pela enzima CYP3A4. Portanto, os medicamentos que partilhem esta via metabólica ou que alterem a actividade da CYP3A4 poderão alterar a farmacocinética do amprenavir. Do mesmo modo, o amprenavir pode também alterar a farmacocinética de outros medicamentos que partilhem esta via metabólica.

Associações contra-indicadas (ver secção 4.3)

Substratos da CYP3A4 com índice terapêutico estreito:

Agenerase não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos com janela terapêutica estreita contendo substâncias activas que sejam substrato do citocromo P450 3A4 (CYP3A4). A administração concomitante pode resultar numa inibição competitiva do metabolismo destas substâncias activas, levando ao aumento dos níveis plasmáticos e conduzindo a reacções adversas graves e/ou com risco de vida, tais como arritmias cardíacas (por ex. amiodarona, astemizol, bepridilo, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina) ou vasospasmo periférico ou isquémia (por ex. ergotamina, dihidroergotamina) (ver secção 4.3).

Rifampicina:

A rifampicina é um indutor potente do CYP3A4 e foi demonstrado que provoca uma diminuição de 82% da AUC do amprenavir, o que pode resultar em falência virulógica e desenvolvimento de resistências. Durante as tentativas para ultrapassar a diminuição de exposição através do aumento da dose de outros inibidores da protease com ritonavir, verificou-se uma frequência elevada de reacções hepáticas. Está contra-indicada a administração concomitante da combinação terapêutica rifampicina e Agenerase com uma dose baixa de ritonavir. (ver secção 4.3)

Erva de São João (*Hypericum perforatum*):

Os níveis séricos de amprenavir podem ser reduzidos pela utilização concomitante da preparação medicinal erva de São João (*Hypericum perforatum*). Este efeito deve-se à indução das enzimas metabolizadoras pela erva de São João. Portanto, as preparações medicinais contendo erva de São João não devem ser associadas a Agenerase. Caso o doente já esteja a tomar erva de São João, devem verificar-se os níveis de amprenavir e, se possível, os níveis virais, e interromper a administração da erva de São João. Os níveis de amprenavir poderão aumentar quando for interrompida a administração

da erva de São João. Poderá ser necessário ajuste da dose de amprenavir. O efeito indutor poderá persistir durante pelo menos 2 semanas após interrupção do tratamento com erva de São João (ver secção 4.3).

- Outras associações

São de salientar os seguintes dados sobre interações obtidos em adultos:

Antirretrovíricos

- *Inibidores da protease (IP):*

Indinavir: após administração com amprenavir, a AUC, a C_{min} e a C_{max} do indinavir diminuíram 38 %, 27 % e 22 %, respectivamente. Desconhece-se a relevância clínica destas alterações. A AUC, a C_{min} e a C_{max} do amprenavir aumentaram 33 %, 25 % e 18 %, respectivamente. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando o indinavir é administrado em associação com amprenavir.

Saquinavir: após administração com amprenavir, a AUC e a C_{min} do saquinavir diminuíram 19 % e 48 %, respectivamente, e a C_{max} aumentou 21 %. Desconhece-se a relevância clínica destas alterações. A AUC, a C_{min} e a C_{max} do amprenavir diminuíram 32 %, 14 % e 37 %, respectivamente. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando o saquinavir é administrado em associação com amprenavir.

Nelfinavir: após administração com amprenavir, a AUC, a C_{min} e a C_{max} do nelfinavir aumentaram 15 %, 14 % e 12 %, respectivamente. A C_{max} do amprenavir diminuiu 14 %, enquanto que a AUC e a C_{min} aumentaram 9 % e 189 %, respectivamente. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando o nelfinavir é administrado em associação com amprenavir (ver também efavirenze, abaixo).

Ritonavir: após administração de ritonavir (100 mg, duas vezes por dia) em associação com amprenavir cápsulas (600 mg, duas vezes por dia), a AUC e C_{min} do amprenavir aumentaram 64% e 508% respectivamente e a C_{max} diminuiu 30% em comparação com os valores atingidos após a administração de 1 200 mg de amprenavir cápsulas, duas vezes por dia. Nos ensaios clínicos, têm sido administradas doses de amprenavir de 600 mg, duas vezes por dia, e de 100 mg de ritonavir, duas vezes por dia ; confirmando a segurança e a eficácia deste regime posológico - não devem ser administrados concomitantemente. Agenerase solução oral e ritonavir solução oral (ver secção 4.3).

Lopinavir / ritonavir (Kaletra): num estudo farmacocinético aberto, não realizado em jejum, as AUC, C_{max} e C_{min} do lopinavir diminuíram 38%, 28% e 52%, respectivamente quando foi administrado amprenavir (750 mg duas vezes por dia) em associação com Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir duas vezes por dia). No mesmo estudo, a AUC, C_{max} e C_{min} do amprenavir aumentaram respectivamente 72%, 12%, e 483%, em comparação com os valores obtidos após doses padrão de amprenavir (1200 mg duas vezes por dia).

Os valores plasmáticos de C_{min} de amprenavir atingidos com a associação de amprenavir (600 mg duas vezes por dia) em associação com Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir duas vezes por dia) são, aproximadamente, 40-50% inferiores aos atingidos quando amprenavir (600 mg duas vezes por dia) é administrado em associação com 100 mg de ritonavir duas vezes por dia.

A adição de ritonavir adicional a um regime posológico de amprenavir mais Kaletra aumenta os valores da C_{min} de lopinavir, mas não os valores da C_{min} de amprenavir.

Não se recomenda qualquer posologia para a administração concomitante de amprenavir e Kaletra, aconselhando-se, no entanto, monitorização rigorosa, uma vez que se desconhece a segurança e eficácia desta associação.

- *Inibidores análogos de nucleósidos da transcriptase reversa (NRTIs):*

Zidovudina: a AUC e a C_{max} da zidovudina aumentaram 31 % e 40 %, respectivamente, após administração com amprenavir. A AUC e a C_{max} do amprenavir não foram alteradas. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando a zidovudina é administrada em associação com amprenavir.

Lamivudina: a AUC e a C_{max} da lamivudina e do amprenavir, respectivamente, não foram alteradas após administração concomitante de ambos os fármacos. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando a lamivudina é administrada em associação com amprenavir.

Abacavir: a AUC, a C_{min} e a C_{max} do abacavir não foram alteradas após administração com amprenavir. A AUC, a C_{min} e a C_{max} do amprenavir aumentaram 29 %, 27 % e 47 %, respectivamente. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando o abacavir é administrado em associação com amprenavir.

Didanosina: não foram efectuados ensaios clínicos e farmacocinéticos com Agenerase em associação com didanosina, no entanto, devido ao seu componente antiácido, recomenda-se que a didanosina e Agenerase sejam administrados com pelo menos uma hora de intervalo (ver Antiácidos, abaixo).

- ***Inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs):***

Efavirenze: em adultos, o efavirenze diminuiu a C_{max} , a AUC e a C_{min} do amprenavir em aproximadamente 40 %. Quando o amprenavir é associado ao ritonavir, o efeito do efavirenze é compensado pelo efeito intensificador farmacocinético do ritonavir. Portanto, se o efavirenze é administrado em associação ao amprenavir (600 mg, duas vezes por dia) e ritonavir (100 mg, duas vezes por dia), não é necessário ajuste da dose.

Caso o efavirenze seja administrado em associação ao amprenavir e nelfinavir, não é necessário ajuste da dose de qualquer dos fármacos.

Não se recomenda a associação de efavirenze a amprenavir e saquinavir, pois a exposição a ambos os inibidores da protease estará diminuída.

Não se podem fazer recomendações posológicas relativamente à administração concomitante de amprenavir com outros inibidores da protease e efavirenze em crianças.

Nevirapina: O efeito da nevirapina sobre outros inibidores da protease do VIH e resultados limitados, sugerem que a nevirapina poderá diminuir as concentrações séricas de amprenavir.

Delavirdina: a AUC, a C_{max} e a C_{min} da delavirdina foram reduzidas em 61%, 47% e 88%, respectivamente, quando administradas com amprenavir. A AUC, a C_{max} e a C_{min} do amprenavir foram aumentadas em 130%, 40% e 125%, respectivamente.

Não existem recomendações posológicas para a co-administração de amprenavir e delavirdina. Se estes fármacos forem usados concomitantemente, é aconselhada precaução, uma vez que a delavirdina pode tornar-se menos efectiva, devido à sua diminuição e consequente concentração plasmática sub-terapêutica potencial.

Antibióticos/antifúngicos

Rifabutina: a administração concomitante de amprenavir com rifabutina resultou num aumento de 193 % na AUC da rifabutina e num aumento dos acontecimentos adversos relacionados com a rifabutina. É provável que o aumento da concentração plasmática de rifabutina se deva à inibição do metabolismo da rifabutina, mediado pela CYP3A4, pelo amprenavir. Apesar de não estarem disponíveis dados clínicos, quando for clinicamente necessária a administração concomitante de rifabutina com Agenerase, é necessário reduzir a dose de rifabutina para, pelo menos, metade da dose recomendada.

Clarithromicina: a administração com amprenavir não alterou a AUC e a C_{\min} da claritromicina, a C_{\max} diminuiu 10 %. A AUC, a C_{\min} e a C_{\max} do amprenavir aumentaram 18 %, 39 % e 15 %, respectivamente. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando a claritromicina é administrada em associação com amprenavir.

Eritromicina: não foram efectuados ensaios clínicos e farmacocinéticos com Agenerase em associação com eritromicina, no entanto, os níveis plasmáticos de ambos os fármacos poderão estar aumentados em caso de administração concomitante.

Cetoconazol/ Itraconazol: após administração com amprenavir, as AUC e C_{\max} do cetoconazol aumentaram 44 % e 19 %, respectivamente. A AUC do amprenavir aumentou 31 %, e a C_{\max} diminuiu 16 %. Espera-se que as concentrações de itraconazol aumentem da mesma forma que as de cetoconazol. Não é necessário ajuste da dose, de qualquer dos fármacos, quando cetoconazol ou itraconazol é administrado em associação com amprenavir.

Metronidazol: Agenerase solução oral está contra-indicado em doentes tratados com metronidazol (ver secção 4.3).

Outras interacções possíveis

Outros medicamentos, citados de seguida, incluindo exemplos de substratos, inibidores ou indutores da CYP3A4, poderão interagir com Agenerase, quando administrados concomitantemente. Não se conhece, nem foi investigado, o significado clínico destas possíveis interacções. Portanto, os doentes devem ser monitorizados relativamente a reacções tóxicas associadas a estes medicamentos, quando os mesmos forem administrados em associação com Agenerase.

Álcool e inibidores do metabolismo do álcool: Agenerase solução oral contém propilenoglicol (550 mg/ml), que é principalmente metabolizado via desidrogenase alcoólica. A administração concomitante com dissulfiram, ou outros medicamentos que reduzam o metabolismo do álcool (por ex. metronidazol) ou formulações que contenham álcool (por ex. solução oral de ritonavir) ou propilenoglicol está contra-indicada (ver secções 4.3 e 4.4).

Antiácidos: com base na informação relativa a outros inibidores da protease, não se recomenda a administração simultânea de antiácidos com Agenerase, pois a sua absorção poderá diminuir. Recomenda-se a administração de antiácidos e Agenerase com, pelo menos, uma hora de intervalo.

Substâncias activas anticonvulsivantes: a administração concomitante de substâncias activas anticonvulsivantes, conhecidas como indutores enzimáticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) com amprenavir, pode levar a uma diminuição da concentração plasmática de amprenavir. Estas associações devem ser utilizadas com precaução, recomendando-se a monitorização da concentração terapêutica (ver secção 4.4).

Bloqueadores dos canais de cálcio: o amprenavir poderá aumentar as concentrações séricas dos bloqueadores dos canais de cálcio tais como diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina e verapamil, resultando possivelmente num aumento da actividade e toxicidade destes fármacos.

Medicamentos para a disfunção eréctil: com base na informação relativa a outros inibidores da protease, recomenda-se precaução na prescrição de inibidores da PDE5 (por ex. sildenafil e vardenafil) a doentes em tratamento com Agenerase. A administração concomitante com Agenerase pode aumentar substancialmente as concentrações plasmáticas dos inibidores PDE5 e provocar reacções adversas associadas aos inibidores da PDE5, incluindo hipotensão, alterações da visão e priapismo (ver secção 4.4).

Propionato de fluticasona (interacção com ritonavir): num estudo clínico no qual ritonavir cápsulas 100 mg, duas vezes por dia, foi co-administrado com propionato de fluticasona, 50 µg por via nasal (4 vezes por dia), durante 7 dias em indivíduos saudáveis, os níveis plasmáticos de propionato de

fluticasona aumentaram significativamente, enquanto que os níveis de cortisol endógeno decresceram 86%, aproximadamente (intervalo de confiança 90%, 82-89%). Pode esperar-se uma exacerbação dos efeitos quando o propionato de fluticasona é inalado. Em doentes em tratamento com ritonavir e propionato de fluticasona, administrado por via inalatória ou nasal, foram notificados efeitos sistémicos dos corticosteróides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal. Estes efeitos podem igualmente verificar-se com outros corticosteróides metabolizados via P450 3A, como por exemplo a budesonida. Consequentemente, não se recomenda a administração concomitante de Agenerase com ritonavir e estes glucocorticóides a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteróides (ver secção 4.4). Deve considerar-se a redução da dose do glucocorticóide com monitorização cuidadosa dos efeitos locais e sistémicos, ou a substituição por um glucocorticóide que não seja substrato do CYP3A4 (por exemplo, a beclometasona). Além disso, no caso de suspensão dos glucocorticóides, a redução progressiva da dose poderá ter de realizar-se por um período de tempo mais longo. Ainda não se conhecem os efeitos da elevada exposição sistémica da fluticasona nos níveis plasmáticos do ritonavir.

Inibidores da HMG-CoA redutase: é expectável que os inibidores da HMG-CoA redutase, tais como a lovastatina e a sinvastatina, os quais são altamente dependentes da CYP3A4 para a sua metabolização, tenham um aumento, marcado das suas concentrações plasmáticas, quando administrados com Agenerase. Uma vez que o aumento das concentrações dos inibidores da HMG-CoA redutase podem causar miopatia, incluindo rabdomiólise, a associação destes fármacos a Agenerase não é recomendada. A atorvastatina é menos dependente da CYP3A4 para a sua metabolização. Deve ser administrada a menor dose possível de atorvastatina quando em concomitância com Agenerase. O metabolismo da pravastatina e da fluvastatina não é dependente da CYP3A4, e não são esperadas interações com os inibidores da protease. Se estiver indicado tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase, recomenda-se a fluvastatina ou pravastatina.

Imunossuppressores: recomenda-se monitorização frequente da concentração plasmática dos imunossuppressores até estabilização dos níveis plasmáticos, uma vez que as concentrações plasmáticas de ciclosporina, rapamicina e tacrolimus podem aumentar, quando administradas concomitantemente com amprenavir (ver secção 4.4).

Midazolam: o midazolam é metabolizado extensivamente pelo CYP3A4. A co-administração com Agenerase com ou sem ritonavir pode originar um grande aumento na concentração desta benzodiazepina. Não foi realizado nenhum estudo sobre a interacção medicamentosa da coadministração de Agenerase com benzodiazepinas. Com base na informação para outros inibidores do CYP3A4, espera-se que as concentrações plasmáticas do midazolam sejam significativamente superiores quando o midazolam é administrado oralmente. Assim, Agenerase não deve ser coadministrado com midazolam administrado oralmente (ver secção 4.3), pelo que, deve tomar-se precaução na coadministração de Agenerase e midazolam via parentérica. A informação sobre a administração concomitante de midazolam via parentérica com outros inibidores da protease sugere um aumento possível de 3-4 vezes nos níveis plasmáticos de midazolam. Se Agenerase com ou sem ritonavir for coadministrado com midazolam via parentérica, deverá ser efectuado numa unidade de cuidados intensivos (UCI) ou ambiente semelhante que assegure uma monitorização clínica cuidadosa e controlo médico adequado numa situação de depressão respiratória a/ou sedação prolongada. Deverá ser considerado um ajuste na dose do midazolam, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.

Metadona e derivados dos opióides: a administração concomitante de metadona e amprenavir resultou numa diminuição da C_{max} e da AUC do enantiómero activo da metadona (enantiómero R) de, respectivamente, 25 % e 13 %, enquanto que a C_{max} , AUC e C_{min} do enantiómero inactivo da metadona (enantiómero S) diminuíram, respectivamente, 48 %, 40 % e 23 %. Quando a metadona é administrada com amprenavir, os doentes devem ser monitorizados quanto ao síndrome de abstinência de opióides, em particular quando é administrado ritonavir em baixas doses.

Comparativamente a um grupo controlo histórico não emparelhado, a administração concomitante de metadona e amprenavir resultou numa diminuição de 30 %, 27 % e 25 %, respectivamente, das AUC, C_{max} e C_{min} séricas do amprenavir. Não é possível fazer recomendações relativamente ao ajuste da dose

de amprenavir na administração concomitante com metadona, devido ao baixo nível de confiança inerente aos controlos históricos não emparelhados.

Anticoagulantes orais: em caso de administração de Agenerase com varfarina ou outro anticoagulante oral recomenda-se uma monitorização reforçada do *International Normalised Ratio*, devido ao possível aumento ou decréscimo do efeito antitrombótico (ver secção 4.4).

Esteróides: os estrogénios e progestagénios podem interagir com o amprenavir. No entanto, a informação actualmente disponível não é suficiente para determinar a natureza desta interacção. A administração concomitante de 0,035 mg etinilestradiol e 1,0 mg noretindrona resultou numa diminuição da AUC e da C_{\min} do amprenavir de, respectivamente, 22 % e 20 %, sem alteração da C_{\max} . A C_{\min} do etinilestradiol aumentou em cerca de 32 %, enquanto a AUC e a C_{\min} da noretindrona aumentaram, respectivamente, 18 % e 45 %. Recomenda-se a utilização de métodos contraceptivos alternativos em mulheres com probabilidade de engravidar.

Antidepressivos tricíclicos: recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos terapêuticos e reacções adversas dos antidepressivos tricíclicos (por ex. desipramina e nortriptilina) quando administrados concomitantemente com Agenerase (ver secção 4.4).

Paroxitina: as concentrações plasmáticas da paroxitina podem diminuir significativamente quando coadministrada com amprenavir e ritonavir. O mecanismo desta interacção permanece desconhecido. Baseado na comparação histórica, os parâmetros farmacocinéticos do amprenavir não foram alterados pela paroxitina. Consequentemente, se a paroxitina for coadministrada com Agenerase e ritonavir, a abordagem recomendada é titração de dose da paroxitina baseada na avaliação clínica da resposta do antidepressivo. Adicionalmente, doentes com uma dosagem estável de paroxitina que comecem tratamento com Agenerase e ritonavir devem ser monitorizados quanto à resposta ao antidepressivo.

Outras substâncias: o amprenavir poderá aumentar as concentrações plasmáticas de outras substâncias, incluindo: clozapina, cimetidina, dapsona e loratadina. Algumas substâncias (por ex. lidocaína (por via sistémica) e halofantrina) podem provocar reacções adversas graves quando administradas com Agenerase. Não se recomenda a sua utilização concomitante (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez: não existem dados suficientes sobre a utilização de amprenavir em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Amamentação: foi detectado material relacionado com o amprenavir no leite de ratos fêmeas lactantes. No entanto, desconhece-se se o amprenavir é excretado no leite humano. Num estudo de toxicidade reprodutiva efectuado em ratos fêmeas grávidas, com administração desde a fase de implantação uterina até à fase de lactação, o aumento de peso da ninhada durante o período de lactação foi inferior. A exposição sistémica das progenitoras associada a este efeito foi semelhante à exposição no ser humano, após administração da dose recomendada. O desenvolvimento subsequente desta ninhada, incluindo fertilidade e capacidade reprodutora, não foi afectado pela administração materna de amprenavir.

Recomenda-se, portanto, que as mulheres em tratamento com Agenerase não amamentem os seus filhos. Além disso, recomenda-se que as mulheres com infecção VIH não amamentem os seus filhos de modo a evitar a transmissão do vírus.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

A segurança de Agenerase em associação com vários outros agentes antirretrovíricos foi estudada em adultos e crianças de idade superior a 4 anos, em ensaios clínicos controlados. Os acontecimentos adversos considerados como associados à utilização de Agenerase são sintomas gastrintestinais, erupções e parestesia oral/peri-oral. A maioria dos efeitos indesejáveis associados à terapêutica com Agenerase foram de gravidade ligeira a moderada, de início precoce e raramente limitativos do tratamento. Para muitos destes efeitos, não está claro se estão relacionados com Agenerase, com terapêuticas concomitantes para o controlo da infecção VIH ou com o curso da doença.

Nas crianças, o perfil de segurança é semelhante ao observado nos adultos.

As reacções adversas estão listadas segundo a classificação MedDRA, por classe de sistemas de órgãos e frequência. As categorias de frequência utilizadas são:

Muito frequentes	≥ 1 em 10
Frequentes	≥ 1 em 100 e < 1 em 10
Pouco frequentes	≥ 1 em 1 000 e < 1 em 100
Raros	≥ 1 em 10 000 e < 1 em 1 000

As categorias de frequência para os seguintes acontecimentos adversos foi baseada na informação de ensaios clínicos e pós-comercialização.

A maioria dos seguintes eventos adversos provêm de dois ensaios clínicos (PROAB3001, PROAB3006) envolvendo indivíduos sem tratamento prévio com PI a tomar 1200 mg de Agenerase duas vezes por dia. São incluídos os eventos adversos (grau 2-4) notificados pelos investigadores como atribuíveis à medicação em estudo e que ocorreram em >1% dos doentes, bem como alterações laboratoriais de grau 3-4 emergentes do tratamento. É de notar que não foram consideradas as taxas anteriores, nos grupos comparadores.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes:	Hipercolesterolemia
Frequentes:	Triglicéridos elevados, amilase elevada, redistribuição anormal do tecido adiposo corporal, anorexia
Pouco frequentes:	Hiperglicemia

Os triglicéridos elevados, amilase elevada e hiperglicemia (grau 3-4) foram primariamente notificados em doentes com valores iniciais alterados.

Os aumentos no colesterol foram de intensidade de grau 3-4.

A terapêutica de associação antirretrovírica tem sido associada a uma redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia) em doentes infectados pelo VIH, incluindo a perda da camada adiposa subcutânea periférica e facial, aumento de tecido adiposo intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acumulação de gordura dorsocervical (nuca de búfalo).

Os sintomas da redistribuição anormal do tecido adiposo corporal não foram frequentes com o amprenavir, no PROAB3001. Foi notificado somente um caso (nuca de búfalo) em 113 (< 1 %) indivíduos sem tratamento prévio com antirretrovíricos, tratados com amprenavir em associação com lamivudina/zidovudina durante um período médio de 36 semanas. No estudo PROAB3006, foram notificados sete casos (3 %) em 245 indivíduos no grupo tratado com amprenavir previamente tratados com NRTIs e em 27 (11 %) de 241 indivíduos no grupo tratado com indinavir, administrado em associação com vários NRTIs durante um período médio de 56 semanas (p<0,001).

A terapêutica de associação antirretrovírica tem sido associada a alterações metabólicas, tais como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactatemia (ver secção 4.4).

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Alterações do humor, perturbações depressivas

Doenças do Sistema Nervoso

Muito frequentes: Cefaleias

Frequentes: Parestesia oral/perioral, tremores, perturbações do sono

Doenças gastrintestinais

Muito frequentes: Diarreia, náuseas, flatulência, vômitos

Frequentes: Dor abdominal, desconforto abdominal, sintomas dispépticos, fezes moles

Afecções hepatobiliares

Frequentes: Transaminases elevadas

Pouco frequentes: Hiperbilirrubinemia

Transaminases elevadas e hiperbilirrubinemia (grau 3-4) foram primariamente relatadas em doentes com valores iniciais anómalos. Quase todos os indivíduos com testes da função hepática anómalos tinham concomitantemente infecção pelos vírus da Hepatite B ou C.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito frequentes: Erupção cutânea

Pouco frequentes: Angioedema

Raros: Síndrome de Stevens-Johnson

As erupções cutâneas foram geralmente de intensidade ligeira a moderada, eritematosas ou maculopapulares, com ou sem prurido, ocorrendo durante a segunda semana de tratamento e resolvendo espontaneamente em duas semanas, sem interrupção do tratamento com amprenavir. Nos indivíduos tratados com amprenavir em associação com efavirenze, foi relatada uma incidência superior de erupções cutâneas. Também ocorreram reacções cutâneas graves ou com risco de vida em doentes tratados com amprenavir (ver secção 4.4).

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Foi notificado aumento da creatinafosfocinase, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise, com os inibidores da protease, particularmente em associação com análogos de nucleósido.

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com factores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica anti-retroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Fadiga

Em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais (ver secção 4.4).

Apesar de limitada, a experiência actual sugere que Agenerase solução oral tem um perfil de segurança semelhante às cápsulas.

Em doentes préviamente tratados com IP a tomar Agenerase cápsulas 600 mg, duas vezes por dia e ritonavir em dose baixa, 100 mg, duas vezes por dia, a natureza e a frequência dos eventos adversos (grau 2 – 4) e alterações laboratoriais de grau 3/4 foram semelhantes aos observados com Agenerase administrado isoladamente, com excepção do aumento dos níveis de triglicéridos e dos níveis de creatinafosfocinase que foram muito frequentes nos doentes a tomar Agenerase e ritonavir em dose baixa.

4.9 Sobredosagem

Há poucos relatos de sobredosagem com Agenerase. Caso ocorra sobredosagem, o doente deve ser monitorizado relativamente a indícios de toxicidade (ver secção 4.8), procedendo-se ao tratamento de suporte padrão conforme necessário. Agenerase solução oral contém uma elevada quantidade de propilenoglicol (ver secção 4.4). Em caso de sobredosagem, recomenda-se monitorização e controlo de anomalias ácido-base. O propilenoglicol pode ser removido por hemodiálise. No entanto, como o amprenavir tem uma ligação às proteínas elevada, não é provável que a diálise seja útil na diminuição dos níveis sanguíneos de amprenavir.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidor da protease, código ATC: J05A E05

Mecanismo de Acção

O amprenavir é um inibidor competitivo da protease do VIH-1. O amprenavir bloqueia o local activo da protease VIH-1, prevenindo assim a progressão da *gag* vírica e das poliproteínas precursoras *gag-pol*, resultando na formação de partículas víricas imaturas não infecciosas. A actividade antivírica observada *in vitro* com fosamprenavir deve-se à presença de vestígios de amprenavir.

Actividade antivírica *in vitro*

A actividade antivírica *in vitro* do amprenavir foi avaliada relativamente ao VIH-1 IIIB em linhas celulares de linfoblastos com infecção aguda e crónica (MT-4, CEM-CCRF, H9) e em linfócitos de sangue periférico. A concentração inibitória 50 % (CI₅₀) do amprenavir varia entre 0,012 a 0,08 µM em células com infecção aguda e foi de 0,41 µM em células cronicamente infectadas (1 µM = 0,50 µg/ml). A relação entre a actividade anti-VIH-1 *in vitro* do amprenavir e a inibição da replicação de VIH-1 em humanos não foi definida.

Resistência

In vitro

Foram seleccionados isolados de VIH-1 com sensibilidade diminuída ao amprenavir em experiências de passagem em série *in vitro*. A diminuição da sensibilidade ao amprenavir foi associada a vírus que desenvolveram mutações I50V, I84V, V32I+I47V ou I54M.

In vivo

a) Doentes sem tratamento prévio com TAR ou sem tratamento prévio com IP

(Note: Agenerase não está aprovado em doentes sem tratamento prévio com TAR ou sem tratamento prévio com IP)

Foram avaliados vários regimes, em programas de desenvolvimento com amprenavir/fosamprenavir, com ou sem co-administração de ritonavir. A análise de amostras de falência virológica durante estes regimes, definiu quatro principais vias de resistência: V32I+I47V, I50V, I54L/M e I84V. As mutações adicionais observadas que podem contribuir para a resistência foram: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V e I93L.

Quando os doentes sem tratamento prévio com TAR foram tratados com as doses actualmente aprovadas de fosamprenavir/ritonavir, assim como com outros regimes IP potenciados com ritonavir, as mutações descritas foram observadas pouco frequentemente.

Dezasseis dos 434 doentes sem tratamento prévio com TAR, que receberam fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg duas vezes ao dia no estudo ESS100732, apresentaram falência virológica às 48 semanas com 14 isolados genotipados. Três dos 14 isolados tinham mutações de resistência à protease. Foi observada uma mutação de resistência em cada um dos 3 isolados: K20K/R, I54I/L e I93I/L respectivamente.

A análise genotípica dos isolados demonstrou que em 13 de 14 doentes pediátricos que apresentaram falência virológica, entre os 59 doentes sem tratamento prévio IP envolvidos, foram observados padrões de resistência semelhantes aos observados em adultos.

b) doentes com tratamento prévio com IP

Não estão disponíveis dados clínicos de solução oral de amprenavir potenciado, em doentes com tratamento prévio com IP.

Amprenavir

Nos estudos em doentes com tratamento prévio com IP, PRO30017 (600 mg de amprenavir com 100 mg de ritonavir, duas vezes dia no sub-estudo A e B com 80 e 37 doentes respectivamente), surgiram as seguintes mutações em doentes com falência virológica: L10F/I/V, V11I, I13V, K20R, V32I, L33F, E34Q, M36I, M46I/L, I47V, G48V, I50V, I54L/M/T/V, Q58E, D60E, I62V, A71V, V77I, V82A/I, I84V, I85V, L90M e I93L/M.

Fosamprenavir

Nos estudos em doentes com tratamento prévio com IP, APV30003 e sua extensão, APV30005 (700 mg de fosamprenavir com 100 mg de ritonavir duas vezes dia: n=107;), surgiram as seguintes mutações em doentes apresentando falência virológica, ao longo de 96 semanas: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, e L90M. Nos estudos pediátricos, APV20003 e APV29005, 67 doentes com tratamento prévio com IP foram tratados com fosamprenavir/ritonavir e de 22 isolados genotipados de falência virológica, foram encontrados nove doentes com mutações de protease resultantes do tratamento. Os padrões de mutação foram semelhantes aos descritos em adultos com tratamento prévio com IP e tratados com fosamprenavir/ritonavir.

Análises baseadas em testes de resistência genotípica

Sistemas de interpretação genotípica podem ser utilizados para estimar a actividade de amprenavir/ritonavir ou fosamprenavir/ritonavir, em indivíduos com isolados resistentes a IP. O actual (Julho 2006) algoritmo ANRS AC-11 para fosamprenavir/ritonavir define resistência como a presença das mutações V32I+I47A/V, ou I50V, ou pelo menos quatro mutações entre: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V e L90M, e está associado a resistência fenotípica

aumentada a fosamprenavir com ritonavir, bem como a reduzida probabilidade de resposta virológica (resistência). Conclusões relativas à relevância de determinadas mutações ou padrões mutacionais, estão sujeitas a alteração através de dados adicionais, e está recomendado que se consulte sempre os actuais sistemas de interpretação, para a análise dos resultados dos testes de resistência.

Análises baseadas em testes de resistência fenotípica

Sistemas de interpretação fenotípica clinicamente validados podem ser utilizados em associação com dados genotípicos para estimar a actividade de amprenavir/ritonavir ou fosamprenavir/ritonavir, em indivíduos com isolados resistentes a IP. Companhias dos testes de diagnóstico de resistência desenvolveram limites fenotípicos clínicos máximos para FPV/RTV que podem ser usados para a análise dos resultados dos testes de resistência.

Resistência cruzada

Foram seleccionados isolados de VIH-1 com sensibilidade diminuída ao amprenavir em experiências de passagem em série in vitro. A diminuição da sensibilidade ao amprenavir foi associada a vírus que desenvolveram mutações I50V, I84V, V32I+I47V ou I54M. Cada um destes quatro perfis genéticos, associados a susceptibilidade reduzida a amprenavir, produz alguma resistência cruzada a ritonavir mas, a susceptibilidade a indinavir, nelfinavir e saquinavir é geralmente mantida. Existem actualmente dados sobre a resistência cruzada entre amprenavir e outros inibidores da protease para as 4 vias de resistência ao fosamprenavir, sozinho ou em combinação com outras mutações. Tendo como base dados de vinte cinco doentes sem tratamento prévio antiretroviral, em falência a um regime contendo fosamprenavir (um dos quais demonstrou resistência inicial ao lopinavir e saquinavir e outro ao tipranavir) as vias de resistência associadas com amprenavir produzem uma resistência cruzada limitada a atazanavir/ritonavir (três em 25 isolados), darunavir/ritonavir (quatro em 25 isolados), indinavir/ritonavir (um em 25 isolados), lopinavir/ritonavir (três em 24 isolados), saquinavir (três em 24 isolados) e tipranavir/ritonavir (quatro em 24 isolados). Inversamente, amprenavir mantém actividade contra alguns isolados com resistência a outros IP e, esta actividade mantida dependeria do número e do tipo de mutações de resistência à protease presentes nos isolados.

O número de mutações-chave para a resistência aos IP aumenta acentuadamente com a duração de um regime terapêutico contendo IP em falência terapêutica. Recomenda-se a interrupção precoce dos tratamentos com insucesso terapêutico, a fim de limitar a acumulação de mutações múltiplas, que poderão ser prejudiciais para regimes de resgate subsequentes.

É pouco provável o desenvolvimento de resistência cruzada entre o amprenavir e os inibidores da transcriptase reversa, pois as enzimas-alvo são diferentes.

Não se recomenda a administração de Agenerase em monoterapia, devido ao rápido desenvolvimento de vírus resistentes.

Experiência clínica:

Adultos com tratamento prévio com IP, cápsulas de Agenerase potenciado

A evidência da eficácia de Agenerase em combinação com ritonavir 100 mg duas vezes dia é baseada no estudo PRO30017, um estudo aleatorizado, aberto, no qual adultos com tratamento prévio com IP em falência viral (carga viral ≥ 1000 cópias/ml) receberam quer Agenerase (600 mg duas vezes dia) em combinação com ritonavir (100 mg duas vezes dia) e análogos de nucleósido (NRTI) ou um tratamento IP standardizado, predominantemente reforçado com dose baixa de RTV.

Cento e sessenta e três (163) doentes infectados com vírus sensível ao Agenerase, a pelo menos um outro IP, e a pelo menos um NRTI foram incluídos no sub-estudo A do estudo PRO30017. A análise primária avaliou a não-inferioridade de APV/r em relação ao grupo de tratamento IP standardizado no que respeita à alteração média do tempo determinada a partir dos valores no início do estudo

(AAUCMB) na carga viral plasmática (VIH-1 ARN) na semana 16 usando uma margem de não-inferioridade de 0,4 log 10 cópias/ ml.

Resultados na semana 16

	Amprenavir/ ritonavir (n = 80)	Tratamento IP standardizado (n = 83): Indinavir/ RTV (29%) Lopinavir/ RTV (36%) Saquinavir/ RTV (20%)	Diferença de tratamento
<i>Características no início do estudo</i>			
Média VIH-1 RNA (log ₁₀ cópias/ml) (intervalo)	4,11 (2,51 – 5,97)	4,10 (2,34 – 6,07)	
Média CD4 (células/ml) (intervalo)	265 (8 - 837)	322 (36 - 955)	
Número de IP administrados anteriormente [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Número médio de mutações primárias de IP ¹	1.0 (intervalo 0-2)	1.0 (intervalo 0-2)	
Número de NRTIs administrados anteriormente [n (%)]	49 (61)	40 (48)	
≥ 4			
<i>Resultados^a</i>			
Média plasmática VIH – 1 RNA AAUCMB (log ₁₀ cópias/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250; 0,335) ^c
VIH – 1 RNA plasma inferior a 400 cópias/ml (%)	66	70	6 (-21; 9) ^c

^a População com intenção de tratar (Exposta): Análise observacional

^b Diferença média estratificada

^c Intervalo de confiança 95%

¹ As mutações primárias foram definidas como no EUA IAS na altura da análise original, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Crianças previamente sujeitas a terapêutica altamente potente. Agenerase não potenciado

A evidência de eficácia de Agenerase não potenciado foi baseada em dois estudos clínicos não controlados envolvendo 228 crianças infectadas com VIH com idades entre os 2 e os 18 anos, 152 destas tinham sido previamente tratadas com IP. Os estudos avaliaram a solução oral de Agenerase e cápsulas nas doses de 15 mg/kg três vezes dia, 20 mg/kg três vezes dia, 20 mg/kg duas vezes dia e 22,5 mg/kg duas vezes dia, contudo a maioria recebeu 20 mg/kg duas vezes dia. As crianças com pelo menos 13 anos de idade e com peso igual ou superior a 50 kg receberam 1200 mg de Agenerase duas vezes dia. Não foram administradas concomitantemente baixas doses de ritonavir e a maioria dos indivíduos com terapêutica prévia com IP tiveram contacto anterior com pelo menos um (78%) ou dois (42%) dos NRTIs administrados concomitantemente com Agenerase. À semana 48, aproximadamente 25% dos doentes envolvidos nos ensaios apresentavam concentrações plasmáticas de ARN VIH-1 < 10.000 cópias/ml e 9% < 400 cópias/ml com uma alteração média a partir dos valores no início do estudo em células CD4+ de 26 células/mm³ (n=74).

Com base nesta informação, deverá considerar-se cuidadosamente o benefício esperado de Agenerase não potenciado na optimização da terapêutica em crianças com terapêutica prévia com IP

Não existem dados sobre a eficácia de Agenerase potenciado em crianças.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: o amprenavir é bem e rapidamente absorvido após administração oral. Desconhece-se a sua biodisponibilidade absoluta devido à inexistência de uma formulação intravenosa apropriada para utilização no ser humano. Foi recuperada na urina e fezes aproximadamente 90 % de uma dose de amprenavir marcada com radioisótopo e administrada por via oral, principalmente na forma de metabolitos do amprenavir. Após administração oral, o tempo médio para as concentrações séricas máximas (t_{max}) de amprenavir é de 1-2 horas para as cápsulas, e de 0,5 a 1 hora para a solução oral. Observa-se um segundo pico após 10 a 12 horas, que poderá dever-se a uma absorção retardada ou à circulação enterohepática.

Em doses terapêuticas (1200 mg, duas vezes por dia), a concentração máxima média no estado de equilíbrio ($C_{max,ss}$) de amprenavir cápsulas é de 5,36 $\mu\text{g/ml}$ (0,92-9,81) e a concentração mínima média no estado de equilíbrio ($C_{min,ss}$) é de 0,28 $\mu\text{g/ml}$ (0,12-0,51). A AUC média para um intervalo de administração de 12 horas é de 18,46 $\mu\text{g.h/ml}$ (3,02-32,95). As cápsulas a 50 mg e a 150 mg mostraram ser bioequivalentes. Em doses equivalentes, a solução oral tem biodisponibilidade inferior comparativamente às cápsulas, com AUC e C_{max} aproximadamente 14 % e 19 % inferiores, respectivamente (ver secção 4.2).

A administração de amprenavir com alimentos resultou numa diminuição de 25 % na AUC, não tendo, no entanto, efeito na concentração sérica de amprenavir 12 horas após administração (C_{12}). Portanto, apesar de os alimentos alterarem o grau e velocidade de absorção, a concentração mínima no estado de equilíbrio ($C_{min,ss}$) não foi afectada pela ingestão de alimentos.

Distribuição: o volume aparente de distribuição é de aproximadamente 430 litros (6 l/kg, considerando 70 kg de peso corporal), sugerindo um elevado volume de distribuição com livre penetração do amprenavir nos tecidos, superior à circulação sistémica. A concentração de amprenavir no líquido cefalorraquidiano é inferior a 1 % da concentração plasmática.

Nos estudos *in vitro*, o amprenavir teve uma ligação às proteínas de aproximadamente 90 %. Liga-se principalmente à glicoproteína ácida alfa-1 (GAA), mas também à albumina. As concentrações de GAA diminuíram durante o decurso da terapêutica antirretrovírica. Esta alteração causará diminuição da concentração plasmática total de substância activa, no entanto, é provável que a quantidade de amprenavir livre, forma activa, não seja alterada. Enquanto que as concentrações absolutas de substância activa livre permanecem constantes, a percentagem de substância activa livre variará de forma directamente proporcional às concentrações totais de substância activa no estado de equilíbrio, entre a $C_{max,ss}$ e a $C_{min,ss}$ ao longo do intervalo de administração. Este facto resultará numa variação no volume de distribuição aparente da substância activa total. No entanto, o volume de distribuição da substância activa livre não é alterado.

Em geral, não se observam interacções clinicamente significativas devidas a deslocamento da ligação de fármacos que se liguem principalmente à GAA. Portanto, as interacções com o amprenavir, devidas a deslocamento da ligação às proteínas são muito improváveis.

Metabolismo: o amprenavir é principalmente metabolizado pelo fígado, sendo menos de 3% excretado na urina na forma inalterada. A principal via metabólica é através da enzima CYP3A4 do citocromo P450. O amprenavir é substrato e inibidor da CYP3A4. Portanto, os medicamentos indutores, inibidores ou substratos da CYP3A4 devem ser utilizados com precaução quando administrados concomitantemente com Agenerase (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

Eliminação: o tempo de semi-vida de eliminação plasmática do amprenavir varia de 7,1 a 10,6 horas. Após administração oral reiterada de amprenavir (1200 mg, duas vezes por dia) não há acumulação

significativa da substância activa. A principal via de eliminação do amprenavir é por metabolização hepática sendo menos de 3 % excretado na urina na forma inalterada. Os metabolitos e o amprenavir na forma inalterada representam aproximadamente 14 % da dose administrada de amprenavir excretada na urina, e aproximadamente 75 % nas fezes.

Populações especiais:

Doentes pediátricos: a farmacocinética do amprenavir na criança (idade igual ou superior a 4 anos) é semelhante à do adulto. Após administração de Agenerase cápsulas em doses de 20 mg/kg, duas vezes por dia, e de 15 mg/kg, três vezes por dia, obteve-se uma exposição diária ao amprenavir semelhante à obtida pela administração de 1200 mg, duas vezes por dia, em adultos. A biodisponibilidade do amprenavir a partir da solução oral é 14 % inferior comparativamente às cápsulas. Portanto, as cápsulas e a solução oral de Agenerase não podem ser substituídos numa base de miligrama por miligrama.

Doentes idosos: a farmacocinética do amprenavir não foi estudada em doentes de idade superior a 65 anos.

Compromisso renal: não foram especificamente estudados doentes com compromisso renal. Menos de 3 % da dose terapêutica de amprenavir é excretada na urina na forma inalterada. A influência do compromisso renal sobre a eliminação do amprenavir deve ser mínima, pelo que não se considera necessário ajuste da dose inicial.

Compromisso hepático: a farmacocinética do amprenavir é significativamente alterada em doentes com compromisso hepático moderado a grave. A AUC aumentou aproximadamente 3 vezes em doentes com insuficiência moderada e 4 vezes em doentes com compromisso hepático grave. A depuração também diminuiu de forma correlacionada com a AUC. Agenerase solução oral não deve ser utilizado em doentes com insuficiência ou falência hepática (ver secção 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de carcinogenicidade a longo prazo com amprenavir no ratinho e rato, detectaram-se adenomas hepatocelulares benignos em machos com níveis de exposição equivalentes a 2 vezes (ratinhos) ou 3,8 vezes (ratos) a dose humana de 1200 mg duas vezes por dia de amprenavir em monoterapêutica. A estrutura hepatocelular alterada foi observada em ratinhos macho nas doses de pelo menos 2 vezes a exposição terapêutica no ser humano).

Foi observado uma maior incidência de carcinoma hepatocelular em todos os grupos ratos macho sujeitos ao tratamento com amprenavir. No entanto, este aumento não constitui uma diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controlo de ratinhos macho, através de testes apropriados. O mecanismo para os adenomas e carcinomas hepatocelulares encontrado nestes estudos não foi elucidativo e o significado dos efeitos observados para o ser humano é desconhecido. Contudo, existe pouca evidência dos dados de exposição humana, quer a partir de ensaios clínicos quer de dados de experiência pós-comercialização, para sugerir que estes sinais têm significado clínico. O amprenavir não foi mutagénico ou genotóxico quando estudado nos ensaios de toxicidade genética *in vivo* e *in vitro*, tais como: mutações reversíveis bacterianas (teste de Ames), linfoma de ratinho, formação de micronúcleos no rato e aberrações cromossómicas em linfócitos periféricos humanos.

Nos estudos de toxicidade em animais adultos, as observações clinicamente relevantes limitaram-se principalmente a alterações hepáticas e gastrointestinais. A toxicidade hepática consistiu em aumentos das enzimas hepáticas, peso do fígado e alterações a nível microscópico incluindo necrose dos hepatócitos. Esta toxicidade hepática pode ser monitorizada e detectada na utilização clínica, através do doseamento da AST, ALT e actividade da fosfatase alcalina. No entanto, os doentes tratados nos ensaios clínicos não apresentaram toxicidade hepática significativa durante a administração de Agenerase ou após a sua interrupção.

O amprenavir não teve efeito sobre a fertilidade. Nos estudos no animal não foi observada toxicidade local ou potencial para sensibilização. No entanto, observou-se irritação ligeira no olho do coelho. Nos estudos de toxicidade em animais jovens, tratados a partir dos quatro dias de idade, ocorreu mortalidade elevada em ambos os animais controlo e tratados com amprenavir. Estes resultados mostram que o animal jovem não possui as vias metabólicas completamente desenvolvidas, que lhe permitiriam excretar o amprenavir ou alguns excipientes críticos da formulação (por ex. propilenoglicol, PEG 400). Contudo, não se pode excluir a possibilidade de reacção anafiláctica relacionada com o PEG 400. Nos ensaios clínicos, a eficácia e segurança do amprenavir não foi ainda estabelecida em crianças de idade inferior a 4 anos.

Em ratinhos fêmeas, ratos fêmeas e coelhas grávidas não ocorreram efeitos *major* no desenvolvimento embriofetal. No entanto, numa exposição plasmática sistémica significativamente inferior (coelhas) ou não significativamente superior (rato fêmea) à exposição estimada para o ser humano, após administração de doses terapêuticas, foram observadas algumas alterações menores, incluindo aumento do comprimento do timo e alterações ósseas menores, indicativas de atraso no desenvolvimento. Nos ratos fêmeas e coelhas grávidas, ocorreu um aumento do peso da placenta dependente da dose, o que poderá indicar efeitos na função placentar. Portanto, recomenda-se que as mulheres com possibilidade de engravidar e em tratamento com Agenerase, recorram a métodos de contracepção eficazes (por ex. métodos barreira).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Propilenoglicol,
macrogol 400 (PEG 400),
succinato de d-alfa tocoferol polietilenoglicol 1000 (TPGS),
acesulfame potássico,
sacarina sódica,
cloreto de sódio,
aroma artificial de uva e pastilha elástica,
aroma natural de menta, mentol, ácido cítrico anidro,
citrato de sódio dihidratado,
água purificada.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Inutilizar a solução oral 15 dias após a primeira abertura do frasco.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos em polietileno branco de alta densidade (HPDE) contendo 240 ml de solução oral. Inclui-se um copo medida de 20 ml na embalagem.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os produtos não utilizados devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 ONN
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/148/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 Outubro 2000

Data da última renovação: 17 Novembro 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

ANEXO II

**A. TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEIS PELA
LIBERTAÇÃO DO LOTE**

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medicamento já não autorizado

A. TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Cápsulas moles

- Glaxo Operations UK Limited, sob o nome de Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 ODJ, Reino Unido
Autorização de fabrico emitida em 30 de Junho de 1995 por *Medicines Control Agency*, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, Reino Unido.

Solução oral

Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG
Industrie straÙe 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Alemanha.

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, 4.2.).

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES EM RELAÇÃO À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Agenerase 50 mg cápsulas moles
Amprenavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada cápsula contém 50 mg de amprenavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém glicerol, sorbitol E420 e propilenoglicol
Ver folheto informativo para mais informação

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

480 cápsulas moles

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via Oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Manter o recipiente bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/148/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Agenerase 150 mg cápsulas moles
Amprenavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada cápsula contém 150 mg de amprenavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém glicerol, sorbitol E420 e propilenoglicol
Ver folheto informativo para mais informação

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

240 cápsulas moles

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via Oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Manter o recipiente bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/148/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Agenerase 150 mg cápsulas moles
Amprenavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada cápsula contém 150 mg de amprenavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém glicerol, sorbitol e propilenoglicol.
Ver folheto informativo para mais informação

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Conteúdo da embalagem: 2 frascos contendo 240 cápsulas cada.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via Oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Manter o recipiente bem fechado.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/148/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Agenerase 15 mg/ml solução oral
Amprenavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

15 mg/ml de amprenavir

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém propilenoglicol, potássio e sódio
Ver folheto informativo para mais informação

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Conteúdo do frasco: 240 ml de solução oral contendo 15 mg/ml de amprenavir
Inclui-se um copo medida de 20 ml na embalagem

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via Oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Inutilize a solução oral 15 dias após a primeira abertura do frasco.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/148/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FOLHETO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Agenerase 15 mg/ml solução oral
Amprenavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

15 mg/ml de amprenavir

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém propilenoglicol potássio e sódio
Ver folheto informativo para mais informação

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Conteúdo do frasco: 240 ml de solução oral contendo 15 mg/ml de amprenavir
Inclui-se um copo medida de 20 ml na embalagem

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via Oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

Inutilize a solução oral 15 dias após a primeira abertura do frasco.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/00/148/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Agenerase 50 mg cápsulas moles

Amprenavir

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

- 1) O que é Agenerase e para que é utilizado
- 2) Antes de tomar Agenerase
- 3) Como tomar Agenerase
- 4) Efeitos secundários possíveis
- 5) Como conservar Agenerase
- 6) Outras informações

1. O QUE É AGENERASE E PARA QUE É UTILIZADO

Agenerase pertence a um grupo de medicamentos anti-víricos denominados inibidores da protease. Estes medicamentos são utilizados no tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Agenerase é utilizado em adultos e crianças de idade superior a 4 anos, com infeção VIH-1 e previamente tratados com inibidores da protease. Agenerase é prescrito para utilização em associação com outros medicamentos antirretrovíricos. O seu médico dar-lhe-á, normalmente, instruções para tomar Agenerase com doses baixas de ritonavir, para reforçar a eficácia. A escolha de Agenerase será baseada em testes de resistência vírica que o seu médico lhe pediu e na sua história terapêutica.

O benefício do amprenavir potenciado por ritonavir não foi demonstrado em doentes sem tratamento prévio com IP.

2. ANTES DE TOMAR AGENERASE

Não tome Agenerase

- se é alérgico (hipersensível) ao amprenavir ou a qualquer outro componente de Agenerase.
- se tem doença grave do fígado (ver Tome especial cuidado com Agenerase).
- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:
 - astemizol ou terfenadina (geralmente utilizados para o tratamento de sintomas alérgicos – estes medicamentos podem estar disponíveis sem receita médica)
 - pimozida (utilizado no tratamento da esquizofrenia)
 - cisaprida (utilizado para tratamento de certos problemas de estômago)
 - derivados da ergotamina (utilizados no tratamento da dor de cabeça)
 - rifampicina (utilizada no tratamento da tuberculose)
 - amiodarona, quinidina (utilizados para perturbações do ritmo cardíaco)
 - flecainida e propafenona (medicamentos para o coração)

- triazolam e midazolam oral (administrado pela boca) (utilizado para ajudá-lo a dormir e/ou aliviar a ansiedade)
- bepridilo (utilizado no tratamento da hipertensão).
- se está a tomar produtos contendo erva de S. João (*Hypericum perforatum*) pois tal poderá impedir Agenerase de ter o efeito adequado (ver Ao tomar Agenerase com outros medicamentos).

Informe o seu médico se tem alguma destas doenças, ou se toma algum dos medicamentos acima descritos.

Tome especial cuidado com Agenerase

Necessitará de tomar Agenerase todos os dias. Este medicamento ajuda a controlar a sua doença, porém, não é uma cura para a infecção VIH. Poderá continuar a desenvolver outras infecções e outras doenças associadas à infecção VIH. Deve manter o contacto regular com o seu médico. Não pare de tomar o medicamento sem consultar previamente o seu médico.

Se o seu médico lhe recomendou tomar Agenerase cápsulas com doses baixas de ritonavir, utilizado para potenciar a sua actividade, assegure-se que lê atentamente o Folheto Informativo de ritonavir antes de iniciar o tratamento.

De momento não há informação suficiente para recomendar a utilização de Agenerase em crianças de idade inferior a 4 anos. Também não há informação suficiente para recomendar a utilização de Agenerase cápsulas reforçado com ritonavir em crianças de 4 a 12 anos de idade ou em qualquer doente com peso inferior a 50 quilogramas.

Agenerase pode interagir com outros medicamentos que está a tomar, portanto, é importante que leia a secção seguinte “Administração/utilização de outros medicamentos” antes de tomar este medicamento.

Deve informar o seu médico sobre qualquer doença que tenha ou tenha tido no passado:

- Fale com o seu médico se tiver antecedentes de doença do fígado. Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com antirretrovíricos têm um risco acrescido de acontecimentos adversos graves e potencialmente fatais a nível do fígado e poderão necessitar de análises sanguíneas para controlo da função hepática. A utilização de Agenerase com ritonavir não foi estudada em doentes com doença hepática. Se a sua doença do fígado é grave não deve usar esta associação.
- A utilização de Agenerase com ritonavir não foi estudada em doentes com doença hepática. Se a sua doença do fígado é grave não deve usar esta associação.
- Agenerase cápsulas (sem ser potenciado por ritonavir) foi estudado em doentes com insuficiência do fígado. Se sofre de doença do fígado e o seu médico decidir utilizar Agenerase cápsulas sem reforço (sem ritonavir), a dose de Agenerase poderá necessitar de ser ajustada.
- Houve relatos de aumento da hemorragia em doentes com hemofilia tratados com inibidores da protease. Desconhece-se a razão deste facto. Poderá necessitar de factor VIII adicional para controlar a hemorragia.
- Podé ocorrer redistribuição, acumulação ou perda de tecido adiposo corporal em doentes a receber terapêutica de associação antirretrovírica. Contacte o seu médico se verificar alterações no tecido adiposo.
- Em alguns doentes com infecção avançada por VIH (SIDA) e história de infecção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infecções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infecções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infecção, por favor informe imediatamente o seu médico.
- Caso tenha qualquer outro receio relativamente à sua saúde, informe-se com o seu médico.

Problemas ósseos

Alguns doentes em terapêutica anti-retroviral combinada podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por falta de afluxo de sangue ao osso). A duração da terapêutica anti-retroviral combinada, a utilização de corticosteróides, o consumo de

álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros factores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

O tratamento com Agenerase não mostrou reduzir o risco de transmissão da infecção VIH a outros por contacto sexual ou transmissão sanguínea. Deve manter as precauções apropriadas.

Ao tomar Agenerase com outros medicamentos

Antes de iniciar o seu tratamento com Agenerase, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Esta recomendação é **muito importante**, pois a administração de determinados medicamentos simultaneamente com Agenerase pode aumentar ou diminuir o efeito dos medicamentos, provocando em alguns casos situações graves.

Existem alguns medicamentos que **não pode tomar** com Agenerase (ver por favor Não tome Agenerase para mais informação).

Agenerase poderá interagir com outros medicamentos. Só deverá tomar os seguintes medicamentos com Agenerase se recomendado pelo seu médico: anestésicos (por ex. lidocaína), antibióticos (por ex. rifabutina, claritromicina, dapsona e eritromicina), antifúngicos (por ex. cetoconazol, itraconazol), antimaláricos (por ex. halofantrina), medicamentos anticonvulsivantes (por ex. carbamazepina, fenitoína e fenobarbital), bloqueadores dos canais de cálcio (por ex. amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina e verapamil), medicamentos para baixar o colesterol (por ex. atorvastatina, lovastatina e sinvastatina), medicamentos para a disfunção erétil (por ex. sildenafil e vardenafil), inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (por ex. delavirdina, efavirenze and nevirapina), opióides (por ex. metadona), hormonas como estrogénios e progestagénios (por ex. contraceptivos hormonais como a pílula), alguns glucocorticóides (por ex. propionato de fluticasona e budenosida), antidepressivos tricíclicos (por ex. desipramina e nortriptilina), agentes sedativos (por ex. midazolam administrado por via injectável), paroxitina e outras substâncias (por ex. clozapina, e loratadina).

Caso tome determinados medicamentos que causam acontecimentos adversos graves, tais como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, lidocaína, cicloporina, tacrolimus, rapamicina, antidepressivos tricíclicos e varfarina, concomitantemente com Agenerase, poderá ser necessário efectuar análises sanguíneas adicionais para minimizar potenciais problemas de segurança.

Caso tome a pílula contraceptiva, recomenda-se a utilização de um método alternativo (por ex. preservativo) para prevenção da gravidez, enquanto toma Agenerase. O uso concomitante de Agenerase e de pílula contraceptiva pode resultar em diminuição do efeito terapêutico de Agenerase.

Ao tomar Agenerase com alimentos e bebidas

As cápsulas de Agenerase devem ser engolidas inteiras com água ou com outra bebida. Podem ser tomadas com ou sem alimentos.

Gravidez e aleitamento

Informe o seu médico se estiver grávida ou se planeia engravidar em breve. Não foi estabelecida a segurança da utilização de Agenerase na gravidez. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Não deve amamentar o seu filho enquanto tomar Agenerase. Os especialistas recomendam que, quando possível, as mulheres VIH-positivas não amamentem os seus filhos, de modo a evitar a transmissão do VIH.

Condução e utilização de máquinas

Não foram efectuados estudos sobre os efeitos de Agenerase na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se Agenerase lhe provocar tonturas, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

Informação importante sobre os componentes de Agenerase cápsulas

Estas cápsulas contêm glicerol, o qual pode ter efeitos adversos em doses elevadas. O glicerol pode provocar dores de cabeça, mal-estar gástrico e diarreia.

Estas cápsulas também contêm sorbitol. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Como as cápsulas de Agenerase contêm vitamina E, não deve tomar suplementos adicionais de vitamina E.

3. COMO TOMAR AGENERASE

Tomar Agenerase sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Caso necessite de tomar um antiácido para a indigestão, ou esteja a tomar medicamentos contendo antiácidos (por ex. didanosina), recomenda-se que tome o medicamento mais de uma hora antes ou após tomar Agenerase, caso contrário o efeito de Agenerase pode diminuir.

- Tome as cápsulas de Agenerase inteiras com água ou qualquer outra bebida. Podem ser tomadas com ou sem alimentos.
- *Adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 12 anos) (peso corporal superior a 50 kg):* a dose usual de Agenerase cápsulas é 600 mg duas vezes por dia com ritonavir 100 mg, duas vezes por dia, em associação com outros medicamentos antirretrovíricos. Se o seu médico decidir que não lhe é adequado tomar ritonavir, necessitará de tomar doses superiores de Agenerase (1200 mg, duas vezes por dia).
- *Crianças (4 a 12 anos) e doentes com peso corporal inferior a 50 kg:* a dose será calculada pelo médico, de acordo com o seu peso. A dose usual de Agenerase cápsulas é de 20 mg por cada kg de peso corporal, duas vezes por dia. Não deve exceder 2400 mg por dia. Em alguns casos, o seu médico poderá ajustar a dose de Agenerase quando tomar outros medicamentos concomitantemente com Agenerase.

É muito importante que tome a dose diária **total** prescrita pelo seu médico, a fim de assegurar o benefício máximo de Agenerase.

Agenerase está disponível em solução oral para utilização em crianças ou adultos com dificuldade em deglutir as cápsulas.

Se tomar mais Agenerase do que deveria

Caso tome uma dose de Agenerase superior à prescrita, deve procurar conselho do seu médico ou farmacêutico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Agenerase

Caso se esqueça de tomar uma dose de Agenerase, deve tomá-la assim que se lembrar e continuar como anteriormente. Não tome uma dose dupla para compensar as doses individuais que esqueceu.

Se parar de tomar Agenerase

Não pode parar de tomar Agenerase sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Agenerase pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.. Ao tratar a infecção VIH, nem sempre é possível saber se alguns dos efeitos indesejáveis que ocorrem são causados por Agenerase, por outros medicamentos tomados simultaneamente ou pela infecção VIH. Por este motivo, é muito importante que informe o seu médico sobre quaisquer alterações na sua saúde.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afectar mais de 10 em 100 doentes tratados)

- Dores de cabeça, cansaço
- Diarreia, náuseas, vómitos, flatulência
- Erupção cutânea (vermelha, inchada e com comichão). Ocasionalmente, as erupções cutâneas podem ser graves e poderá ter de interromper a administração deste medicamento.
- Elevação do colesterol (um tipo de gordura do sangue) no sangue. O seu médico irá monitorizar os seus níveis de gorduras no sangue antes e durante o tratamento com Agenerase.

Efeitos secundários frequentes (podem afectar 1 a 10 em 100 doentes tratados)

- Elevação dos triglicéridos (um tipo de gordura sanguínea), alterações na composição do corpo devido à redistribuição do tecido adiposo
- Alterações do humor, depressão, dificuldade em adormecer, perda de apetite
- Formigues ou dormência à volta dos lábios e boca, movimentos descontrolados
- Dor, desconforto ou excesso de ácido no estômago, fezes moles
- Elevação das enzimas transaminases produzidas pelo fígado, elevação de uma enzima produzida pelo pâncreas chamada amilase.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afectar 1 em 100 doentes tratados)

- Elevação do açúcar no sangue. O seu médico irá monitorizar os seus níveis de glucose no sangue antes e durante o tratamento com Agenerase.
- Elevação no sangue de uma substância chamada bilirrubina
- Inchaço da cara, lábios e língua (angioedema)

Efeitos secundários raros (podem afectar 1 em 1000 doentes tratados)

- Reacção cutânea grave ou com risco de vida (Síndrome de Steven-Johnson)

Outros efeitos possíveis

Em doentes com hemofilia Tipo A e B, foi notificado aumento da hemorragia enquanto sob tratamento com inibidores da protease. Caso isto lhe aconteça, procure imediatamente conselho do seu médico.

Foi relatada dor muscular, sensação de dor ao toque ou fraqueza, particularmente com terapêutica antirretrovírica incluindo inibidores da protease e análogos de nucleósido. Em casos raros, estas alterações musculares foram graves (rabdomiólise).

A terapêutica de associação antirretrovírica pode causar alterações na forma corporal devido a alterações na distribuição do tecido adiposo. Estas podem incluir perda de tecido adiposo nas pernas, braços e face, aumento do tecido adiposo no abdómen (barriga) e noutros órgãos internos, aumento de tamanho do peito e nódulos de gordura na parte de trás do pescoço (nuca de búfalo). Ainda não é conhecida a causa e os efeitos na saúde desta situação a longo prazo. A terapêutica de associação antirretrovírica pode causar também elevação do ácido láctico e açúcar no sangue, hiperlipemia (gordura no sangue aumentada) e resistência à insulina.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR AGENERASE

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não conservar acima de 30°C. Manter o recipiente bem fechado, para proteger da humidade.

Não utilize Agenerase após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Agenerase

A substância activa é o amprenavir
Cada cápsula de Agenerase contém 50 mg de amprenavir.

Os outros componentes do conteúdo da cápsula são succinato de d-alfa tocoferilo polietilenoglicol 1000 (TPGS), macrogol 400 (polietilenoglicol 400) e propilenoglicol. O invólucro da cápsula contém gelatina, glicerol, d-sorbitol e solução de sorbitanos, dióxido de titânio e tinta de impressão vermelha.

Qual o aspecto de Agenerase e o conteúdo da embalagem

Agenerase 50 mg cápsulas moles é acondicionado em frasco de plástico contendo 480 cápsulas moles. Estas cápsulas moles são oblongas, opacas, de cor esbranquiçada a creme e com gravação do código GX CC1.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Fabricante

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Reino Unido

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Para qualquer informação sobre este medicamento, por favor contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em:

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

**Agenerase 150 mg cápsulas moles
Amprenavir**

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

- 1) O que é Agenerase e para que é utilizado
- 2) Antes de tomar Agenerase
- 3) Como tomar Agenerase
- 4) Efeitos secundários possíveis
- 5) Como conservar Agenerase
- 6) Outras informações

1. O QUE É AGENERASE E PARA QUE É UTILIZADO

Agenerase pertence a um grupo de medicamentos antivíricos denominados inibidores da protease. Estes medicamentos são utilizados no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Agenerase é utilizado em adultos e crianças, de idade superior a 4 anos, com infecção VIH-1 e previamente tratados com inibidores da protease. Agenerase é prescrito para utilização em associação

com outros medicamentos antirretrovíricos. O seu médico dar-lhe-á, normalmente, instruções para tomar Agenerase com doses baixas de ritonavir, para reforçar a eficácia. A escolha de Agenerase será baseada em testes de resistência vírica que o seu médico lhe pediu e na sua história terapêutica.

O benefício do amprenavir reforçado por ritonavir não foi demonstrado em doentes sem tratamento prévio com IP.

2. ANTES DE TOMAR AGENERASE

Não tome Agenerase

- se é alérgico (hipersensível) ao amprenavir ou a qualquer outro componente de Agenerase.
- se tem doença grave do fígado (ver Tome especial cuidado com Agenerase).
- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:
 - astemizol ou terfenadina (geralmente utilizados para o tratamento de sintomas alérgicos – estes medicamentos podem estar disponíveis sem receita médica)
 - pimozida (utilizado no tratamento da esquizofrenia)
 - cisaprida (utilizado para tratamento de certos problemas de estômago)
 - derivados da ergotamina (utilizados no tratamento da dor de cabeça)
 - rifampicina (utilizada no tratamento da tuberculose)
 - amiodarona, quinidina (utilizados para perturbações do ritmo cardíaco)
 - flecainida e propafenona (medicamentos para o coração)
 - triazolam e midazolam oral (administrado pela boca) (utilizado para ajudá-lo a dormir e/ou aliviar a ansiedade)
 - bepridilo (utilizado no tratamento da hipertensão).
- se está a tomar produtos contendo erva de S. João (*Hypericum perforatum*) pois tal poderá impedir Agenerase de ter o efeito adequado (ver Ao tomar Agenerase com outros medicamentos).

Informe o seu médico se tem alguma destas doenças, ou se toma algum dos medicamentos acima descritos.

Tome especial cuidado com Agenerase

Necessitará de tomar Agenerase todos os dias. Este medicamento ajudar a controlar a sua doença, porém, não é uma cura para a infecção VIH. Poderá continuar a desenvolver outras infecções e outras doenças associadas à infecção VIH. Deve manter o contacto regular com o seu médico. Não pare de tomar o medicamento sem consultar previamente o seu médico.

Se o seu médico lhe recomendou tomar Agenerase cápsulas com doses baixas de ritonavir, utilizado para potenciar a sua actividade, assegure-se que lê atentamente o Folheto Informativo de ritonavir antes de iniciar o tratamento.

De momento não há informação suficiente para recomendar a utilização de Agenerase em crianças de idade inferior a 4 anos. Também não há informação suficiente para recomendar a utilização de Agenerase cápsulas reforçado com ritonavir em crianças de 4 a 12 anos de idade ou em qualquer doente com peso inferior a 50 quilogramas.

Agenerase pode interagir com outros medicamentos que está a tomar, portanto, é importante que leia a secção seguinte “Administração/utilização de outros medicamentos” antes de tomar este medicamento.

Deve informar o seu médico sobre qualquer doença que tenha ou tenha tido no passado:

- Fale com o seu médico se tiver antecedentes de doença do fígado. Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com antirretrovíricos têm um risco acrescido de acontecimentos adversos graves e potencialmente fatais a nível do fígado e poderão necessitar de análises sanguíneas para controlo da função hepática.

- A utilização de Agenerase com ritonavir não foi estudada em doentes com doença hepática. Se a sua doença do fígado é grave não deve usar esta associação.
- Agenerase cápsulas (sem ser potenciado por ritonavir) foi estudado em doentes com insuficiência do fígado. Se sofre de doença do fígado e o seu médico decidir utilizar Agenerase cápsulas sem reforço (sem ritonavir), a dose de Agenerase poderá necessitar de ser ajustada.
- Houve relatos de aumento da hemorragia em doentes com hemofilia tratados com inibidores da protease. Desconhece-se a razão deste facto. Poderá necessitar de factor VIII adicional para controlar a hemorragia.
- Pode ocorrer redistribuição, acumulação ou perda de tecido adiposo corporal em doentes a receber terapêutica de associação antirretrovírica. Contacte o seu médico se verificar alterações no tecido adiposo.
- Em alguns doentes com infecção avançada por VIH (SIDA) e história de infecção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infecções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infecções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infecção, por favor informe imediatamente o seu médico.
- Caso tenha qualquer outro receio relativamente à sua saúde, informe-se com o seu médico.

Problemas ósseos

Alguns doentes em terapêutica anti-retroviral combinada podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por falta de afluxo de sangue ao osso). A duração da terapêutica anti-retroviral combinada, a utilização de corticosteróides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros factores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

O tratamento com Agenerase não mostrou reduzir o risco de transmissão da infecção VIH a outros por contacto sexual ou transmissão sanguínea. Deve manter as precauções apropriadas.

Ao tomar Agenerase com outros medicamentos

Antes de iniciar o seu tratamento com Agenerase, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Esta recomendação é **muito importante**, pois a administração de determinados medicamentos simultaneamente com Agenerase pode aumentar ou diminuir o efeito dos medicamentos, provocando em alguns casos situações graves.

Existem alguns medicamentos que **não pode tomar** com Agenerase (ver por favor Não tome Agenerase para mais informação).

Agenerase poderá interagir com outros medicamentos. Só deverá tomar os seguintes medicamentos com Agenerase se recomendado pelo seu médico: anestésicos (por ex. lidocaína), antibióticos (por ex. rifabutina, claritromicina, dapsona e eritromicina), antifúngicos (por ex. cetoconazol, itraconazol), antimaláricos (por ex. halofantrina), medicamentos anticonvulsivantes (por ex. carbamazepina, fenitoína e fenobarbital), bloqueadores dos canais de cálcio (por ex. amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina e verapamil), medicamentos para baixar o colesterol (por ex. atorvastatina, lovastatina e sinvastatina), medicamentos para a disfunção erétil (por ex. sildenafil e vardenafil), inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (por ex. delavirdina, efavirenze e nevirapina), opióides (por ex. metadona), hormonas como estrogénios e progestagénios (por ex. contraceptivos hormonais como a pílula), alguns glucocorticóides (por ex. proprionato de fluticasona e budenosida), antidepressivos tricíclicos (por ex. desipramina e nortriptilina), agentes sedativos (por ex. midazolam administrado por via injectável), paroxitina e outras substâncias (por ex. clozapina, e loratadina).

Caso tome determinados medicamentos que causam acontecimentos adversos graves, tais como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, lidocaína, cicloporina, tacrolimus, rapamicina, antidepressivos

tricíclicos e varfarina, concomitantemente com Agenerase, poderá ser necessário efectuar análises sanguíneas adicionais para minimizar potenciais problemas de segurança.

Caso tome a pílula contraceptiva, recomenda-se a utilização de um método alternativo (por ex. preservativo) para prevenção da gravidez, enquanto toma Agenerase. O uso concomitante de Agenerase e de pílula contraceptiva pode resultar em diminuição do efeito terapêutico de Agenerase.

Ao tomar Agenerase com alimentos e bebidas

As cápsulas de Agenerase devem ser engolidas inteiras com água ou com outra bebida. Podem ser tomadas com ou sem alimentos.

Gravidez e aleitamento

Informe o seu médico se estiver grávida ou se planeia engravidar em breve. Não foi estabelecida a segurança da utilização de Agenerase na gravidez. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Não deve amamentar o seu filho enquanto tomar Agenerase. Os especialistas recomendam que, quando possível, as mulheres VIH-positivas não amamentem os seus filhos, de modo a evitar a transmissão do VIH.

Condução e utilização de máquinas

Não foram efectuados estudos sobre os efeitos de Agenerase na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se Agenerase lhe provocar tonturas, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

Informação importante sobre os componentes de Agenerase cápsulas

Estas cápsulas contêm glicerol, o qual pode ter efeitos adversos em doses elevadas. O glicerol pode provocar dores de cabeça, mal-estar gástrico e diarreia.

Como as cápsulas de Agenerase contêm vitamina E, não deve tomar suplementos adicionais de vitamina E.

Estas cápsulas também contêm sorbitol. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR AGENERASE

Tomar Agenerase sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Caso necessite de tomar um antiácido para a indigestão, ou esteja a tomar medicamentos contendo antiácidos (por ex. didanosina), recomenda-se que tome o medicamento mais de uma hora antes ou após tomar Agenerase, caso contrário o efeito de Agenerase pode diminuir.

- Tome as cápsulas de Agenerase inteiras com água ou qualquer outra bebida. Podem ser tomadas com ou sem alimentos.
- *Adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 12 anos) (peso corporal superior a 50 kg):* a dose usual de Agenerase cápsulas é 600 mg duas vezes por dia com ritonavir 100 mg, duas vezes por dia, em associação com outros medicamentos antirretrovíricos. Se o seu médico decidir que não lhe é adequado tomar ritonavir, necessitará de tomar doses superiores de Agenerase (1200 mg, duas vezes por dia).
- *Crianças (4 a 12 anos) e doentes com peso corporal inferior a 50 kg:* a dose será calculada pelo médico, de acordo com o seu peso. A dose usual de Agenerase cápsulas é de 20 mg por cada kg de peso corporal, duas vezes por dia. Não deve exceder 2400 mg por dia.

Em alguns casos, o seu médico poderá ajustar a dose de Agenerase quando tomar outros medicamentos concomitantemente com Agenerase.

É muito importante que tome a dose diária **total** prescrita pelo seu médico, a fim de assegurar o benefício máximo de Agenerase.

Agenerase está disponível em solução oral para utilização em crianças ou adultos com dificuldade em deglutir as cápsulas.

Se tomar mais Agenerase do que deveria

Caso tome uma dose de Agenerase superior à prescrita, deve procurar conselho do seu médico ou farmacêutico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Agenerase

Caso se esqueça de tomar uma dose de Agenerase, deve tomá-la assim que se lembrar e continuar como anteriormente. Não tome uma dose dupla para compensar as doses individuais que esqueceu.

Se parar de tomar Agenerase

Não pode parar de tomar Agenerase sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Agenerase pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Ao tratar a infecção VIH, nem sempre é possível saber se alguns dos efeitos indesejáveis que ocorrem são causados por Agenerase, por outros medicamentos tomados simultaneamente ou pela infecção VIH. Por este motivo, é muito importante que informe o seu médico sobre quaisquer alterações na sua saúde.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afectar mais de 10 em 100 doentes tratados)

- Dores de cabeça, cansaço
- Diarreia, náuseas, vómitos, flatulência
- Erupção cutânea (vermelha, inchada e com comichão). Ocasionalmente, as erupções cutâneas podem ser graves e poderá ter de interromper a administração deste medicamento.
- Elevação do colesterol (um tipo de gordura) no sangue. O seu médico irá monitorizar os seus níveis de gordura no sangue antes e durante o tratamento com Agenerase.

Efeitos secundários frequentes (podem afectar 1 a 10 em 100 doentes tratados)

- Elevação dos triglicéridos (um tipo de gordura sanguínea), alterações na composição do corpo devido à redistribuição do tecido adiposo
- Alterações do humor, depressão, dificuldade em adormecer, perda de apetite
- Formigueiro ou dormência à volta dos lábios e boca, movimentos descontrolados
- Dor, desconforto ou excesso de ácido no estômago, fezes moles
- Elevação das enzimas transaminases produzidas pelo fígado, elevação de uma enzima produzida pelo pâncreas chamada amilase.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afectar 1 em 100 doentes tratados)

- Elevação do açúcar no sangue. O seu médico irá monitorizar os seus níveis de glucose no sangue antes e durante o tratamento com Agenerase.
- Elevação no sangue de uma substância chamada bilirrubina
- Inchaço da cara, lábios e língua (angioedema)

Efeitos secundários raros (podem afectar 1 em 1000 doentes tratados)

- reacção cutânea grave ou com risco de vida (Síndrome de Steven-Johnson)

Outros efeitos possíveis

Em doentes com hemofilia Tipo A e B, foi notificado aumento da hemorragia enquanto sob tratamento com inibidores da protease. Caso isto lhe aconteça, procure imediatamente conselho do seu médico.

Foi relatada dor muscular, sensação de dor ao toque ou fraqueza, particularmente com terapêutica antirretrovírica incluindo inibidores da protease e análogos de nucleósido. Em casos raros, estas alterações musculares foram graves (rabdomiólise).

A terapêutica de associação antirretrovírica pode causar alterações na forma corporal devido a alterações na distribuição do tecido adiposo. Estas podem incluir perda de tecido adiposo nas pernas, braços e face, aumento do tecido adiposo no abdómen (barriga) e noutros órgãos internos, aumento de tamanho do peito e nódulos de gordura na parte de trás do pescoço (nuca de búfalo). Ainda não é conhecida a causa e os efeitos na saúde desta situação a longo prazo. A terapêutica de associação antirretrovírica pode causar também elevação do ácido láctico e açúcar no sangue, hiperlipemia (gordura no sangue aumentada) e resistência à insulina.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR AGENERASE

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não conservar acima de 30°C. Manter o recipiente bem fechado, para proteger da humidade.

Não utilize Agenerase após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Agenerase

A substância activa é o amprenavir
Cada cápsula de Agenerase contém 150 mg de amprenavir.

Os outros componentes do conteúdo da cápsula são succinato de d-alfa tocoferilo polietilenoglicol 1000 (TPGS), macrogol 400 (polietilenoglicol 400) e propilenoglicol. O invólucro da cápsula contém gelatina, glicerol, d-sorbitol e solução de sorbitanos, dióxido de titânio e tinta de impressão vermelha.

Qual o aspecto de Agenerase e o conteúdo da embalagem

Agenerase 150 mg cápsulas moles é acondicionado em frasco de plástico contendo 240 cápsulas moles. Estas cápsulas moles são oblongas, opacas, de cor esbranquiçada a creme e com gravação do código GX CC2.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Fabricante

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Reino Unido

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Medicamento já não autorizado

Para qualquer informação sobre este medicamento, por favor contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em:

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR
Agenerase 150 mg cápsulas moles
Amprenavir

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

- 1) O que é Agenerase e para que é utilizado
- 2) Antes de tomar Agenerase
- 3) Como tomar Agenerase
- 4) Efeitos secundários possíveis
- 5) Como conservar Agenerase
- 6) Outras informações

1. O QUE É AGENERASE E PARA QUE É UTILIZADO

Agenerase pertence a um grupo de medicamentos antivíricos denominados inibidores da protease. Estes medicamentos são utilizados no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Agenerase é utilizado em adultos e crianças de idade superior a 4 anos com infecção VIH-1 e previamente tratados com inibidores da protease. Agenerase é prescrito para utilização em associação com outros medicamentos antirretrovíricos. O seu médico dar-lhe-á, normalmente, instruções para tomar Agenerase com doses baixas de ritonavir, para reforçar a eficácia. A escolha de Agenerase será baseada em testes de resistência vírica que o seu médico lhe pediu e na sua história terapêutica.

O benefício do amprenavir reforçado por ritonavir não foi demonstrado em doentes sem tratamento prévio com IP.

2. ANTES DE TOMAR AGENERASE

Não tome Agenerase

- se é alérgico (hipersensível) ao amprenavir ou a qualquer outro componente de Agenerase.
- se tem doença grave do fígado (ver Tome especial cuidado com Agenerase).
- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:
 - astemizol ou terfenadina (geralmente utilizados para o tratamento de sintomas alérgicos – estes medicamentos podem estar disponíveis sem receita médica)
 - pimozida (utilizado no tratamento da esquizofrenia)
 - cisaprida (utilizado para tratamento de certos problemas de estômago)
 - derivados da ergotamina (utilizados no tratamento da dor de cabeça)
 - rifampicina (utilizada no tratamento da tuberculose)
 - amiodarona, quinidina (utilizados para perturbações do ritmo cardíaco)
 - flecainida e propafenona (medicamentos para o coração)

- triazolam e midazolam oral (administrado pela boca) (utilizado para ajudá-lo a dormir e/ou aliviar a ansiedade)
- bepridilo (utilizado no tratamento da hipertensão).
- se está a tomar produtos contendo erva de S. João (*Hypericum perforatum*) pois tal poderá impedir Agenerase de ter o efeito adequado (ver Ao tomar Agenerase com outros medicamentos).

Informe o seu médico se tem alguma destas doenças, ou se toma algum dos medicamentos acima descritos.

Tome especial cuidado com Agenerase

Necessitará de tomar Agenerase todos os dias. Este medicamento ajuda a controlar a sua doença, porém, não é uma cura para a infecção VIH. Poderá continuar a desenvolver outras infecções e outras doenças associadas à infecção VIH. Deve manter o contacto regular com o seu médico. Não pare de tomar o medicamento sem consultar previamente o seu médico.

Se o seu médico lhe recomendou tomar Agenerase cápsulas com doses baixas de ritonavir, utilizado para potenciara sua actividade, assegure-se que lê atentamente o Folheto Informativo de ritonavir antes de iniciar o tratamento.

De momento não há informação suficiente para recomendar a utilização de Agenerase em crianças de idade inferior a 4 anos. Também não há informação suficiente para recomendar a utilização de Agenerase cápsulas reforçado com ritonavir em crianças de 4 a 12 anos de idade ou em qualquer doente com peso inferior a 50 quilogramas.

Agenerase pode interagir com outros medicamentos que está a tomar, portanto, é importante que leia a secção seguinte “Administração/utilização de outros medicamentos” antes de tomar este medicamento.

Deve informar o seu médico sobre qualquer doença que tenha ou tenha tido no passado:

- Fale com o seu médico se tiver antecedentes de doença do fígado. Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com antirretrovíricos têm um risco acrescido de acontecimentos adversos graves e potencialmente fatais a nível do fígado e poderão necessitar de análises sanguíneas para controlo da função hepática.
- A utilização de Agenerase com ritonavir não foi estudada em doentes com doença hepática. Se a sua doença do fígado é grave não deve usar esta associação.
- Agenerase cápsulas (sem ser potenciado por ritonavir) foi estudado em doentes com insuficiência do fígado. Se sofre de doença do fígado e o seu médico decidir utilizar Agenerase cápsulas sem reforço (sem ritonavir), a dose de Agenerase poderá necessitar de ser ajustada.
- Houve relatos de aumento da hemorragia em doentes com hemofilia tratados com inibidores da protease. Desconhece-se a razão deste facto. Poderá necessitar de factor VIII adicional para controlar a hemorragia.
- Pode ocorrer redistribuição, acumulação ou perda de tecido adiposo corporal em doentes a receber terapêutica de associação antirretrovírica. Contacte o seu médico se verificar alterações no tecido adiposo.
- Em alguns doentes com infecção avançada por VIH (SIDA) e história de infecção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infecções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infecções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infecção, por favor informe imediatamente o seu médico.
- Caso tenha qualquer outro receio relativamente à sua saúde, informe-se com o seu médico.

Problemas ósseos

Alguns doentes em terapêutica anti-retroviral combinada podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por falta de afluxo de sangue ao osso). A duração da terapêutica anti-retroviral combinada, a utilização de corticosteróides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros factores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose

são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

O tratamento com Agenerase não mostrou reduzir o risco de transmissão da infecção VIH a outros por contacto sexual ou transmissão sanguínea. Deve manter as precauções apropriadas.

Ao tomar Agenerase com outros medicamentos

Antes de iniciar o seu tratamento com Agenerase, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Esta recomendação é **muito importante**, pois a administração de determinados medicamentos simultaneamente com Agenerase pode aumentar ou diminuir o efeito dos medicamentos, provocando em alguns casos situações graves.

Existem alguns medicamentos que **não pode tomar** com Agenerase (ver por favor Não tome Agenerase para mais informação).

Agenerase poderá interagir com outros medicamentos. Só deverá tomar os seguintes medicamentos com Agenerase se recomendado pelo seu médico: anestésicos (por ex. lidocaína), antibióticos (por ex. rifabutina, claritromicina, dapsona e eritromicina), antifúngicos (por ex. cetoconazol, itraconazol), antimaláricos (por ex. halofantrina), medicamentos anticonvulsivantes (por ex. carbamazepina, fenitoína e fenobarbital), bloqueadores dos canais de cálcio (por ex. amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina e verapamil), medicamentos para baixar o colesterol (por ex. atorvastatina, lovastatina e sinvastatina), medicamentos para a disfunção erétil (por ex. sildenafil e vardenafil), inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (por ex. delavirdina, efavirenze e nevirapina), opióides (por ex. metadona), hormonas como estrogénios e progestagénios (por ex. contraceptivos hormonais como a pílula), alguns glucocorticóides (por ex. proprionato de fluticasona e budenosida), antidepressivos tricíclicos (por ex. desipramina e nortriptilina), agentes sedativos (por ex. midazolam administrado por via injectável), paroxitina e outras substâncias (por ex. clozapina, e loratadina).

Caso tome determinados medicamentos que causam acontecimentos adversos graves, tais como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, lidocaína, cicloporina, tacrolimus, rapamicina, antidepressivos tricíclicos e varfarina, concomitantemente com Agenerase, poderá ser necessário efectuar análises sanguíneas adicionais para minimizar potenciais problemas de segurança.

Caso tome a pílula contraceptiva, recomenda-se a utilização de um método alternativo (por ex. preservativo) para prevenção da gravidez, enquanto toma Agenerase. O uso concomitante de Agenerase e de pílula contraceptiva pode resultar em diminuição do efeito terapêutico de Agenerase.

Ao tomar Agenerase com alimentos e bebidas

As cápsulas de Agenerase devem ser engolidas inteiras com água ou com outra bebida. Podem ser tomadas com ou sem alimentos.

Gravidez e aleitamento

Informe o seu médico se estiver grávida ou se planeia engravidar em breve. Não foi estabelecida a segurança da utilização de Agenerase na gravidez. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve amamentar o seu filho enquanto tomar Agenerase. Os especialistas recomendam que, quando possível, as mulheres VIH-positivas não amamentem os seus filhos, de modo a evitar a transmissão do VIH.

Condução e utilização de máquinas

Não foram efectuados estudos sobre os efeitos de Agenerase na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se Agenerase lhe provocar tonturas, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

Informação importante sobre os componentes de Agenerase cápsulas

Estas cápsulas contêm glicerol, o qual pode ter efeitos adversos em doses elevadas. O glicerol pode provocar dores de cabeça, mal-estar gástrico e diarreia.

Como as cápsulas de Agenerase contêm vitamina E, não deve tomar suplementos adicionais de vitamina E.

Estas cápsulas também contêm sorbitol. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR AGENERASE

Tomar Agenerase sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Caso necessite de tomar um antiácido para a indigestão, ou esteja a tomar medicamentos contendo antiácidos (por ex. didanosina), recomenda-se que tome o medicamento mais de uma hora antes ou após tomar Agenerase, caso contrário o efeito de Agenerase pode diminuir.

- Tome as cápsulas de Agenerase inteiras com água ou qualquer outra bebida. Podem ser tomadas com ou sem alimentos.
- *Adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 12 anos) (peso corporal superior a 50 kg):* a dose usual de Agenerase cápsulas é 600 mg duas vezes por dia com ritonavir 100 mg, duas vezes por dia, em associação com outros medicamentos antirretrovíricos. Se o seu médico decidir que não lhe é adequado tomar ritonavir, necessitará de tomar doses superiores de Agenerase (1200 mg, duas vezes por dia).
- *Crianças (4 a 12 anos) e doentes com peso corporal inferior a 50 kg:* a dose será calculada pelo médico, de acordo com o seu peso. A dose usual de Agenerase cápsulas é de 20 mg por cada kg de peso corporal, duas vezes por dia. Não deve exceder 2400 mg por dia.

Em alguns casos, o seu médico poderá ajustar a dose de Agenerase quando tomar outros medicamentos concomitantemente com Agenerase.

É muito importante que tome a dose diária **total** prescrita pelo seu médico, a fim de assegurar o benefício máximo de Agenerase.

Agenerase está disponível em solução oral para utilização em crianças ou adultos com dificuldade em deglutir as cápsulas.

Se tomar mais Agenerase do que deveria

Caso tome uma dose de Agenerase superior à prescrita, deve procurar conselho do seu médico ou farmacêutico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Agenerase

Caso se esqueça de tomar uma dose de Agenerase, deve tomá-la assim que se lembrar e continuar como anteriormente. Não tome uma dose dupla para compensar as doses individuais que esqueceu.

Se parar de tomar Agenerase

Não pode parar de tomar Agenerase sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Agenerase pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Ao tratar a infecção VIH, nem sempre é possível saber se alguns dos efeitos indesejáveis que ocorrem são causados por Agenerase, por outros medicamentos tomados simultaneamente ou pela infecção VIH. Por este motivo, é muito importante que informe o seu médico sobre quaisquer alterações na sua saúde.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afectar mais de 10 em 100 doentes tratados)

- Dores de cabeça, cansaço
- Diarreia, náuseas, vómitos, flatulência
- Erupção cutânea (vermelha, inchada e com comichão). Ocasionalmente, as erupções cutâneas podem ser graves e poderá ter de interromper a administração deste medicamento.
- Elevação do colesterol (um tipo de gordura) no sangue. O seu médico irá monitorizar os seus níveis de gordura no sangue antes e durante o tratamento com Agenerase.

Efeitos secundários frequentes (podem afectar 1 a 10 em 100 doentes tratados)

- Elevação dos triglicéridos (um tipo de gordura sanguínea), alterações na composição do corpo devido à redistribuição do tecido adiposo
- Alterações do humor, depressão, dificuldade em adormecer, perda de apetite
- Formiguesco ou dormência à volta dos lábios e boca, movimentos descontrolados
- Dor, desconforto ou excesso de ácido no estômago, fezes moles
- Elevação das enzimas transaminases produzidas pelo fígado, elevação de uma enzima produzida pelo pâncreas chamada amilase.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afectar 1 em 100 doentes tratados)

- Elevação do açúcar no sangue. O seu médico irá monitorizar os seus níveis de glucose no sangue antes e durante o tratamento com Agenerase.
- Elevação no sangue de uma substância chamada bilirrubina
- Inchaço da cara, lábios e língua (angioedema)

Efeitos secundários raros (podem afectar 1 em 1000 doentes tratados)

- Reacção cutânea grave ou com risco de vida (Síndrome de Steven-Johnson)

Outros efeitos possíveis

Em doentes com hemofilia Tipo A e B, foi notificado aumento da hemorragia enquanto sob tratamento com inibidores da protease. Caso isto lhe aconteça, procure imediatamente conselho do seu médico.

Foi relatada dor muscular, sensação de dor ao toque ou fraqueza, particularmente com terapêutica antirretrovírica incluindo inibidores da protease e análogos de nucleósido. Em casos raros, estas alterações musculares foram graves (rabdomiólise).

A terapêutica de associação antirretrovírica pode causar alterações na forma corporal devido a alterações na distribuição do tecido adiposo. Estas podem incluir perda de tecido adiposo nas pernas, braços e face, aumento do tecido adiposo no abdómen (barriga) e noutros órgãos internos, aumento de tamanho do peito e nódulos de gordura na parte de trás do pescoço (nuca de búfalo). Ainda não é conhecida a causa e os efeitos na saúde desta situação a longo prazo. A terapêutica de associação antirretrovírica pode causar também elevação do ácido láctico e açúcar no sangue, hiperlipemia (gordura no sangue aumentada) e resistência à insulina.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR AGENERASE

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não conservar acima de 30°C. Manter o recipiente bem fechado, para proteger da humidade.

Não utilize Agenerase após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Agenerase

A substância activa é o amprenavir
Cada cápsula de Agenerase contém 150 mg de amprenavir.

Os outros componentes do conteúdo da cápsula são succinato de d-alfa tocoferilo polietilenoglicol 1000 (TPGS), macrogol 400 (polietilenoglicol 400) e propilenoglicol. O invólucro da cápsula contém gelatina, glicerol, d-sorbitol e solução de sorbitanos, dióxido de titânio e tinta de impressão vermelha.

Qual o aspecto de Agenerase e o conteúdo da embalagem

Agenerase 150 mg cápsulas moles é acondicionado em 2 frascos de plástico contendo 240 cápsulas moles cada. Estas cápsulas moles são oblongas, opacas, de cor esbranquiçada a creme e com gravação do código GX CC2.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Fabricante

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Reino Unido

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Para qualquer informação sobre este medicamento, por favor contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em:

Medicamento já não autorizado

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR
Agenerase 15 mg/ml solução oral
Amprenavir

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Agenerase e para que é utilizado
2. Antes de tomar Agenerase
3. Como tomar Agenerase
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Agenerase
6. Outras informações

1. O QUE É AGENERASE E PARA QUE É UTILIZADO

Agenerase pertence a um grupo de medicamentos antivíricos denominados inibidores da protease. Estes medicamentos são utilizados no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Agenerase solução oral é utilizado em adultos e crianças de idade superior a 4 anos, com infecção VIH-1 e previamente tratados com inibidores da protease. Agenerase é prescrito para utilização em associação com outros medicamentos antirretrovíricos. A escolha de Agenerase será baseada em testes de resistência vírica que o seu médico lhe pediu e na sua história terapêutica.

O benefício da solução oral de Agenerase potenciada com ritonavir ainda não foi demonstrado quer em doentes sem tratamento prévio com IP quer em doentes já expostos a tratamento com IP.

Deverá tomar Agenerase cápsulas logo que lhe seja possível degluti-las.

2. ANTES DE TOMAR AGENERASE

Não tome Agenerase

- se é alérgico (hipersensível) ao amprenavir ou a qualquer outro componente de Agenerase.
- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:
 - astemizol ou terfenadina (geralmente utilizados para o tratamento de sintomas alérgicos – estes medicamentos podem estar disponíveis sem receita médica)
 - pimozida (utilizado no tratamento da esquizofrenia)
 - cisaprida (utilizado para tratamento de certos problemas de estômago)
 - derivados da ergotamina (utilizados no tratamento da dor de cabeça)
 - rifampicina (utilizada no tratamento da tuberculose)
 - amiodarona, quinidina (utilizados para perturbações do ritmo cardíaco)
 - triazolam e midazolam oral (administrado pela boca) (utilizado para ajudá-lo a dormir e/ou aliviar a ansiedade)

- bepridilo (utilizado no tratamento da hipertensão).
- se está a tomar produtos contendo erva de S. João (*Hypericum perforatum*) pois tal poderá impedir Agenerase de ter o efeito adequado (ver Ao tomar Agenerase com outros medicamentos).

Devido ao risco potencial de toxicidade decorrente da grande quantidade do excipiente propilenoglicol, Agenerase solução oral está contra-indicado em lactentes e crianças de idade inferior a 4 anos, mulheres grávidas, doentes com insuficiência ou falência hepática, doentes com falência renal e em doentes tratados com dissulfiram ou metronidazol ou com formulações que contenham álcool (por ex. solução oral de ritonavir) ou propilenoglicol adicional (ver também Precauções e advertências especiais de utilização).

Informe o seu médico se tem alguma destas doenças, ou se toma algum dos medicamentos acima descritos.

Tome especial cuidado com Agenerase

Necessitará de tomar Agenerase todos os dias. Este medicamento ajuda a controlar a sua doença, porém, não é uma cura para a infecção VIH. Poderá continuar a desenvolver outras infecções e outras doenças associadas à infecção VIH. Deve manter o contacto regular com o seu médico. Não pare de tomar o seu medicamento sem consultar previamente o seu médico.

Não se recomenda nenhuma posologia quanto à utilização de ritonavir em baixas doses (normalmente utilizado como potenciador da actividade de Agenerase cápsulas) em associação a Agenerase solução oral. Portanto, esta associação deve ser evitada.

Agenerase pode interagir com outros medicamentos que está a tomar, portanto, é importante que leia a secção seguinte “Administração/utilização de outros medicamentos” antes de tomar este medicamento.

Agenerase solução oral deve ser utilizado com precaução caso tenha a actividade das enzimas hepáticas diminuída, compromisso renal ou capacidade geneticamente diminuída para metabolizar o álcool (por ex. origem asiática), devido a reacções adversas que poderão estar relacionadas com o conteúdo em propilenoglicol na solução.

Pelos mesmos motivos, não deve tomar dissulfiram ou outros medicamentos que reduzem o metabolismo do álcool (por ex. metronidazol) ou formulações que contenham álcool (por ex. solução oral de ritonavir) ou propilenoglicol enquanto tomar Agenerase solução oral (ver também Não tome Agenerase).

O seu médico poderá monitorizá-lo relativamente a reacções adversas potencialmente relacionadas com o conteúdo em propilenoglicol de Agenerase solução oral, particularmente se tiver doença hepática ou renal. Poderá também ser necessário reconsiderar o tratamento com Agenerase solução oral.

Deve interromper a administração de Agenerase solução oral **logo** que conseguir deglutir as cápsulas de Agenerase.

Deve informar o seu médico sobre qualquer doença que tenha ou tenha tido no passado:

- Caso sofra de doença hepática, fale com o seu médico.
- Agenerase solução oral não deve ser utilizado caso sofra de alguma doença do fígado.
- Fale com o seu médico se tiver antecedentes de doença do fígado. Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com antirretrovíricos têm um risco acrescido de acontecimentos adversos graves e potencialmente fatais a nível do fígado e poderão necessitar de análises sanguíneas para controlo da função hepática.
- Houve relatos de aumento da hemorragia em doentes com hemofilia tratados com inibidores da protease. Desconhece-se a razão deste facto. Poderá necessitar de factor VIII adicional para controlar a hemorragia.

- Pode ocorrer redistribuição, acumulação ou perda de tecido adiposo corporal em doentes a receber terapêutica de associação antirretrovírica. Contacte o seu médico se verificar alterações no tecido adiposo.
- Em alguns doentes com infecção avançada por VIH (SIDA) e história de infecção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infecções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infecções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infecção, por favor informe imediatamente o seu médico.
- Caso tenha qualquer outro receio relativamente à sua saúde, informe-se com o seu médico.

Problemas ósseos

Alguns doentes em terapêutica anti-retroviral combinada podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por falta de afluxo de sangue ao osso). A duração da terapêutica anti-retroviral combinada, a utilização de corticosteróides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros factores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

O tratamento com Agenerase não mostrou reduzir o risco de transmissão da infecção VIH a outros por contacto sexual ou transmissão sanguínea. Deve manter as precauções apropriadas.

Ao tomar Agenerase com outros medicamentos

Antes de iniciar o seu tratamento com Agenerase, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Esta recomendação é **muito importante**, pois a administração de determinados medicamentos simultaneamente com Agenerase pode aumentar ou diminuir o efeito dos medicamentos, provocando em alguns casos situações graves.

Existem alguns medicamentos que não pode tomar com Agenerase (ver por favor Não tome Agenerase para mais informação).

Agenerase poderá interagir com outros medicamentos. Só deverá tomar os seguintes medicamentos com Agenerase se recomendado pelo seu médico: anestésicos (por ex. lidocaína), antibióticos (por ex. rifabutina, claritromicina, dapsona e eritromicina), antifúngicos (por ex. cetoconazol, itraconazol), antimaláricos (por ex. halofantrina), medicamentos anticonvulsivantes (por ex. carbamazepina, fenitoína e fenobarbital), bloqueadores dos canais de cálcio (por ex. amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina e verapamil), medicamentos para baixar o colesterol (por ex. atorvastatina, lovastatina e sinvastatina), medicamentos para a disfunção eréctil (por ex. sildenafil e vardenafil), inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (por ex. delavirdina, efavirenze e nevirapina), opióides (por ex. metadona), hormonas como estrogénios e progestagénios (por ex. contraceptivos hormonais como a pílula), alguns glucocorticóides (por ex. proprionato de fluticasona e budenosida), antidepressivos tricíclicos (por ex. desipramina e nortriptilina), agentes sedativos (por ex. midazolam administrado por via injectável), paroxitina e outras substâncias (por ex. clozapina, e loratadina).

Caso tome determinados medicamentos que causam acontecimentos adversos graves, tais como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, lidocaína, cicloporina, tacrolimus, rapamicina, antidepressivos tricíclicos e varfarina, concomitantemente com Agenerase, poderá ser necessário efectuar análises sanguíneas adicionais para minimizar potenciais problemas de segurança.

Devido ao conteúdo em propilenoglicol da solução oral, não deve tomar dissulfiram ou outros medicamentos que reduzam o metabolismo do álcool (por ex. metronidazol) ou formulações que contenham álcool (por ex. solução oral de ritonavir) ou uma quantidade adicional de propilenoglicol enquanto tomar Agenerase solução oral (ver Não tome Agenerase).

Caso tome a pílula contraceptiva, recomenda-se a utilização de um método alternativo (por ex. preservativo) para prevenção da gravidez, enquanto toma Agenerase. O uso concomitante de Agenerase e de pílula contraceptiva pode resultar em diminuição do efeito terapêutico de Agenerase.

Ao tomar Agenerase com alimentos e bebidas

Agenerase solução oral pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e aleitamento

Informe o seu médico se estiver grávida ou se planeia engravidar em breve. A segurança da utilização de Agenerase na gravidez não foi estabelecida. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Não deve amamentar o seu filho enquanto tomar Agenerase. Os especialistas recomendam que, quando possível, as mulheres VIH-positivas não amamentem os seus filhos, de modo a evitar a transmissão do VIH.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram efectuados estudos sobre os efeitos de Agenerase na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se Agenerase lhe provocar tonturas, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas.

Informação importante sobre os componentes de Agenerase solução oral

A solução oral contém propilenoglicol, que pode causar efeitos adversos quando em doses elevadas. O propilenoglicol pode causar uma variedade de efeitos adversos incluindo tonturas, suspensão de toda a actividade física e psíquica, aumento do ritmo dos batimentos cardíacos e destruição dos glóbulos vermelhos do sangue (ver também Não tome Agenerase e Tome especial cuidado com Agenerase).

Este medicamento contém 4 mg de sódio por ml. Este facto deve ser tido em consideração em doentes com dieta controlada de sódio.

Este medicamento também contém 1 mg de potássio por ml. Este facto deve ser tido em consideração quando se prescreve Agenerase a doentes com função renal reduzida ou com dieta controlada de potássio.

Como a solução oral de Agenerase contém vitamina E, não deve tomar suplementos adicionais de vitamina E.

3. COMO TOMAR AGENERASE

Tomar Agenerase sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Caso necessite de tomar um antiácido para a indigestão, ou esteja a tomar medicamentos contendo antiácidos (por ex. didanosina), recomenda-se que tome o medicamento mais de uma hora antes ou após tomar Agenerase, caso contrário o efeito de Agenerase pode diminuir.

- *Doentes de idade igual ou superior a 4 anos com dificuldade em deglutir as cápsulas:* a dose será calculada pelo seu médico, de acordo com o peso. A dose usual de Agenerase solução oral é de 17 mg (1,1 ml) por cada kg de peso corporal, três vezes por dia. Não deve exceder 2800 mg por dia.

Em alguns casos, o seu médico poderá ajustar a dose de Agenerase quando tomar outros medicamentos concomitantemente com Agenerase.

É muito importante que tome a dose diária **total** prescrita pelo seu médico, a fim de assegurar o benefício máximo de Agenerase.

A embalagem inclui um copo medida de 20 ml, para o ajudar a medir a quantidade correcta de solução oral para cada dose.

Se tomar mais Agenerase do que deveria

Caso tome uma dose de Agenerase superior à prescrita, deve procurar conselho do seu médico ou farmacêutico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Agenerase

Caso se esqueça de tomar uma dose de Agenerase, deve tomá-la assim que se lembrar e continuar como anteriormente. Não tome uma dose dupla para compensar as doses individuais que esqueceu.

Se parar de tomar Agenerase

Não pode parar de tomar Agenerase sem consultar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Agenerase pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Ao tratar a infecção VIH, nem sempre é possível saber se alguns dos efeitos indesejáveis que ocorrem são causados por Agenerase, por outros medicamentos tomados simultaneamente ou pela infecção VIH. Por este motivo, é muito importante que informe o seu médico sobre quaisquer alterações na sua saúde.

Efeitos secundários muito frequentes (podem afectar mais de 10 em 100 doentes tratados)

- Dores de cabeça, cansaço
- Diarreia, náuseas, vómitos, flatulência
- Erupção cutânea (vermelha, inchada e com comichão). Ocasionalmente, as erupções cutâneas podem ser graves e poderá ter de interromper a administração deste medicamento.
- Elevação do colesterol (um tipo de gordura) no sangue. O seu médico irá monitorizar os seus níveis de gordura no sangue antes e durante o tratamento com Agenerase.

Efeitos secundários frequentes (podem afectar 1 a 10 em 100 doentes tratados)

- Elevação dos triglicéridos (um tipo de gordura sanguínea), alterações na composição do corpo devido à redistribuição do tecido adiposo
- Alterações do humor, depressão, dificuldade em adormecer, perda de apetite
- Formigueiro ou dormência à volta dos lábios e boca, movimentos descontrolados
- Dor, desconforto ou excesso de ácido no estômago, fezes moles
- Elevação das enzimas transaminases produzidas pelo fígado, elevação de uma enzima produzida pelo pâncreas chamada amilase.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afectar 1 em 100 doentes tratados)

- Elevação do açúcar no sangue. O seu médico irá monitorizar os seus níveis de glucose no sangue antes e durante o tratamento com Agenerase.
- Elevação no sangue de uma substância chamada bilirrubina
- Inchaço da cara, lábios e língua (angioedema)

Efeitos secundários raros (podem afectar 1 em 1000 doentes tratados)

- reacção cutânea grave ou com risco de vida (Síndrome de Steven-Johnson)

Outros efeitos possíveis

Em doentes com hemofilia Tipo A e B, foi notificado aumento da hemorragia enquanto sob tratamento com inibidores da protease. Caso isto lhe aconteça, procure imediatamente conselho do seu médico. Foi relatada dor muscular, sensação de dor ao toque ou fraqueza, particularmente com terapêutica antirretrovírica incluindo inibidores da protease e análogos de nucleósido. Em casos raros, estas alterações musculares foram graves (rabdomiólise).

A terapêutica de associação antirretrovírica pode causar alterações na forma corporal devido a alterações na distribuição do tecido adiposo. Estas podem incluir perda de tecido adiposo nas pernas, braços e face, aumento do tecido adiposo no abdómen (barriga) e noutros órgãos internos, aumento de tamanho do peito e nódulos de gordura na parte de trás do pescoço (nuca de búfalo). Ainda não é conhecida a causa e os efeitos na saúde desta situação a longo prazo. A terapêutica de associação antirretrovírica pode causar também elevação do ácido láctico e açúcar no sangue, hiperlipemia (gordura no sangue aumentada) e resistência à insulina.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. CONSERVAÇÃO DE AGENERASE

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não conservar acima de 25°C.

Não utilize Agenerase após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. Inutilize Agenerase solução oral 15 dias após a primeira abertura do frasco.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Agenerase

A substância activa é o amprenavir.

A solução contém 15 mg/ml de amprenavir.

Os outros componentes são propilenoglicol, macrogol 400 (polietilenoglicol 400), succinato de d-alfa tocoferol polietilenoglicol 1000 (TPGS), acessulfame potássico, sacarina sódica, cloreto de sódio, aroma artificial de uva e pastilha elástica, aroma natural de menta, mentol, ácido cítrico anidro, citrato de sódio dihidratado, água purificada.

Qual o aspecto de Agenerase e o conteúdo da embalagem

Agenerase solução oral é acondicionado em frascos de plástico contendo 240 ml de solução oral. A solução é límpida, amarela pálida a amarela, com aroma de uva, pastilha elástica e menta.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG
Industriestrasse 32 – 36
23843 Bad Oldesloe
Alemanha

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 ONN
Reino Unido

Medicamento já não autorizado

Para qualquer informação sobre este medicamento, por favor contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi aprovado pela última vez em:

Medicamento já não autorizado