

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Agenerase 50 mg capsule moi.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține amprenavir 50 mg.

Excipienți:
d-sorbitol (E420)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule moi.

Alungite, opace, de culoare alb-crem, inscripționate cu "GX CC1".

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Agenerase, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, este indicat în tratamentul pacienților, adulți și copii cu vârste mai mari de 4 ani, cu infecție HIV-1, care au primit anterior tratament cu inhibitori de protează (IP). Capsulele de Agenerase trebuie administrate în mod normal împreună cu doze mici de ritonavir, ca amplificator farmacocinetic al acțiunii amprenavirului (vezi pct. 4.2 și 4.5). Alegerea terapiei cu amprenavir trebuie să se bazeze pe testarea rezistenței virale individuale și pe tratamentele urmate anterior de pacienți (vezi pct. 5.1).

Beneficiile Agenerase amplificat cu ritonavir nu au fost demonstrate la pacienții care nu au primit anterior IP (vezi pct. 5.1)

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratarea infecției HIV.

Trebuie accentuată tuturor pacienților importanța respectării întregului regim recomandat de administrare a dozelor.

Agenerase se administrează pe cale orală și poate fi luat cu sau fără alimente.

Agenerase este disponibil de asemenea sub formă de soluție orală pentru utilizare în cazul copiilor sau al adulților care nu pot înghiți capsule. Amprenavirul are o biodisponibilitate mai mică cu 14% în soluția orală față de cel din capsule; de aceea, dozele de Agenerase capsule exprimate în mg nu sunt echivalente cu dozele de Agenerase soluție orală exprimate în mg (vezi pct. 5.2).

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani (cu greutate mai mare de 50 kg): doza recomandată de Agenerase capsule este de 600 mg de două ori pe zi împreună cu ritonavir, 100 de mg de două ori pe zi, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

Dacă Agenerase capsule este utilizat fără efectul amplificator al ritonavirului, trebuie administrate doze mai mari de Agenerase (1200 de mg de două ori pe zi).

Copii (cu vârsta între 4 și 12 ani) și pacienți cu greutate mai mică de 50 kg: doza recomandată de Agenerase capsule este de 20 mg/kg de două ori pe zi, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, fără a se depăși doza totală zilnică de 2400 mg (vezi pct. 5.1).

La copii nu au fost încă evaluate farmacocinetica, eficacitatea și siguranța administrării Agenerase în asociere cu doze mici de ritonavir sau alți inhibitori de protează. De aceea, astfel de asociere trebuie evitată la copii.

Copii cu vârsta sub 4 ani: nu este recomandată utilizarea de Agenerase la copiii cu vârsta sub 4 ani, ca urmare a lipsei datelor referitoare la siguranță și eficacitate (vezi pct. 5.2).

Vârstnici: nu au fost studiate farmacocinetica, eficacitatea și siguranța administrării amprenavir la pacienți cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală: nu se consideră necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică: principala cale de metabolizare a amprenavirului este cea hepatică. Agenerase capsule trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică. Pentru acest grup de pacienți nu au fost determinate siguranța și eficacitatea clinică. În cazul utilizării Agenerase capsule fără efectul amplificator al ritonavirului, la subiecții cu insuficiență hepatică, sunt disponibile date referitoare la farmacocinetică. Pe baza datelor de farmacocinetică, doza de Agenerase capsule trebuie scăzută la 450 mg de două ori pe zi la pacienții adulți cu insuficiență hepatică moderată și la 300 mg de două ori pe zi la pacienții adulți cu insuficiență hepatică severă. La copiii cu insuficiență hepatică nu poate fi făcută nici o recomandare cu privire la doză (vezi pct. 5.2).

Utilizarea de amprenavir în asociere cu ritonavir nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică. În ceea ce privește această asociere, nu poate fi făcută nici o recomandare referitoare la doză. Această asociere trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată și este contraindicată administrarea simultană la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Agenerase nu trebuie administrat împreună cu medicamente cu indice terapeutic mic care reprezintă substraturi pentru izoenzima 3A4 a citocromului P450 (CYP3A4). Administrarea simultană poate duce la inhibarea competitivă a metabolizării acestor medicamente și posibilitatea apariției unor evenimente adverse grave și/sau care pun viața în pericol cum ar fi aritmiile cardiace (de exemplu amiodaronă, bepridil, chinidină, terfenadină, astemizol, cisaprid, pimoșid), deprimarea respiratorie și /sau sedarea prelungită (de exemplu: triazolam și midazolam administrate pe cale orală (pentru precauții în cazul administrării pe cale parenterală a midazolamului vezi pct. 4.5)) sau vasospasmul ori ischemia periferică și ischemia altor țesuturi, inclusiv ischemia cerebrală sau miocardică (de exemplu derivații de ergot).

Este contraindicată administrarea de Agenerase în asociere cu ritonavir la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Administrarea concomitentă de rifampicină și Agenerase asociat cu doze mici de ritonavir este contraindicată (vezi pct. 4.5).

Asocierea Agenerase cu ritonavir nu trebuie administrată împreună cu medicamente cu indice terapeutic mic, a căror metabolizare depinde foarte mult de CYP2D6, de exemplu flecainida și propafenona (vezi pct. 4.5).

În timpul administrării de amprenavir nu trebuie utilizate preparate vegetale care conțin sunătoare

(*Hypericum perforatum*) din cauza riscului de scădere a concentrațiilor plasmatice și de reducere a efectelor clinice ale amprenavirului (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie avertizați că Agenerase, sau orice altă terapie antiretrovirală actuală nu vindecă infecția HIV și că pot să dezvolte în continuare infecții oportuniste și alte complicații ale infecției HIV. Nu s-a dovedit că terapiile antiretrovirale actuale, inclusiv Agenerase, ar preveni riscul transmiterii HIV prin contact sexual sau prin contaminare cu sângele. Trebuie luate în continuare măsurile de protecție corespunzătoare.

Ținând cont de datele farmacodinamice actuale, amprenavirul trebuie utilizat în asociere cu cel puțin alte două antiretrovirale. În cazul monoterapiei cu amprenavir, apar rapid tulpini virale rezistente (vezi pct. 5.1). Agenerase capsule trebuie administrat în mod normal în asociere cu doze mici de ritonavir și cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.2).

Boli hepatice: Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea amprenavirului la pacienți cu tulburări hepatice subiacente semnificative. Este contraindicată administrarea de Agenerase capsule la pacienții cu insuficiență hepatică severă, în cazul utilizării în asociere cu ritonavir (vezi pct. 4.3). Pacienții cu hepatită cronică B sau C și tratați cu terapie antiretrovirală combinată prezintă un risc crescut de evenimente adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul tratamentului antiviral concomitent împotriva hepatitei B sau C, vă rugăm să consultați de asemenea informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

Pacienții cu disfuncții hepatice preexistente, incluzând hepatita cronică activă, prezintă o frecvență crescută a tulburărilor funcției hepatice în timpul terapiei antiretrovirale combinate și trebuie monitorizați în conformitate cu recomandările din practica medicală standard. Dacă la acești pacienți există dovezi de agravare a bolii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Medicamente – interacțiuni

Nu este recomandată utilizarea concomitentă de Agenerase și ritonavir cu fluticazonă sau alți glucocorticoizi care sunt metabolizați de către CYP3A4, decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul apariției de efecte cortizonice sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresia corticosuprarenalei (vezi pct. 4.5).

Metabolizarea inhibitorilor de HMG-CoA reductază, lovastatina și simvastatina, depinde foarte mult de CYP3A4, așadar nu este recomandată utilizarea concomitentă de Agenerase și simvastatină sau lovastatină din cauza riscului crescut de miopatie, inclusiv rabdomioliză. Este necesară, de asemenea, precauție în cazul utilizării concomitente de Agenerase și atorvastatină, care este metabolizată într-o mai mică măsură de către CYP3A4. În această situație, trebuie luată în considerare o doză mai mică de atorvastatină. Dacă este indicat un tratament cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă pravastatina sau fluvastatina (vezi pct. 4.5).

În cazul anumitor medicamente care pot determina reacții adverse grave sau care pun viața în pericol, cum ar fi carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina, antidepressivul triciclic și warfarina (monitorizarea INR – International Normalised Ratio) este disponibilă monitorizarea concentrațiilor; acest lucru ar trebui să reducă la minim riscul potențialelor probleme legate de siguranța administrării concomitente.

Nu este recomandată utilizarea de Agenerase concomitent cu halofantrina sau lidocaina (pe cale sistemică) (vezi pct. 4.5).

Anticonvulsivantele (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină) trebuie utilizate cu prudență. La pacienții care iau concomitent aceste medicamente, Agenerase poate fi mai puțin eficace ca urmare a scăderii concentrațiilor plasmatice ale amprenavir (vezi pct. 4.5).

Se recomandă monitorizarea concentrațiilor terapeutice în cazul medicamentelor imunosupresoare (ciclosporină, tacrolimus, rapamicină) în cazul administrării simultane cu Agenerase (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauție în cazul utilizării concomitente de Agenerase cu inhibitori de PDE5 (de exemplu sildenafil și vardenafil) (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauție în cazul utilizării concomitente de Agenerase cu delavirdină (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării împreună cu Agenerase, se recomandă reducerea cu cel puțin 50% a dozelor de rifabutină. Dacă împreună cu acestea se administrează și ritonavir, poate fi necesară o reducere și mai mare a dozelor (vezi pct. 4.5).

Datorită potențialului de interacțiuni metabolice cu amprenavirul, eficacitatea contraceptivelor hormonale poate fi modificată, dar nu există suficiente informații pentru a anticipa natura interacțiunilor. Din acest motiv, la femeile de vârstă fertilă sunt recomandate metode sigure alternative de contracepție (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de amprenavir și metadonă duce la o scădere a concentrațiilor de metadonă. De aceea, în cazul administrării concomitente de metadonă și amprenavir, pacienții trebuie monitorizați pentru sindromul de sevraj la opiacee, mai ales dacă se administrează și ritonavir în doze mici. În prezent nu pot fi făcute recomandări referitoare la ajustarea dozei de amprenavir în cazul administrării concomitente de amprenavir și metadonă.

Agenerase capsule conține vitamină E (36 UI/capsulă, capsulă de 50 mg) și, de aceea, nu se recomandă suplimentarea cu vitamină E.

Agenerase capsule conține de asemenea sorbitol (E240). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.

Datorită riscului potențial de toxicitate determinat de conținutul mare în propilenglicol al soluției orale, această formă farmaceutică este contraindicată la copii cu vârsta sub patru ani și trebuie utilizată cu precauție la anumite categorii de pacienți. Pentru informații complete legate de prescriere, trebuie să fie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Agenerase soluție orală.

Erupții / reacții cutanate

Majoritatea pacienților cu erupții ușoare sau moderate pot continua tratamentul cu Agenerase. Tratamentul adecvat cu antihistaminice (de exemplu cetirizină dihidroclorid) poate reduce pruritul și grăbi dispariția erupției. Administrarea Agenerase trebuie întreruptă definitiv în cazul în care erupția este însoțită de simptome sistemice sau de simptome alergice sau de afectare a mucoaselor (vezi pct. 4.8).

Hiperglicemie

La pacienții care au primit terapie antiretrovirală, inclusiv inhibitori de protează, au fost raportate cazuri noi de diabet zaharat, hiperglicemie sau exacerbarea diabetului zaharat preexistent. În unele dintre aceste cazuri, hiperglicemia a fost severă, iar în anumite cazuri a fost de asemenea asociată cu cetoacidoză. Mulți dintre pacienți aveau și alte afecțiuni medicale, dintre care unele necesitau tratament cu medicamente a căror utilizare a fost asociată cu apariția diabetului zaharat sau a hiperglicemiei. Testarea glicemiei trebuie realizată înaintea inițierii terapiei cu Agenerase și la intervale regulate pe durata terapiei.

Lipodistrofie

Terapia antiretrovirală combinată a fost asociată cu redistribuția țesutului adipos (lipodistrofie) la pacienții cu HIV. Consecințele pe termen lung ale acestor evenimente nu sunt cunoscute în prezent.

Mecanismul este incomplet cunoscut. S-a emis ipoteza existenței unei conexiuni între lipomatoza viscerală și inhibitorii de protează și între lipoatrofie și inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază. Un risc crescut de lipodistrofie a fost asociat cu factori individuali cum ar fi vârsta înaintată, și cu factori legați de medicament cum ar fi durata lungă a tratamentului antiretroviral și tulburările metabolice asociate. Examinarea clinică trebuie să cuprindă evaluarea semnelor fizice de redistribuție a țesutului adipos.

Hiperlipidemii

Tratamentul cu amprenavir a provocat creșteri ale concentrațiilor trigliceridelor și colesterolului. Testarea trigliceridelor și a colesterolului trebuie realizată înaintea inițierii terapiei cu Agenerase și la intervale regulate pe durata terapiei, vezi pct. 4.8.

Tulburările lipidice trebuie tratate corespunzător.

Pacienții hemofilici

La pacienții cu hemofilie tip A și B tratați cu inhibitori de protează, a fost raportată creșterea frecvenței hemoragiilor, inclusiv hematoame cutanate spontane și hemartroze. La unii pacienți s-a administrat factor VIII suplimentar. La peste jumătate din cazurile raportate, tratamentul cu inhibitori de protează a fost continuat sau a fost reintrodus în cazul în care a fost întrerupt. S-a evocat o legătură cauzală, deși mecanismul de acțiune nu este încă elucidat. De aceea, pacienții hemofilici trebuie atenționați în legătură cu posibilitatea creșterii frecvenței hemoragiilor.

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (CART), poate apare o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportuniști reziduali sau asimptomatici care să determine afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor preexistente. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea CART. Exemple semnificative sunt retinita cu citomegalovirus, infecțiile generalizate și/sau localizate cu micobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis carinii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratament, atunci când este necesar.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie combinată antiretrovirală (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgii, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii de interacțiune cu amprenavir ca singur inhibitor de protează. În cazul administrării concomitente de amprenavir și ritonavir, profilul de interacțiuni medicamentoase metabolice al ritonavirului poate fi predominant, deoarece ritonavirul este un inhibitor mai puternic al CYP3A4. Ritonavirul inhibă de asemenea CYP2D6 și induce CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 și glucuronozil transferaza. De aceea, trebuie consultate informațiile complete referitoare la prescriere pentru ritonavir înainte de inițierea terapiei cu Agenerase și ritonavir.

Amprenavirul și ritonavirul sunt metabolizați în principal la nivelul ficatului de către CYP3A4. De aceea, medicamentele care fie utilizează aceeași cale metabolică, fie influențează activitatea CYP3A4 pot modifica farmacocinetica amprenavirului. De asemenea, în mod similar, amprenavirul și ritonavirul pot modifica farmacocinetica altor medicamente care utilizează aceeași cale metabolică.

Asocieri contraindicate (vezi pct. 4.3)

Substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic mic

Agenerase nu trebuie administrat împreună cu medicamente care conțin substanțe active cu indice terapeutic mic care reprezintă substraturi ale citocromului P450 3A4 (CYP3A4). Administrarea concomitentă poate conduce la inhibarea competitivă a metabolizării acestor substanțe active, crescându-le astfel concentrația plasmatică și ducând la reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol ca de exemplu aritmii cardiace (de exemplu amiodaronă, astemizol, bepridil, cisaprid, pimoziid, chinidină, terfenadină) sau ischemia ori vasospasmul periferic (de ex. ergotamină, dihidroergotamină).

Substraturi ale CYP2D6 cu indice terapeutic mic

Asocierea Agenerase cu ritonavir nu trebuie administrată concomitent cu medicamente care conțin substanțe active a căror metabolizare depinde foarte mult de CYP2D6 și ale căror concentrații plasmatică crescute sunt asociate cu reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol. Aceste substanțe active includ flecainida și propafenona.

Rifampicina

Rifampicina este un inductor puternic CYP3A4 și s-a demonstrat că determină o scădere cu aproximativ 82% a ASC a amprenavirului, care poate duce la eșec terapeutic din punct de vedere virusologic și dezvoltarea rezistenței. În timpul încercărilor de a compensa expunerea scăzută prin creșterea dozei altor inhibitori de protează administrați cu ritonavir, a fost observată o frecvență mare a reacțiilor hepatice. Administrarea concomitentă de rifampicină și Agenerase asociat cu doze mici de ritonavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Concentrațiile serice de amprenavir pot fi reduse în cazul utilizării concomitente a preparatelor vegetale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*). Acest lucru se datorează inducerii de către sunătoare a enzimelor care metabolizează medicamentul. De aceea preparatele vegetale care conțin sunătoare nu trebuie asociate cu Agenerase. Dacă un pacient a luat deja sunătoare, verificați concentrațiile de amprenavir și, dacă este posibil, nivelul viral și opriți administrarea preparatelor care conțin sunătoare. La oprirea administrării de sunătoare pot crește concentrațiile de amprenavir. Poate fi necesară ajustarea dozei de amprenavir. Efectul inductor poate persista cel puțin 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu sunătoare.

Alte asocieri

De menționat că următoarele date referitoare la interacțiuni au fost obținute la adulți.

Medicamente antiretrovirale

Inhibitori de protează (IP):

Indinavir: ASC, C_{min} și C_{max} ale indinavir au scăzut cu 38%, 27% și, respectiv, 22%, în cazul administrării simultane cu amprenavir. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor modificări. ASC, C_{min} și C_{max} ale amprenavirului au crescut cu 33%, 25% și, respectiv, 18%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente, în cazul administrării simultane de indinavir și amprenavir.

Saquinavir: ASC, C_{min} ale saquinavir au scăzut cu 19% și 48% și C_{max} a crescut cu 19%, în cazul administrării simultane cu amprenavir. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor modificări. ASC, C_{min} și C_{max} ale amprenavirului au scăzut cu 32%, 14% și, respectiv, 37%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente, în cazul administrării simultane de saquinavir și amprenavir.

Nelfinavir: ASC, C_{min} și C_{max} ale nelfinavir au crescut cu 15%, 14% și, respectiv, 12%, în cazul administrării simultane cu amprenavir. C_{max} a amprenavirului a scăzut cu 14%, în vreme ASC și C_{min} au crescut cu 9% și, respectiv, 189%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre

medicamente, în cazul administrării simultane de nelfinavir și amprenavir (vezi de asemenea efavirenz mai jos).

Ritonavir: ASC și C_{min} ale amprenavir au crescut cu 65% și, respectiv, 508%, iar C_{max} a scăzut cu 30% în cazul administrării concomitente de ritonavir (100 mg de două ori pe zi) și amprenavir capsule (600 mg de două ori pe zi) comparativ cu valorile obținute după amprenavir capsule în doză de 1200 mg de două ori pe zi. În studiile clinice au fost utilizate dozele de amprenavir de 600 mg de două ori pe zi și de ritonavir de 100 mg de două ori pe zi; confirmând siguranța și eficacitatea acestui regim de administrare.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra): într-un studiu de farmacocinetică, deschis, cu administrare a medicației împreună cu alimente, ASC, C_{max} și C_{min} ale lopinavir au scăzut cu 38%, 28% și, respectiv, 52% în cazul administrării asociate de amprenavir (750 mg de două ori pe zi) și Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir de două ori pe zi). În cadrul aceluiași studiu, ASC, C_{max} și C_{min} ale amprenavir au crescut cu 72%, 12% și, respectiv, 483% comparativ cu valorile obținute după dozele standard de amprenavir (1200 mg de două ori pe zi).

Valorile C_{min} plasmatice de amprenavir obținute cu asocierea amprenavir (600 mg de două ori pe zi) Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir de două ori pe zi) sunt cu aproximativ 40-50% mai scăzute decât în cazul administrării asociate de amprenavir (600 mg de două ori pe zi) și ritonavir 100 mg de două ori pe zi. Suplimentarea cu ritonavir a unui regim combinat amprenavir plus Kaletra crește valorile C_{min} ale lopinavir, dar nu și valorile C_{min} ale amprenavir. Nu pot fi făcute recomandări în legătură cu dozele în cazul administrării concomitente de amprenavir și Kaletra, dar este recomandată monitorizarea atentă, deoarece nu se cunoaște siguranța și eficacitatea acestei asocieri.

- ***Inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT):***

Zidovudină: ASC și C_{max} ale zidovudinei au crescut cu 31% și, respectiv, 40% în cazul administrării simultane cu amprenavir. ASC și C_{max} ale amprenavir nu au fost modificate. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente în cazul administrării concomitente de zidovudină și amprenavir.

Lamivudină: ASC și C_{max} ale lamivudinei și, respectiv, ale amprenavir au fost nemodificate în cazul administrării concomitente a acestor două medicamente. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente în cazul administrării concomitente de lamivudină și amprenavir.

Abacavir: ASC, C_{min} și C_{max} ale abacavir au fost nemodificate în cazul administrării împreună cu amprenavir. ASC, C_{min} și C_{max} ale amprenavir au crescut cu 29%, 27% și, respectiv, 47%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente în cazul administrării concomitente de abacavir și amprenavir.

Didanozină: nu au fost efectuate studii de farmacocinetică cu Agenerase administrat concomitent cu didanozină, însă, din cauza componentei antiacid, se recomandă ca didanozina și Agenerase să se administreze la intervale de cel puțin o oră (vezi Antiacide mai jos).

- ***Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT):***

Efavirenz: S-a observat că, la adulți, efavirenzul scade C_{max} , ASC și $C_{min,se}$ ale amprenavir cu aproximativ 40%. În cazul administrării concomitente de amprenavir și ritonavir, efectul efavirenzului este compensat de efectul amplificator al ritonavirului. De aceea, dacă efavirenzul se administrează în asociere cu amprenavirul (600 mg de două ori pe zi) și ritonavirul (100 mg de două ori pe zi), nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

În plus, dacă efavirenzul se administrează în asociere cu amprenavirul și nelfinavirul, nu este necesară ajustarea dozelor pentru nici unul dintre medicamente.

Tratamentul cu efavirenz în asociere cu amprenavir și saquinavir nu este recomandat, deoarece ar fi

scăzută expunerea la ambii inhibitori de protează.

Nu pot fi făcute recomandări legate de doză în cazul administrării concomitente de amprenavir și alt inhibitor de protează și efavirenz la copii. Astfel de combinații trebuie evitate la pacienții cu afectare hepatică.

Nevirapină: Efectul nevirapinei asupra altor inhibitori de protează și datele limitate disponibile sugerează faptul că nevirapina poate să scadă concentrațiile serice ale amprenavir.

Delavirdină: ASC, $C_{\max}$ și $C_{\min}$ ale delavirdinei au scăzut cu 61%, 47% și, respectiv, 88% în cazul administrării împreună cu amprenavir. ASC, $C_{\max}$ și $C_{\min}$ ale amprenavir au crescut cu 130%, 40% și, respectiv, 125%.

Nu pot fi făcute recomandări referitoare la doză în cazul administrării asociate de amprenavir și delavirdină. Dacă aceste medicamente sunt utilizate concomitent este recomandată precauție, deoarece delavirdina poate fi mai puțin eficace ca urmare a concentrațiilor plasmatice scăzute, posibil chiar sub nivelele terapeutice.

Nu pot fi făcute recomandări referitoare la doză în cazul administrării asociate de amprenavir cu doze mici de ritonavir și delavirdină. Dacă aceste medicamente sunt utilizate concomitent, este recomandată precauție și monitorizare atentă clinică și virusologică, deoarece este dificil de anticipat efectul asocierii amprenavirului cu ritonavir și cu delavirdina.

Antibiotice/antifungice

Rifabutină: administrarea asociată de amprenavir și rifabutină a condus la o creștere cu 193% a ASC a rifabutinei și la o creștere a evenimentelor adverse legate de rifabutină. Creșterea concentrației plasmatice a rifabutinei este posibil să fie rezultatul inhibării de către amprenavir a metabolizării CYP3A4 mediate a rifabutinei. În situațiile clinice în care este necesară administrarea concomitentă de rifabutină și Agenerase, este recomandată o reducere a dozelor de rifabutină cel puțin la jumătate, deși nu sunt disponibile date clinice. Dacă se administrează și ritonavir, poate să apară o creștere și mai mare a concentrației de rifabutină.

Claritromicină: ASC și $C_{\min}$ ale claritromicinei au fost nemodificate, iar $C_{\max}$ a scăzut cu 10%, în cazul administrării împreună cu amprenavir. ASC, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ ale amprenavir au crescut cu 18%, 39% și, respectiv, 15%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente în cazul administrării concomitente de claritromicină și amprenavir. Dacă se administrează și ritonavir, poate să apară o creștere a concentrației de claritromicină.

Eritromicină: nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu administrare concomitentă de Agenerase și eritromicină, însă, concentrațiile plasmatice ale ambelor medicamente pot fi crescute în timpul administrării concomitente a acestora.

Ketoconazol/ Itraconazol: ASC și $C_{\max}$ ale ketoconazol au crescut cu 44% și, respectiv, 19% în cazul administrării împreună numai cu amprenavir. ASC de amprenavir a crescut cu 31% și $C_{\max}$ a scăzut cu 16%. Se așteaptă o creștere similară a concentrațiilor de itraconazol ca pentru ketoconazol. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente în cazul administrării concomitente de ketoconazol sau itraconazol și amprenavir. Administrarea concomitentă a 700 mg fosamprenavir cu 100 mg ritonavir de două ori pe zi și 200 mg ketoconazol o dată pe zi a crescut $C_{\max}$ a ketoconazolului plasmatic cu 25% și ASC(0- τ) de 2,69 ori comparativ cu administrarea a 200 mg ketoconazol o dată pe zi fără administrarea concomitentă de fosamprenavir cu ritonavir. $C_{\max}$, ASC și $C_{\min}$ ale amprenavirului au fost nemodificate. Nu sunt recomandate doze mari (> 200 mg/zi) de ketoconazol sau itraconazol când se administrează concomitent cu asocierea Agenerase cu ritonavir.

Alte interacțiuni posibile

Alte medicamente, enumerate mai jos, incluzând exemple de substraturi, inhibitori sau inductori ai

CYP3A4, pot duce la interacțiuni în cazul administrării concomitente cu Agenerase. Nu se cunoaște și nu a fost investigată semnificația clinică a acestor posibile interacțiuni. De aceea, în cazul administrării concomitente cu Agenerase, pacienții trebuie monitorizați pentru reacții toxice asociate cu aceste medicamente.

Antiacide: pe baza datelor referitoare la alți inhibitori de protează, este recomandabil să nu se administreze antiacide în același timp cu Agenerase, deoarece poate fi afectată absorbția acestuia. Se recomandă ca antiacidele și Agenerase să se administreze la interval de cel puțin o oră.

Substanțe active anticonvulsivante: administrarea concomitentă de substanțe active anticonvulsivante cunoscute ca inductoare enzimatică (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină) împreună cu amprenavir poate conduce la o scădere a concentrațiilor plasmatice ale amprenavir. Aceste asocieri trebuie utilizate cu precauție și este recomandată monitorizarea concentrațiilor terapeutice (vezi pct. 4.4).

Blocante de canale de calciu: amprenavirul poate determina creșterea concentrațiilor serice ale blocantelor canalelor de calciu cum ar fi amlodipina, diltiazemul, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nifedipina și verapamilul, ceea ce poate conduce la o acțiune și o toxicitate mai mare a acestor medicamente.

Medicamente pentru disfuncția erectilă: pe baza datelor cunoscute pentru alți inhibitori de protează, este necesară precauție la prescrierea inhibitorilor de PDE5 (de exemplu sildenafil și vardenafil) la pacienții care primesc Agenerase. Administrarea concomitentă cu Agenerase poate crește marcat concentrațiile plasmatice ale inhibitorului de PDE5 și numărul reacțiilor adverse asociate, inclusiv hipotensiune arterială, tulburări vizuale și priapism (vezi pct. 4.4).

Fluticazonă propionat (interacțiuni cu ritonavirul): într-un studiu clinic în care s-a administrat ritonavir capsule de 100 mg de două ori pe zi împreună cu 50 µg de fluticazonă propionat intranasal (de 4 ori pe zi) timp de 7 zile la subiecți sănătoși, concentrațiile plasmatice ale fluticazon propionat au crescut semnificativ, în vreme ce concentrațiile cortizolului endogen au scăzut cu aproximativ 86% (interval de încredere de 90%: 82-89%). Pot fi așteptate efecte de intensitate mai mare în cazul inhalării de fluticazonă propionat. A fost raportată apariția de efecte corticosteroide sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresia corticosuprarenalei, la pacienții care au primit ritonavir și fluticazonă propionat cu administrare intranasală sau inhalatorie; această situație poate să apară de asemenea și în cazul altor corticosteroizi metabolizați de către P450 3A, ca de exemplu budesonida. Prin urmare, administrarea concomitentă de Agenerase cu ritonavir și a acestor glucocorticoizi nu este recomandată decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul de apariție a efectelor corticosteroide sistemice (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare o reducere a dozei de glucocorticoizi cu monitorizarea atentă a efectelor locale și sistemice sau o trecere la un glucocorticoid care nu reprezintă un substrat al CYP3A4 (de exemplu beclometazona). În plus, în cazul opririi administrării de glucocorticoizi, este posibil ca reducerea progresivă a dozelor să necesite o perioadă mai lungă de timp. Până în prezent nu sunt cunoscute efectele expunerii sistemice mari la fluticazonă asupra concentrațiilor plasmatice ale ritonavir.

Inhibitorii de HMG-CoA reductază: este de așteptat ca inhibitorii de HMG-CoA reductază, cum ar fi lovastatina și simvastatina, a căror metabolizare depinde într-o mare măsură de CYP3A4, să aibă concentrații plasmatice mult crescute în cazul administrării concomitente cu Agenerase. Deoarece concentrațiile crescute de inhibitori de HMG-CoA reductază pot determina apariția miopatiei, inclusiv rabdomiolizei, asocierea acestor medicamente cu Agenerase nu este recomandată. Metabolizarea atorvastatinei depinde în mai mică măsură de CYP3A4. În cazul utilizării împreună cu Agenerase, trebuie administrată doza cea mai mică posibil de atorvastatină. Metabolizarea pravastatinei și fluvastatinei nu depinde de CYP3A4 și de aceea nu sunt de așteptat interacțiuni cu inhibitorii de protează. Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă utilizarea de pravastatină sau fluvastatină.

Imunosupresoare: se recomandă monitorizarea frecventă a concentrațiilor terapeutice de imunosupresoare până la atingerea concentrațiilor plasmatice stabile, deoarece concentrațiile de ciclosporină, rapamicină și tacrolimus pot fi crescute în cazul administrării concomitente cu

amprenavir (vezi pct. 4.4).

Midazolam: midazolamul este metabolizat în proporție mare prin intermediul CYP3A4. Administrarea concomitentă cu Agenerase asociat sau nu cu ritonavir poate provoca o creștere mare a concentrației acestei benzodiazepine. Nu s-a desfășurat niciun studiu de interacțiune medicamentoasă privind administrarea concomitentă de Agenerase cu benzodiazepinele. Pe baza datelor pentru alți inhibitori CYP3A4, concentrațiile plasmatice ale midazolamului se așteaptă să fie semnificativ mai mari când midazolamul este administrat pe cale orală. De aceea Agenerase nu trebuie să fie administrat concomitent cu midazolam administrat pe cale orală (vezi pct. 4.3), pe de altă parte administrarea concomitentă de Agenerase și midazolam administrat pe cale parenterală trebuie făcută cu precauție. Datele obținute în cazul utilizării concomitente a midazolamului administrat pe cale parenterală cu alți inhibitori de protează sugerează o posibilă creștere de 3-4 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului. Dacă Agenerase asociat sau nu cu ritonavir este administrat concomitent cu midazolam administrat pe cale parenterală, această administrare ar trebui făcută într-o unitate de terapie intensivă (UTI) sau o unitate similară care asigură o atentă monitorizare clinică și o abordare medicală adecvată în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozelor de midazolam, în special dacă se administrează mai mult de o singură doză de midazolam.

Metadona și derivații opioizi: administrarea concomitentă de metadonă și amprenavir duce la o scădere a C_{max} și a ASC ale enantiomerului activ de metadonă (enantiomer R) cu 25% și, respectiv, 13%, în vreme ce C_{max} , ASC și C_{min} ale enantiomerului inactiv de metadonă (enantiomer S) au scăzut cu 48%, 40% și, respectiv, 23%. În cazul administrării concomitente de metadonă și amprenavir, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția sindromului de sevraj la opiacee, mai ales dacă se administrează și ritonavir în doze mici.

Comparativ cu un lot de control istoric nepereche, administrarea concomitentă de metadonă și amprenavir a condus la o scădere cu 30%, 27% și 25% a ASC, C_{max} și, respectiv, C_{min} serice ale amprenavir. Nu pot fi făcute în prezent recomandări referitoare la ajustarea dozei de amprenavir în cazul administrării simultane cu metadonă, din cauza inerentei încrederi scăzute în datele de la lotul de control istoric nepereche.

Anticoagulante orale: se recomandă o monitorizare mai frecventă a INR-ului (International Normalised Ratio) în cazul administrării de Agenerase împreună cu warfarină sau alte anticoagulante orale, din cauza unei posibile scăderi sau creșteri a efectului lor antitrombotic (vezi pct. 4.4).

Steroizi: estrogenii și progestativele pot interacționa cu amprenavirul. Totuși, informațiile disponibile în prezent nu sunt suficiente pentru a stabili natura acestei interacțiuni. Administrarea concomitentă a 0,035 mg de etinilestradiol și 1,0 mg de noretindron a dus la o scădere a ASC și C_{min} ale amprenavir cu 22% și, respectiv, 20%, C_{max} rămânând nemodificată. C_{min} a etinilestradiol a crescut cu 32%, iar ASC și C_{min} ale noretindron au crescut cu 18% și, respectiv, 45%. Sunt recomandate metode de contracepție alternative pentru femeile aflate la vârstă fertilă. În cazul administrării concomitente de ritonavir, nu poate fi anticipat efectul asupra concentrațiilor de contraceptive hormonale și, de aceea, sunt recomandate metode de contracepție alternative.

Antidepresive triciclice: monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse ale antidepresivelor triciclice este recomandată în cazul în care acestea (de exemplu desipramina și nortriptilina) sunt administrate concomitent cu Agenerase (vezi pct. 4.4).

Paroxetină: concentrațiile plasmatice ale paroxetinei pot fi semnificativ reduse în cazul administrării concomitente cu amprenavir și ritonavir. Mecanismul acestei interacțiuni rămâne necunoscut. Pe baza comparațiilor cu datele anterioare, parametrii farmacocinetici ai amprenavirului nu au fost modificați de către paroxetină. De aceea, dacă paroxetina este administrată concomitent cu Agenerase și ritonavir abordarea recomandată este o stabilire treptată a dozei, pe baza unei evaluări clinice a răspunsului antidepresiv. În plus, pacienții cu doză stabilită de paroxetină care încep tratamentul cu Agenerase și ritonavir, trebuie monitorizați pentru răspunsul antidepresiv.

Alte substanțe: concentrațiile plasmatice ale altor substanțe pot fi crescute de către amprenavir. Acestea includ substanțe precum: clozapina, cimetidina, dapsona și loratadina. Unele substanțe (de exemplu lidocaina (pe cale sistemică) și halofantrina) administrate împreună cu Agenerase pot determina apariția de reacții adverse grave. Nu se recomandă utilizarea lor concomitentă (pct. 4.4).

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina: Nu există date adecvate privind utilizarea amprenavir la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Acest medicament trebuie folosit în timpul sarcinii doar după o atentă evaluare a beneficiilor potențiale față de riscul potențial pentru făt.

Alăptarea: în laptele femelelor de șobolan s-au identificat compuși având legătură cu amprenavirul, dar nu se cunoaște dacă amprenavirul este excretat în laptele uman. Un studiu privind reproducerea la femele gestante de șobolan, cu administrare începând din momentul nidației și continuând până la finalul perioadei de alăptare, a evidențiat reducerea ritmului de creștere a greutatei la descendenți în timpul perioadei de alăptare. Expunerea sistemică a femelelor la care s-au evidențiat aceste efecte, a fost similară expunerii la om după administrarea dozelor recomandate. Dezvoltarea ulterioară a descendenților, incluzând fertilitatea și funcția de reproducere, nu a fost influențată de administrarea de amprenavir la mamă.

De aceea, se recomandă ca mamele tratate cu Agenerase să nu își alăpteze copiii. În plus, se recomandă ca femeile cu infecție HIV să nu își alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Siguranța Agenerase a fost studiată la adulți și la copii cu vârste ≥ 4 ani, în studii clinice controlate, în asociere cu diferiți alți agenți antiretrovirali. Evenimentele adverse despre care se consideră că se asociază cu administrarea de Agenerase sunt reprezentate de simptomele gastro-intestinale, erupțiile și paresteziile orale/periorale. Majoritatea reacțiilor adverse asociate cu terapia cu Agenerase au avut o intensitate ușoară-moderată, debut precoce și rareori au impus oprirea tratamentului. Pentru multe dintre aceste reacții, nu este clar dacă sunt legate de administrarea de Agenerase, de tratamentele concomitente utilizate în management-ul infecției HIV sau de evoluția infecției HIV.

Profilul de siguranță la copii a fost similar cu cel observat la adulți.

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos, în funcție de clasificarea MedDRA pe sisteme, aparate și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență utilizate sunt:

Foarte frecvente	≥ 1 din 10
Frecvente	≥ 1 din 100 și < 1 din 10
Mai puțin frecvente	≥ 1 din 1000 și < 1 din 100
Rare	≥ 1 din 10000 și < 1 din 1000

Categoriile de frecvență pentru evenimentele de mai jos se bazează pe datele obținute din studiile clinice și din perioada de după punerea pe piață.

Majoritatea evenimentelor adverse de mai jos provin din două studii clinice (PROAB3001, PROAB3006) la subiecți care nu au mai primit IP, la care s-a administrat Agenerase 1200 mg de două ori pe zi. Sunt incluse evenimentele (de grad 2-4) raportate de investigatorii studiului ca datorate medicației studiului și care au apărut la $>1\%$ dintre pacienți, precum

și anomaliile de laborator de grad 3-4 apărute ca urmare a tratamentului. De menționat că incidența evenimentelor adverse observate în grupurile de comparație nu a fost luată în considerare.

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente: Hipercolesterolemie
Frecvente: Hipertrigliceridemie, creșteri ale amilazelor, redistribuție anormală a țesutului adipos, anorexie
Mai puțin frecvente: Hiperglicemie

Hipertrigliceridemia, creșterile amilazelor și hiperglicemia (de grad 3-4) au fost raportate în principal la pacienți cu valori anormale la momentul inițial.

Creșterile colesterolemiei au avut o severitate de gradul 3-4.

Terapia antiretrovirală combinată a fost asociată cu redistribuția țesutului adipos (lipodistrofie) la pacienții cu HIV, inclusiv dispariția țesutului adipos subcutanat periferic și facial, creșterea adipozității intraabdominale și faciale, hipertrofia mamară și acumularea de țesut adipos la nivel cervical posterior (ceafă de bizon).

Redistribuția țesutului adipos a fost rară în studiul PROAB3001 cu amprenavir. Doar un caz (ceafă de bizon) a fost raportat la 113 (< 1 %) subiecți care nu mai primiseră anterior tratament antiretroviral, tratați cu amprenavir în asociere cu lamivudină/zidovudină pentru o perioadă medie de 36 de săptămâni. În studiul PROAB3006, au fost raportate șapte cazuri (3 %) la 245 de subiecți care mai primiseră anterior INRT, tratați cu amprenavir și la 27 (11 %) din 241 de subiecți tratați cu indinavir, în asociere cu diferiți INRT, pentru o perioadă medie de 56 săptămâni ($p < 0,001$).

Terapia antiretrovirală combinată a fost asociată cu anomalii metabolice cum ar fi hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, rezistența la insulină, hiperglicemia și creșterea concentrației de acid lactic (vezi pct. 4.4).

Tulburări psihice

Frecvente: Tulburări ale stării afective, tulburări depresive

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee
Frecvente: Parestezii orale/periorale, tremor, tulburări ale somnului

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: Diaree, greață, flatulență, vărsături
Frecvente: Dureri abdominale, disconfort abdominal, dispepsie, scaune moi

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: Creșteri ale concentrației plasmatice a transaminazelor
Mai puțin frecvente: Hiperbilirubinemie

Creșteri ale transaminazelor și hiperbilirubinemie (de grad 3-4) au fost raportate în principal la pacienții cu valori inițiale anormale. Aproape toți subiecții cu valori anormale la testele funcționale hepatice aveau infecție cu virusul hepatitic B sau C.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: Eruptie

Mai puțin frecvente: Edem angioneurotic
Rare: Sindrom Stevens Johnson

Erupțiile cutanate au fost în general ușoare-moderate, eritematoase sau maculopapulare, însoțite sau nu de prurit, apărând în timpul celei de-a doua săptămâni de terapie, și au dispărut spontan în două săptămâni, fără a necesita întreruperea tratamentului cu amprenavir. O incidență mai mare a erupțiilor a fost raportată la pacienții tratați cu amprenavir în combinație cu efavirenz. Au apărut de asemenea reacții cutanate grave sau care pun viața în pericol la pacienții tratați cu amprenavir (vezi pct. 4.4).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

La administrarea inhibitorilor de protează, în special în asociere cu analogi nucleozidici, au fost raportate creșteri ale CPK, mialgii, miozită și, rar, rabdomioliză.

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia combinată antiretrovirală (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Fatigabilitate

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (CART), pot să apară reacții inflamatorii la infecții oportuniste asimptomatice sau reziduale (vezi pct. 4.4).

La pacienții care au mai primit IP, tratați cu Agenerase capsule 600 mg de două ori pe zi și doze mici de ritonavir, 100 mg de două ori pe zi, natura și frecvența reacțiilor adverse (de grad 2-4) și a anomaliilor de laborator de grad 3/4 au fost similare celor observate în cazul administrării de Agenerase singur, cu excepția hipertrigliceridemiei și concentrațiilor plasmatice crescute de CPK care au fost foarte frecvente la pacienții tratați cu Agenerase și doze mici de ritonavir.

4.9 Supradozaj

Există puține raportări de supradozaj cu Agenerase. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru apariția simptomelor de toxicitate (vezi pct. 4.8), și, în funcție de caz, trebuie să se asigure tratament suportiv standard. Deoarece amprenavirul se leagă în mare parte de proteinele plasmatice, este puțin probabil ca dializa să fie utilă în reducerea concentrațiilor plasmatice ale amprenavir.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitor de protează; codul ATC: JO5A E05

Mecanism de acțiune

Amprenavir este un inhibitor competitiv al proteazei HIV-1. Amprenavirul se fixează la situsul activ al proteazei HIV-1 și astfel previne dezvoltarea precursorilor poliproteinelor gag și gag-pol, ducând la formarea de particule virale neinfecțioase imature. Activitatea antivirală a fosamprenavirului observată *in vitro* se datorează prezenței unor urme de amprenavir.

Activitatea antivirală *in vitro*

Activitatea antivirală a amprenavirului *in vitro* a fost evaluată împotriva HIV-1 IIIB pe linii celulare limfoblastice (MT-4, CEM-CCRF, H9) cu infecție atât acută cât și cronică și pe limfocitele din

sângele periferic. Concentrația inhibitorie 50% (CI₅₀) a amprenavirului a fost cuprinsă între 0,012 și 0,08 μM în celulele cu infecție acută și a fost de 0,41 μM în cele cu infecție cronică (1 μM = 0,50 μg/ml). Nu a fost stabilită legătura dintre activitatea *in vitro* a amprenavirului împotriva HIV-1 și inhibarea replicării HIV-1 la om.

Rezistența

In vitro

În timpul experimentelor de treceri seriate *in vitro* au fost selectate tulpini de HIV-1 cu sensibilitate scăzută la amprenavir. Reducerea sensibilității virusului la amprenavir a fost asociată cu apariția mutațiilor I50V sau I84V sau V32I+I47V sau I54M.

In vivo

a) Pacienți cărora nu li s-a administrat anterior IP sau TAR
(Notă: Agenerase nu este aprobat la pacienți cărora nu li s-a administrat anterior IP sau TAR)

În dezvoltarea programelor de administrare a amprenavir/fosamprenavir, cu și fără administrare concomitentă de ritonavir, au fost evaluate diferite regimuri terapeutice. În cadrul acestor regimuri, analiza probelor când terapia a eșuat din punct de vedere virusologic a definit patru căi principale de rezistență: V32I+ I47V, I50V, I54L/M și I84V. Mutații suplimentare observate care pot contribui la rezistență au fost: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V și I93L.

Când pacienții cărora nu li s-a administrat anterior TAR au fost tratați cu dozele aprobate curent de fosamprenavir/ritonavir, precum și în cazul altor regimuri cu IP potențatoare, cu ritonavir, mutațiile descrise au fost rareori observate. Șaisprezece din 434 pacienți netratați anterior cu TAR, cărora li s-a administrat fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi în ESS100732 au prezentat eșec terapeutic din punct de vedere virusologic până în săptămâna 48, pentru 14 genotipuri izolate. Trei din 14 tulpini izolate au prezentat mutații rezistente la proteaze. O mutație rezistentă a fost observată la fiecare 3 tulpini izolate: K20K/R, I54I/L, respectiv I93I/L.

Analiza genotipică a tulpinilor izolate de la 13 din 14 pacienți copii și adolescenți la care terapia a eșuat din punct de vedere virusologic, dintre 59 pacienți înrolați cărora nu li s-a administrat anterior IP, a demonstrat modele de rezistență similare cu cele observate la adulți.

b) Pacienți tratați anterior cu IP

Amprenavir

Următoarele mutații au apărut la pacienții la care terapia a eșuat din punct de vedere virusologic, în studiile la pacienți tratați anterior cu IP, PRO30017 (600 mg amprenavir / 100 mg ritonavir de două ori pe zi în sub-studiul A și B cu 80, respectiv 37 pacienți): 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 și I93L/M.

Fosamprenavir

Următoarele mutații au apărut la pacienții la care terapia a eșuat din punct de vedere virusologic timp de 96 de săptămâni, în studiile la pacienți tratați anterior cu IP, APV30003 și extensia sa, APV30005 (700 mg fosamprenavir / 100 mg ritonavir de două ori pe zi: n=107): L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V și L90M.

În studiile la pacienți copii și adolescenți, APV20003 și APV29005, 67 pacienți tratați anterior cu IP au fost tratați cu fosamprenavir / ritonavir și din 22 cazuri în care terapia a eșuat din punct de vedere virusologic, pentru care s-au izolat genotipuri, nouă pacienți au fost găsiți cu mutații proteazice

provocate de tratament. Profilele mutaționale au fost similare celor descrise la adulții tratați anterior cu IP și cu fosamprenavir / ritonavir.

Analizele bazate pe testarea rezistenței genotipice

Sistemele de interpretare ale genotipului pot fi folosite pentru estimarea activității amprenavir / ritonavir sau fosamprenavir / ritonavir la subiecții cu tulpini selectate rezistente la IP. Algoritmul ANRS AC-11 curent (Iulie 2006) pentru fosamprenavir / ritonavir definește rezistența ca prezența mutațiilor V32I+I47A/V sau I50V sau cel puțin a patru dintre mutațiile: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V și L90M și fiind asociată cu rezistența fenotipică crescută la fosamprenavir cu ritonavir, precum și cu probabilitatea redusă a răspunsului virusologic (rezistența). Concluziile referitoare la relevanța anumitor mutații sau modelelor de mutații fac subiectul modificării cu date suplimentare și se recomandă să fie consultate mereu sistemele de interpretare curente pentru analiza rezultatelor testului de rezistență.

Analizele bazate pe testarea rezistenței fenotipice

Sistemele de interpretare fenotipică validate clinic pot fi utilizate în asociere cu datele genotipice pentru estimarea activității amprenavir / ritonavir sau fosamprenavir / ritonavir la pacienții cu tulpini izolate rezistente la IP. Companiile de diagnostic pentru testarea rezistenței au dezvoltat fenotipuri clinice separate pentru FPV/RTV care pot fi utilizate pentru interpretarea rezultatelor testelor de rezistență.

Rezistența încrucișată

În timpul experimentelor de treceri seriate *in vitro* au fost selectate tulpini de HIV-1 cu sensibilitate scăzută la amprenavir. Reducerea sensibilității virusului la amprenavir a fost asociată cu apariția mutațiilor I50V sau I84V sau V32I+I47V sau I54M. Fiecare dintre aceste patru modele genetice asociate cu reducerea sensibilității la amprenavir produce rezistență încrucișată la ritonavir, dar sensibilitatea la indinavir, nelfinavir și saquinavir se păstrează, în general. În prezent, există date cu privire la rezistența încrucișată între amprenavir și alți inhibitori de protează pentru toate 4 căile rezistenței fosamprenavirului, fie singură sau în asociere cu alte mutații. Pe baza datelor de la douăzeci și cinci pacienți netratați anterior cu antiretrovirale, la care a eșuat tratamentul cu fosamprenavir (unul dintre ei prezentând rezistență inițială la lopinavir și saquinavir și altul la tipranavir) căile rezistenței asociate cu amprenavir produc rezistență încrucișată limitată la atazanavir/ritonavir (trei din 25 tulpini izolate), darunavir/ritonavir (patru din 25 tulpini izolate), indinavir/ritonavir (una din 25 tulpini izolate), lopinavir/ritonavir (trei din 24 tulpini izolate), saquinavir (trei din 24 tulpini izolate) și tipranavir/ritonavir (patru din 24 tulpini izolate). Dimpotrivă, amprenavir păstrează acțiunea împotriva unor tulpini selectate rezistente la alte IP și păstrarea acestei acțiuni ar depinde de numărul și tipul mutațiilor rezistente la proteaze prezente în tulpinile selectate.

Numărul de mutații cheie care conferă rezistență la IP crește marcat cu durata administrării unui tratament care conține un IP ineficace. Se recomandă oprirea precoce a tratamentelor ineficace pentru a limita acumularea de mutații multiple, care poate fi defavorabilă pentru un o terapie de salvare ulterioară.

Este improbabilă apariția rezistenței încrucișate între amprenavir și inhibitorii de revers transcriptază deoarece enzimele țintă sunt diferite.

Nu este recomandată utilizarea de Agenerase ca monoterapie, din cauza apariției rapide a rezistenței.

Experiența clinică:

Adulți tratați anterior cu inhibitori de protează (IP), Agenerase capsule amplificat cu ritonavir

Dovada eficacității Agenerase asociat cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi se bazează pe rezultatele studiului PRO30017, un studiu randomizat, deschis, în care adulților tratați anterior cu IP și eșec virologic (încărcătură virală ≥ 1000 multiplicări/ml) li s-a administrat fie Agenerase (600 mg de două

ori pe zi) în asociere cu ritonavir (100 mg de două ori pe zi) și inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT), fie o terapie standard cu IP, în general, amplificat cu ritonavir în doză mică.

O sută șaiszeci și trei (163) de pacienți cu virus sensibil la Agenerase, tratați cu cel puțin un alt IP și cu cel puțin un INRT au fost incluși în substudiul A al studiului PRO30017. Analiza principală a evaluat non-inferioritatea APV/r comparativ cu grupul cu terapie standard cu IP, în ceea ce privește modificarea medie ajustată în funcție de timp față de valoarea inițială (AAUCMB) a încărcăturii virale plasmatice (ARN HIV-1) la săptămâna 16, utilizând o limită de non-inferioritate de 0,4 log₁₀ multiplicări/ml.

Rezultate la săptămâna 16

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	Terapie standard cu IP (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV(20%)	Diferența între tratamente
<i>Caracteristici inițiale</i>			
Valoare mediană a ARN HIV-1 (log ₁₀ multiplicări/ml) (interval)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Valoare mediană CD4 (celule/ml) (interval)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Număr de IP administrați anterior [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Număr median de mutații principale ale IP ¹	1,0 (interval 0-2)	1,0 (interval 0-2)	
Număr de INRT administrați anterior [n (%)]			
≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Rezultate^a</i>			
Valoare medie plasmatică a ARN HIV-1 AAUCMB (log ₁₀ multiplicări/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (–0,250; 0,335) ^c
Valoare plasmatică a ARN HIV-1 sub 400 multiplicări/ml (%)	66	70	6 (–21, 9) ^c

^a Populația expusă la tratament (în intenție de tratament): Analiză observată

^b Diferența medie stratificată

^c Interval de încredere 95%

¹ Mutațiile principale au fost definite conform IAS USA (International AIDS Society USA) la momentul analizei inițiale, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Copii intens tratați anterior, Agenerase neamplificat cu ritonavir

Dovada eficacității Agenerase neamplificat se bazează pe rezultatele a două studii clinice necontrolate, la care au participat 288 de copii cu infecție cu HIV, cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani, dintre care 152 fuseseră tratați anterior cu IP. Studiile au evaluat Agenerase soluție orală și capsule, în doze de 15 mg/kg de trei ori pe zi, 20 mg/kg de trei ori pe zi, 20 mg/kg de două ori pe zi și 22,5 mg/kg de două ori pe zi, dar majoritatea subiecților a fost tratați cu 20 mg/kg de două ori pe zi. Subiecții cu vârste mai mari sau egale cu 13 ani și greutate de cel puțin 50 kg au fost tratați cu 1200 mg Agenerase de două ori pe zi. Nu s-au administrat simultan doze mici de ritonavir și majoritatea subiecților cărora li se

administraseră anterior IP au fost expuși anterior la cel puțin unul (78 %) sau doi (42 %) dintre INRT administrați concomitent cu Agenerase. La săptămâna 48, aproximativ 25% din subiecții înrolați au avut ARN HIV-1 plasmatic < 10000 multiplicări/ml și 9 % < 400 multiplicări/ml, cu o modificare mediană față de valoarea inițială a limfocitelor CD4+ de 26 celule/mm³ (n=74).

Pe baza acestor date, trebuie evaluat cu atenție beneficiul așteptat al administrării de Agenerase neamplificat în cazul optimizării terapiei la copii care au fost tratați anterior cu IP.

Nu există date privind eficacitatea Agenerase amplificat la copii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție: după administrarea pe cale orală, amprenavirul are o absorbție bună și rapidă. Nu se cunoaște biodisponibilitatea absolută datorită lipsei unei forme farmaceutice cu administrare intravenoasă la om. Aproximativ 90 % dintr-o doză de amprenavir radiomarcant administrată pe cale orală s-a regăsit în materiile fecale și urină, în principal sub formă de metaboliți ai amprenavirului. După administrarea pe cale orală, intervalul mediu de timp (t_{max}) până la atingerea concentrației serice maxime de amprenavir este de 1-2 ore în cazul capsulelor și de 0,5-1 oră pentru soluția orală. Un al doilea vârf apare după 10-12 ore și se poate datora fie absorbției întârziate fie recirculării enterohepatice.

La dozele terapeutice (1200 mg de două ori pe zi), media concentrației plasmatice maxime la starea de echilibru ($C_{max,se}$) pentru capsulele de amprenavir este de 5,36 μg/ml (0,92-9,81), iar concentrația plasmatică minimă la starea de echilibru ($C_{min,se}$) este de 0,28 μg/ml (0,12-0,51). ASC medie pentru un interval dintre doze de 12 ore este de 18,46 μg.h/ml (3,02-32,95). Capsulele de 50 mg și 150 mg s-au dovedit bioechivalente. La doze echivalente, biodisponibilitatea soluției orale este mai mică decât cea a capsulelor, cu ASC și C_{max} cu aproximativ 14% și respectiv 19% mai mici (vezi pct. 4.2).

ASC și C_{min} ale amprenavirului au fost mărite cu 64% și respectiv 508% iar C_{max} redusă cu 30% în cazul administrării de ritonavir (100 mg de două ori pe zi) împreună cu amprenavir (600 mg de două ori pe zi) comparativ cu valorile obținute la administrarea a 1200 mg de amprenavir două ori pe zi.

Deși administrarea de amprenavir împreună cu alimente a dus la o scădere cu 25% a ASC, nu a avut nici un efect asupra concentrației plasmatice de amprenavir la 12 ore după administrarea dozei (C_{12}). Deci, deși alimentele influențează gradul și rata absorbției, concentrația plasmatică minimă la stare de echilibru ($C_{min,se}$) nu a fost afectată de administrarea împreună cu alimentele.

Distribuție: volumul aparent de distribuție este de aproximativ 430 litri (6 l/kg la o greutate de 70 kg), sugerând un volum larg de distribuție, cu pătrunderea liberă a amprenavirului în țesuturile din afara circulației sistemice. Concentrația de amprenavir de la nivelul lichidului cefalorahidian este mai mică de 1 % din concentrația plasmatică.

În studii *in vitro*, legarea de proteinele plasmatice a amprenavirului a fost de aproximativ 90 %. Amprenavirul se leagă în principal de alfa-1-acid glicoproteină (AAG), dar și de albumină. S-a demonstrat că concentrațiile de AAG scad în timpul terapiei antiretrovirale. Această modificare duce la scăderea concentrației plasmatice a substanței active totale, dar cantitatea de amprenavir liber, care reprezintă forma activă, rămâne probabil nemodificată. În vreme ce concentrațiile absolute ale substanței libere rămân constante, procentul de substanță activă liberă variază în funcție de oscilațiile concentrațiilor totale ale substanței active la starea de echilibru de la $C_{max,se}$ la $C_{min,se}$ pe parcursul intervalului dintre doze. Acest lucru duce la variații ale volumului aparent de distribuție al substanței active totale, volumul de distribuție al substanței active libere rămânând nemodificat.

În general, nu au fost observate interacțiuni semnificative clinic legate de deplasarea de pe proteinele AAG de către medicamente care se leagă în principal de acestea. De aceea, apariția de interacțiuni cu amprenavirul prin deplasarea de pe proteinele plasmatice este foarte puțin probabilă.

Metabolizare: amprenavirul este metabolizat în principal la nivel hepatic, mai puțin de 3 % fiind eliminat nemodificat în urină. Principala cale de metabolizare o constituie enzima CYP3A4 a citocromului P450. Amprenavirul reprezintă substrat al CYP3A4 și inhibă CYP3A4. Din această cauză, medicamentele care sunt inductori, inhibitori sau substraturi ale CYP3A4 trebuie utilizate cu precauție în cazul administrării simultane cu Agenerase (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

Eliminare: timpul de înjumătățire plasmatică al amprenavirului este între 7,1 și 10,6 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică al amprenavirului crește atunci când capsulele de Agenerase sunt administrate împreună cu ritonavir. După administrarea pe cale orală de doze multiple de amprenavir (1200 mg de două ori pe zi), nu există acumulare de substanță activă semnificativă clinic. Calea principală de eliminare a amprenavirului este prin metabolizare hepatică, mai puțin de 3 % fiind eliminat nemodificat în urină. Metaboliții și amprenavirul nemodificat din urină și din materiile fecale reprezintă aproximativ 14 %, respectiv, 75% din doza de amprenavir administrată.

Grupuri speciale de pacienți:

Copii: farmacocinetica amprenavirului la copii (cu vârsta ≥ 4 ani) este similară cu cea de la adulți. Administrarea de doze de 20 mg/kg de două ori pe zi și 15 mg/kg de trei ori pe zi de Agenerase capsule a dus la o expunere zilnică la amprenavir similară cu cea de la adulții care au primit 1200 mg de două ori pe zi. Amprenavir soluție orală are o biodisponibilitate cu 14 % mai mică față de Agenerase capsule; de aceea, dozele de Agenerase capsule nu sunt proporționale cu dozele de Agenerase soluție orală exprimate în mg.

Vârstnici: farmacocinetica amprenavirului nu a fost studiată la pacienți cu vârsta peste 65 de ani.

Insuficiență renală: pacienții cu insuficiență renală nu au fost studiați în mod special. Mai puțin de 3% din doza terapeutică de amprenavir se elimină nemodificată în urină. Influența insuficienței renale asupra eliminării amprenavir trebuie să fie minimă, și, de aceea, nu este considerată necesară nici o ajustare a dozei inițiale. Clearance-ul renal al ritonavirului este, de asemenea, neglijabil; prin urmare impactul insuficienței renale asupra eliminării amprenavir și ritonavir trebuie să fie minim.

Insuficiență hepatică: farmacocinetica amprenavirului este semnificativ alterată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată-severă. ASC a fost de aproape trei ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și de patru ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică severă. De asemenea clearance-ul a fost scăzut corespunzător cu creșterile ASC. Deci, la acești pacienți dozele trebuie reduse (vezi pct. 4.2). Aceste doze vor permite obținerea de concentrații plasmatice de amprenavir comparabile cu cele obținute la subiecți sănătoși care primesc 1200 mg de două ori pe zi, fără administrare concomitentă de ritonavir.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii pe termen lung de carcinogenitate cu amprenavir la șoareci și șobolani, s-a înregistrat apariția de adenoame hepatocelulare benigne la masculi, la nivele de expunere echivalente cu de 2 ori (în cazul șoarecilor) sau de 3,8 ori (în cazul șobolanilor) mai mari decât cele obținute la om la administrarea de 1200 mg de două ori pe zi de amprenavir singur. La șoarecii masculi s-a observat apariția de focare de alterări hepatocelulare la doze de cel puțin două ori mai mari decât cele de la om în cazul expunerii terapeutice.

În toate loturile de șoareci masculi cu tratament cu amprenavir a fost observată o incidență mai mare a carcinomului hepatocelular. Totuși această creștere nu a diferit la teste adecvate semnificativ statistic față de lotul de control de șoareci masculi. Mecanismul responsabil de apariția adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare observate în aceste studii nu a fost elucidat, iar importanța acestor efecte la om este incertă. Totuși, există puține dovezi din datele referitoare la expunerea la om, atât din studiile clinice cât și în urma utilizării după punerea pe piață, care să sugereze că aceste efecte sunt semnificative clinic

Amprenavirul nu a fost mutagen sau genotoxic într-o serie de teste de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo*, incluzând mutația inversă bacteriană (testul Ames), testul pe limfomul de șoarece, micronuclei la șobolan și aberații cromozomiale ale limfocitelor periferice umane.

În studii de toxicologie la animale adulte, majoritatea rezultatelor semnificative clinic au fost legate de tulburări la nivel hepatic și la nivel gastro-intestinal. Toxicitatea hepatică a constat în creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice, a greutății ficatului și date de microscopie inclusiv necroză hepatocelulară. Această toxicitate hepatică poate fi monitorizată și detectată în clinică prin determinarea AST, ALT și a fosfatazei alcaline. Totuși, nu s-a observat toxicitate hepatică semnificativă la pacienții tratați în cadrul studiilor clinice, nici în timpul administrării de Agenerase și nici după întreruperea administrării acestuia.

Amprenavirul nu a afectat fertilitatea.

În studiile la animale, nu s-a pus în evidență toxicitate locală sau potențial de sensibilizare, dar a fost identificată acțiunea iritativă la nivelul ochiului de iepure.

Studii de toxicitate la animale tinere, tratate de la vârsta de 4 zile, a dus la rate mari de mortalitate atât în lotul de control cât și în cel care a primit amprenavir. Aceste rezultate sugerează că animalele tinere nu au căi metabolice complet dezvoltate care să le permită să elimine amprenavirul sau unele componente critice ale produsului (de exemplu propilen glicol, PEG 400). Totuși, posibilitatea de apariție a reacției anafilactice prin expunere la PEG 400 nu a putut fi exclusă. Nu au fost încă stabilite, în studii clinice, siguranța și eficacitatea administrării de amprenavir la copii cu vârsta sub 4 ani.

La femele gestante de șoareci, iepuri și șobolani nu au existat efecte importante în ceea ce privește dezvoltarea embriofetală. Totuși, la expuneri sistemice plasmatice semnificativ mai mici (iepuri) sau nesemnificativ mai mari (șobolani) decât nivelele de expunere estimate la om în urma administrării de doze terapeutice, au fost observate unele modificări minore, inclusiv alungirea timusului și modificări scheletice minore, indicând întârzierea dezvoltării. La iepuri și la șobolani a fost evidențiată o creștere a greutății placentei, dependentă de doză, care poate indica efecte în ceea ce privește funcțiile placentei. De aceea, se recomandă ca femeile de vârstă fertilă care primesc Agenerase să utilizeze mijloace contraceptive eficiente (de exemplu metode de barieră).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Învelișul capsulei:

gelatină,
glicerol,
d-sorbitol (E420) și soluție de sorbitani,
dioxid de titan,
cerneală roșie pentru inscripționare.

Conținutul capsulei:

d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinat (TPGS),
macrogol 400 (PEG 400),
propilenglicol.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se ține flaconul bine închis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane albe din polietilenă cu densitate mare (HDPE) conținând 480 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/148/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 octombrie 2000
Data ultimei reautorizări: 17 Noiembrie 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Agenerase 150 mg capsule moi.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține amprenavir 150 mg.

Excipienți:

Sorbitol (E420)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule moi.

Alungite, opace, de culoare alb-crem, inscripționate cu "GX CC2".

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Agenerase, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, este indicat în tratamentul pacienților, adulți și copii cu vârste mai mari de 4 ani, cu infecție HIV-1, care au primit anterior tratament cu inhibitori de protează (IP). Capsulele de Agenerase trebuie administrate în mod normal împreună cu doze mici de ritonavir, ca amplificator farmacocinetic al acțiunii amprenavirului (vezi pct. 4.2 și 4.5). Alegerea terapiei cu amprenavir trebuie să se bazeze pe testarea rezistenței virale individuale și pe tratamentele urmate anterior de pacienți (vezi pct. 5.1).

Beneficiile Agenerase amplificat cu ritonavir nu au fost demonstrate la pacienții care nu au primit anterior IP (vezi pct. 5.1)

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratarea infecției HIV.

Trebuie accentuată tuturor pacienților importanța respectării întregului regim recomandat de administrare a dozelor.

Agenerase se administrează pe cale orală și poate fi luat cu sau fără alimente.

Agenerase este disponibil de asemenea sub formă de soluție orală pentru utilizare în cazul copiilor sau al adulților care nu pot înghiți capsule. Amprenavirul are o biodisponibilitate mai mică cu 14% în soluția orală față de cel din capsule; de aceea, dozele de Agenerase capsule exprimate în mg nu sunt echivalente cu dozele de Agenerase soluție orală exprimate în mg (vezi pct. 5.2).

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani (cu greutate mai mare de 50 kg): doza recomandată de Agenerase capsule este de 600 mg de două ori pe zi împreună cu ritonavir, 100 de mg de două ori pe zi, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

Dacă Agenerase capsule este utilizat fără efectul amplificator al ritonavirului, trebuie administrate doze mai mari de Agenerase (1200 de mg de două ori pe zi).

Copii (cu vârsta între 4 și 12 ani) și pacienți cu greutate mai mică de 50 kg: doza recomandată de Agenerase capsule este de 20 mg/kg de două ori pe zi, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, fără a se depăși doza totală zilnică de 2400 mg (vezi pct. 5.1).

La copii nu au fost încă evaluate farmacocinetica, eficacitatea și siguranța administrării Agenerase în asociere cu doze mici de ritonavir sau alți inhibitori de protează. De aceea, astfel de asociere trebuie evitată la copii.

Copii cu vârsta sub 4 ani: nu este recomandată utilizarea de Agenerase la copiii cu vârsta sub 4 ani, ca urmare a lipsei datelor referitoare la siguranță și eficacitate (vezi pct. 5.2).

Vârstnici: nu au fost studiate farmacocinetica, eficacitatea și siguranța administrării amprenavir la pacienți cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală: nu se consideră necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică: principala cale de metabolizare a amprenavirului este cea hepatică. Agenerase capsule trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică. Pentru acest grup de pacienți nu au fost determinate siguranța și eficacitatea clinică. În cazul utilizării Agenerase capsule fără efectul amplificator al ritonavirului, la subiecții cu insuficiență hepatică, sunt disponibile date referitoare la farmacocinetică. Pe baza datelor de farmacocinetică, doza de Agenerase capsule trebuie scăzută la 450 mg de două ori pe zi la pacienții adulți cu insuficiență hepatică moderată și la 300 mg de două ori pe zi la pacienții adulți cu insuficiență hepatică severă. La copiii cu insuficiență hepatică nu poate fi făcută nici o recomandare cu privire la doză (vezi pct. 5.2).

Utilizarea de amprenavir în asociere cu ritonavir nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică. În ceea ce privește această asociere, nu poate fi făcută nici o recomandare referitoare la doză. Această asociere trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată și este contraindicată administrarea simultană la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Agenerase nu trebuie administrat împreună cu medicamente cu indice terapeutic mic care reprezintă substraturi pentru izoenzima 3A4 a citocromului P450 (CYP3A4). Administrarea simultană poate duce la inhibarea competitivă a metabolizării acestor medicamente și posibilitatea apariției unor evenimente adverse grave și/sau care pun viața în pericol cum ar fi aritmiile cardiace (de exemplu amiodaronă, bepridil, chinidină, terfenadină, astemizol, cisaprid, pimoizid), deprimarea respiratorie și /sau sedarea prelungită (de exemplu: triazolam și midazolam administrate pe cale orală (pentru precauții în cazul administrării pe cale parenterală a midazolamului vezi pct. 4.5)) sau vasospasmul ori ischemia periferică și ischemia altor țesuturi, inclusiv ischemia cerebrală sau miocardică (de exemplu derivații de ergot).

Este contraindicată administrarea de Agenerase în asociere cu ritonavir la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Administrarea concomitentă de rifampicină și Agenerase asociat cu doze mici de ritonavir este contraindicată (vezi pct. 4.5).

Asocierea Agenerase cu ritonavir nu trebuie administrată împreună cu medicamente cu indice terapeutic mic, a căror metabolizare depinde foarte mult de CYP2D6, de exemplu flecainida și propafenona (vezi pct. 4.5).

În timpul administrării de amprenavir nu trebuie utilizate preparate vegetale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) din cauza riscului de scădere a concentrațiilor plasmatice și de reducere a

efectelor clinice ale amprenavirului (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie avertizați că Agenerase, sau orice altă terapie antiretrovirală actuală nu vindecă infecția HIV și că pot să dezvolte în continuare infecții oportuniste și alte complicații ale infecției HIV. Nu s-a dovedit că terapiile antiretrovirale actuale, inclusiv Agenerase, ar preveni riscul transmiterii HIV prin contact sexual sau prin contaminare cu sângele. Trebuie luate în continuare măsurile de protecție corespunzătoare.

Ținând cont de datele farmacodinamice actuale, amprenavirul trebuie utilizat în asociere cu cel puțin alte două antiretrovirale. În cazul monoterapiei cu amprenavir, apar rapid tulpini virale rezistente (vezi pct. 5.1). Agenerase capsule trebuie administrat în mod normal în asociere cu doze mici de ritonavir și cu alte medicamente antiretrovirale (vezi pct. 4.2).

Boli hepatice: Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea amprenavirului la pacienți cu tulburări hepatice subiacente semnificative. Este contraindicată administrarea de Agenerase capsule la pacienții cu insuficiență hepatică severă, în cazul utilizării în asociere cu ritonavir (vezi pct. 4.3). Pacienții cu hepatită cronică B sau C și tratați cu terapie antiretrovirală combinată prezintă un risc crescut de evenimente adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul tratamentului antiviral concomitent împotriva hepatitei B sau C, vă rugăm să consultați de asemenea informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

Pacienții cu disfuncții hepatice preexistente, incluzând hepatita cronică activă, prezintă o frecvență crescută a tulburărilor funcției hepatice în timpul terapiei antiretrovirale combinate și trebuie monitorizați în conformitate cu recomandările din practica medicală standard. Dacă la acești pacienți există dovezi de agravare a bolii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Medicamente – interacțiuni

Nu este recomandată utilizarea concomitentă de Agenerase și ritonavir cu fluticazonă sau alți glucocorticoizi care sunt metabolizați de către CYP3A4, decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul apariției de efecte cortizonice sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresia corticosuprarenalei (vezi pct. 4.5).

Metabolizarea inhibitorilor de HMG-CoA reductază, lovastatina și simvastatina depinde foarte mult de CYP3A4, așadar nu este recomandată utilizarea concomitentă de Agenerase și simvastatină sau lovastatină din cauza riscului crescut de miopatie, inclusiv rabdomioliză. Este necesară, de asemenea, precauție în cazul utilizării concomitente de Agenerase și atorvastatină, care este metabolizată într-o mai mică măsură de către CYP3A4. În această situație, trebuie luată în considerare o doză mai mică de atorvastatină. Dacă este indicat un tratament cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă pravastatina sau fluvastatina (vezi pct. 4.5).

În cazul anumitor medicamente care pot determina reacții adverse grave sau care pun viața în pericol, cum ar fi carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina, antidepresivele triciclice și warfarina (monitorizarea INR – International Normalised Ratio) este disponibilă monitorizarea concentrațiilor; acest lucru ar trebui să reducă la minim riscul potențialelor probleme legate de siguranța administrării concomitente.

Nu este recomandată utilizarea de Agenerase concomitent cu halofantrina sau lidocaina (pe cale sistemică) (vezi pct. 4.5).

Anticonvulsivantele (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină) trebuie utilizate cu prudență. La pacienții care iau concomitent aceste medicamente, Agenerase poate fi mai puțin eficace ca urmare a scăderii concentrațiilor plasmatice ale amprenavir (vezi pct. 4.5).

Se recomandă monitorizarea concentrațiilor terapeutice în cazul medicamentelor imunosupresoare (ciclosporină, tacrolimus, rapamicină) în cazul administrării simultane cu Agenerase (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauție în cazul utilizării concomitente de Agenerase cu inhibitori de PDE5 (de exemplu sildenafil și vardenafil) (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauție în cazul utilizării concomitente de Agenerase cu delavirdină (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării împreună cu Agenerase, se recomandă reducerea cu cel puțin 50% a dozelor de rifabutină. Dacă împreună cu acestea se administrează și ritonavir, poate fi necesară o reducere și mai mare a dozelor (vezi pct. 4.5).

Datorită potențialului de interacțiuni metabolice cu amprenavirul, eficacitatea contraceptivelor hormonale poate fi modificată, dar nu există suficiente informații pentru a anticipa natura interacțiunilor. Din acest motiv, la femeile de vârstă fertilă sunt recomandate metode sigure alternative de contracepție (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de amprenavir și metadonă duce la o scădere a concentrațiilor de metadonă. De aceea, în cazul administrării concomitente de metadonă și amprenavir, pacienții trebuie monitorizați pentru sindromul de sevraj la opiacee, mai ales dacă se administrează și ritonavir în doze mici. În prezent nu pot fi făcute recomandări referitoare la ajustarea dozei de amprenavir în cazul administrării concomitente de amprenavir și metadonă.

Agenerase capsule conține vitamină E (109 UI/capsulă, capsulă de 150 mg) și, de aceea, nu se recomandă suplimentarea cu vitamină E.

Agenerase capsule conține de asemenea sorbitol (E240). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.

Datorită riscului potențial de toxicitate determinat de conținutul mare în propilenglicol al soluției orale, această formă farmaceutică este contraindicată la copii cu vârsta sub patru ani și trebuie utilizată cu precauție la anumite categorii de pacienți. Pentru informații complete legate de prescriere, trebuie să fie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Agenerase soluție orală.

Erupții / reacții cutanate

Majoritatea pacienților cu erupții ușoare sau moderate pot continua tratamentul cu Agenerase. Tratamentul adecvat cu antihistaminice (de exemplu cetirizină dihidroclorid) poate reduce pruritul și grăbi dispariția erupției. Administrarea Agenerase trebuie întreruptă definitiv în cazul în care erupția este însoțită de simptome sistemice sau de simptome alergice sau de afectare a mucoaselor (vezi pct. 4.8).

Hiperglicemie

La pacienții care au primit terapie antiretrovirală, inclusiv inhibitori de protează, au fost raportate cazuri noi de diabet zaharat, hiperglicemie sau exacerbară diabetului zaharat preexistent. În unele dintre aceste cazuri, hiperglicemia a fost severă, iar în anumite cazuri a fost de asemenea asociată cu cetoacidoză. Mulți dintre pacienți aveau și alte afecțiuni medicale, dintre care unele necesitau tratament cu medicamente a căror utilizare a fost asociată cu apariția diabetului zaharat sau a hiperglicemiei. Testarea glicemiei trebuie realizată înaintea inițierii terapiei cu Agenerase și la intervale regulate pe durata terapiei.

Lipodistrofie

Terapia antiretrovirală combinată a fost asociată cu redistribuția țesutului adipos (lipodistrofie) la pacienții cu HIV. Consecințele pe termen lung ale acestor evenimente nu sunt cunoscute în prezent. Mecanismul este incomplet cunoscut. S-a emis ipoteza existenței unei conexiuni între lipomatoză

viscerală și inhibitorii de protează și între lipoatrofie și inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază. Un risc crescut de lipodistrofie a fost asociat cu factori individuali cum ar fi vârsta înaintată, și cu factori legați de medicament cum ar fi durata lungă a tratamentului antiretroviral și tulburările metabolice asociate. Examinarea clinică trebuie să cuprindă evaluarea semnelor fizice de redistribuție a țesutului adipos.

Hiperlipidemii

Tratamentul cu amprenavir a provocat creșteri ale concentrațiilor trigliceridelor și colesterolului. Testarea trigliceridelor și a colesterolului trebuie realizată înaintea inițierii terapiei cu Agenerase și la intervale regulate pe durata terapiei, vezi pct. 4.8.

Tulburările lipidice trebuie tratate corespunzător.

Pacienții hemofilici

La pacienții cu hemofilie tip A și B tratați cu inhibitori de protează, a fost raportată creșterea frecvenței hemoragiilor, inclusiv hematoame cutanate și hemartroze spontane. La unii pacienți s-a administrat factor VIII suplimentar. La peste jumătate din cazurile raportate tratamentul cu inhibitori de protează a fost continuat sau a fost reintrodus în cazul în care a fost întrerupt. S-a evocat o legătură cauzală, deși mecanismul de acțiune nu este încă elucidat. De aceea, pacienții hemofilici trebuie atenționați în legătură cu posibilitatea creșterii frecvenței hemoragiilor.

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (CART), poate apare o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportuniști reziduali sau asimptomatici care să determine afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor preexistente. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea CART. Exemple semnificative sunt retinita cu citomegalovirus, infecțiile generalizate și/sau localizate cu micobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis carinii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratament, atunci când este necesar.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie combinată antiretrovirală (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgie, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii de interacțiune cu amprenavir ca singur inhibitor de protează. În cazul administrării concomitente de amprenavir și ritonavir, profilul de interacțiuni medicamentoase metabolice al ritonavirului poate fi predominant, deoarece ritonavirul este un inhibitor mai puternic al CYP3A4. Ritonavirul inhibă de asemenea CYP2D6 și induce CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 și glucuronozil transferaza. De aceea, trebuie consultate informațiile complete referitoare la prescriere pentru ritonavir înainte de inițierea terapiei cu Agenerase și ritonavir.

Amprenavirul și ritonavirul sunt metabolizați în principal la nivelul ficatului de către CYP3A4. De aceea, medicamentele care fie utilizează aceeași cale metabolică, fie influențează activitatea CYP3A4 pot modifica farmacocinetica amprenavirului. De asemenea, în mod similar, amprenavirul și ritonavirul pot modifica farmacocinetica altor medicamente care utilizează aceeași cale metabolică.

Asocieri contraindicate (vezi pct. 4.3)

Substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic mic

Agenerase nu trebuie administrat împreună cu medicamente care conțin substanțe active cu indice terapeutic mic care reprezintă substraturi ale citocromului P450 3A4 (CYP3A4). Administrarea concomitentă poate conduce la inhibarea competitivă a metabolizării acestor substanțe active, crescându-le astfel concentrația plasmatică și ducând la reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol ca de exemplu aritmii cardiace (de exemplu amiodaronă, astemizol, bepridil, cisaprid, pimizid, chinidină, terfenadină) sau ischemia ori vasospasmul periferic (de ex. ergotamină, dihidroergotamină) (vezi pct. 4.3).

Substraturi ale CYP2D6 cu indice terapeutic mic

Asocierea Agenerase cu ritonavir nu trebuie administrată concomitent cu medicamente care conțin substanțe active a căror metabolizare depinde foarte mult de CYP2D6 și ale căror concentrații plasmatică crescute sunt asociate cu reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol. Aceste substanțe active includ flecainida și propafenona (vezi pct. 4.3).

Rifampicina

Rifampicina este un inductor puternic CYP3A4 și s-a demonstrat că determină o scădere cu aproximativ 82% a ASC a amprenavirului, care poate duce la eșec terapeutic din punct de vedere virusologic și dezvoltarea rezistenței. În timpul încercărilor de a compensa expunerea scăzută prin creșterea dozei altor inhibitori de protează administrați cu ritonavir, a fost observată o frecvență mare a reacțiilor hepatice. Administrarea concomitentă de rifampicină și Agenerase asociat cu doze mici de ritonavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Concentrațiile serice de amprenavir pot fi reduse în cazul utilizării concomitente a preparatelor vegetale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*). Acest lucru se datorează inducerii de către sunătoare a enzimelor care metabolizează medicamentul. De aceea preparatele vegetale care conțin sunătoare nu trebuie asociate cu Agenerase. Dacă un pacient a luat deja sunătoare, verificați concentrațiile de amprenavir și, dacă este posibil, nivelul viral și opriți administrarea preparatelor care conțin sunătoare. La oprirea administrării de sunătoare pot crește concentrațiile de amprenavir. Poate fi necesară ajustarea dozei de amprenavir. Efectul inductor poate persista cel puțin 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu sunătoare (vezi pct. 4.3).

Alte asocieri

De menționat că următoarele date referitoare la interacțiuni au fost obținute la adulți.

Medicamente antiretrovirale

Inhibitori de protează (IP):

Indinavir: ASC, C_{min} și C_{max} ale indinavir au scăzut cu 38%, 27% și, respectiv, 22%, în cazul administrării simultane cu amprenavir. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor modificări. ASC, C_{min} și C_{max} ale amprenavirului au crescut cu 33%, 25% și, respectiv, 18%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente, în cazul administrării simultane de indinavir și amprenavir.

Saquinavir: ASC, C_{min} ale saquinavir au scăzut cu 19% și 48% și C_{max} a crescut cu 19%, în cazul administrării simultane cu amprenavir. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor modificări. ASC, C_{min} și C_{max} ale amprenavirului au scăzut cu 32%, 14% și, respectiv, 37%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente, în cazul administrării simultane de saquinavir și amprenavir.

Nelfinavir: ASC, C_{min} și C_{max} ale nelfinavir au crescut cu 15%, 14% și, respectiv, 12%, în cazul administrării simultane cu amprenavir. C_{max} a amprenavirului a scăzut cu 14%, în vreme ASC și C_{min} au crescut cu 9% și, respectiv, 189%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente, în cazul administrării simultane de nelfinavir și amprenavir (vezi de asemenea efavirenz mai jos).

Ritonavir: ASC și C_{min} ale amprenavir au crescut cu 65% și, respectiv, 508%, iar C_{max} a scăzut cu 30% în cazul administrării concomitente de ritonavir (100 mg de două ori pe zi) și amprenavir capsule (600 mg de două ori pe zi) comparativ cu valorile obținute după amprenavir capsule în doză de 1200 mg de două ori pe zi. În studiile clinice au fost utilizate dozele de amprenavir de 600 mg de două ori pe zi și de ritonavir de 100 mg de două ori pe zi; confirmând siguranța și eficacitatea acestui regim de administrare.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra): într-un studiu de farmacocinetică, deschis, cu administrare a medicației împreună cu alimente, ASC, C_{max} și C_{min} ale lopinavir au scăzut cu 38%, 28% și, respectiv, 52% în cazul administrării asociate de amprenavir (750 mg de două ori pe zi) și Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir de două ori pe zi). În cadrul aceluiași studiu, ASC, C_{max} și C_{min} ale amprenavir au crescut cu 72%, 12% și, respectiv, 483% comparativ cu valorile obținute după dozele standard de amprenavir (1200 mg de două ori pe zi).

Valorile C_{min} plasmatice de amprenavir obținute cu asocierea amprenavir (600 mg de două ori pe zi) Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir de două ori pe zi) sunt cu aproximativ 40-50% mai scăzute decât în cazul administrării asociate de amprenavir (600 mg de două ori pe zi) și ritonavir 100 mg de două ori pe zi. Suplimentarea cu ritonavir a unui regim combinat amprenavir plus Kaletra crește valorile C_{min} ale lopinavir, dar nu și valorile C_{min} ale amprenavir. Nu pot fi făcute recomandări în legătură cu dozele în cazul administrării concomitente de amprenavir și Kaletra, dar este recomandată monitorizarea atentă, deoarece nu se cunoaște siguranța și eficacitatea acestei asocieri.

- ***Inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT):***

Zidovudină: ASC și C_{max} ale zidovudinei au crescut cu 31% și, respectiv, 40% în cazul administrării simultane cu amprenavir. ASC și C_{max} ale amprenavir nu au fost modificate. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente în cazul administrării concomitente de zidovudină și amprenavir.

Lamivudină: ASC și C_{max} ale lamivudinei și, respectiv, ale amprenavir au fost nemodificate în cazul administrării concomitente a acestor două medicamente. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente în cazul administrării concomitente de lamivudină și amprenavir.

Abacavir: ASC, C_{min} și C_{max} ale abacavir au fost nemodificate în cazul administrării împreună cu amprenavir. ASC, C_{min} și C_{max} ale amprenavir au crescut cu 29%, 27% și, respectiv, 47%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente în cazul administrării concomitente de abacavir și amprenavir.

Didanozină: nu au fost efectuate studii de farmacocinetică cu Agenerase administrat concomitent cu didanozină, însă, din cauza componentei antiacid, se recomandă ca didanozina și Agenerase să se administreze la intervale de cel puțin o oră (vezi Antiacide mai jos).

- ***Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT):***

Efavirenz: S-a observat că, la adulți, efavirenzul scade C_{max} , ASC și $C_{min,se}$ ale amprenavir cu aproximativ 40%. În cazul administrării concomitente de amprenavir și ritonavir, efectul efavirenzului este compensat de efectul amplificator al ritonavirului. De aceea, dacă efavirenzul se administrează în asociere cu amprenavirul (600 mg de două ori pe zi) și ritonavirul (100 mg de două ori pe zi), nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

În plus, dacă efavirenzul se administrează în asociere cu amprenavirul și nelfinavirul, nu este necesară ajustarea dozelor pentru nici unul dintre medicamente.

Tratamentul cu efavirenz în asociere cu amprenavir și saquinavir nu este recomandat, deoarece ar fi scăzută expunerea la ambii inhibitori de protează.

Nu pot fi făcute recomandări legate de doză în cazul administrării concomitente de amprenavir și alt inhibitor de protează și efavirenz la copii. Astfel de combinații trebuie evitate la pacienții cu afectare hepatică.

Nevirapină: Efectul nevirapinei asupra altor inhibitori de protează și datele limitate disponibile sugerează faptul că nevirapina poate să scadă concentrațiile serice ale amprenavir.

Delavirdină: ASC, $C_{\max}$ și $C_{\min}$ ale delavirdinei au scăzut cu 61%, 47% și, respectiv, 88% în cazul administrării împreună cu amprenavir. ASC, $C_{\max}$ și $C_{\min}$ ale amprenavir au crescut cu 130%, 40% și, respectiv, 125%.

Nu pot fi făcute recomandări referitoare la doză în cazul administrării asociate de amprenavir și delavirdină. Dacă aceste medicamente sunt utilizate concomitent este recomandată precauție, deoarece delavirdina poate fi mai puțin eficace ca urmare a concentrațiilor plasmatice scăzute, posibil chiar sub nivelele terapeutice.

Nu pot fi făcute recomandări referitoare la doză în cazul administrării asociate de amprenavir cu doze mici de ritonavir și delavirdină. Dacă aceste medicamente sunt utilizate concomitent, este recomandată precauție și monitorizare atentă clinică și virusologică, deoarece este dificil de anticipat efectul asocierii amprenavirului cu ritonavir și cu delavirdina.

Antibiotice/antifungice

Rifabutină: administrarea asociată de amprenavir și rifabutină a condus la o creștere cu 193% a ASC a rifabutinei și la o creștere a evenimentelor adverse legate de rifabutină. Creșterea concentrației plasmatice a rifabutinei este posibil să fie rezultatul inhibării de către amprenavir a metabolizării CYP3A4 mediate a rifabutinei. În situațiile clinice în care este necesară administrarea concomitentă de rifabutină și Agenerase, este recomandată o reducere a dozelor de rifabutină cel puțin la jumătate, deși nu sunt disponibile date clinice. Dacă se administrează și ritonavir, poate să apară o creștere și mai mare a concentrației de rifabutină.

Claritromicină: ASC și $C_{\min}$ ale claritromicinei au fost nemodificate, iar $C_{\max}$ a scăzut cu 10%, în cazul administrării împreună cu amprenavir. ASC, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ ale amprenavir au crescut cu 18%, 39% și, respectiv, 15%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente în cazul administrării concomitente de claritromicină și amprenavir. Dacă se administrează și ritonavir, poate să apară o creștere a concentrației de claritromicină.

Eritromicină: nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu administrare concomitentă de Agenerase și eritromicină, însă, concentrațiile plasmatice ale ambelor medicamente pot fi crescute în timpul administrării concomitente a acestora.

Ketoconazol/ Itraconazol: ASC și $C_{\max}$ ale ketoconazol au crescut cu 44% și, respectiv, 19% în cazul administrării împreună numai cu amprenavir. ASC de amprenavir a crescut cu 31% și $C_{\max}$ a scăzut cu 16%. Se așteaptă o creștere similară a concentrațiilor de itraconazol ca pentru ketoconazol. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente în cazul administrării concomitente de ketoconazol sau itraconazol și amprenavir. Administrarea concomitentă a 700 mg fosamprenavir cu 100 mg ritonavir de două ori pe zi și 200 mg ketoconazol o dată pe zi a crescut $C_{\max}$ a ketoconazolului plasmatic cu 25% și ASC(0- τ) de 2,69 ori comparativ cu administrarea a 200 mg ketoconazol o dată pe zi fără administrarea concomitentă de fosamprenavir cu ritonavir. $C_{\max}$, ASC și $C_{\min}$ ale amprenavirului au fost nemodificate. Nu sunt recomandate doze mari (> 200 mg/zi) de ketoconazol sau itraconazol când se administrează concomitent cu asocierea Agenerase cu ritonavir.

Alte interacțiuni posibile

Alte medicamente, enumerate mai jos, incluzând exemple de substraturi, inhibitori sau inductori ai CYP3A4, pot duce la interacțiuni în cazul administrării concomitente cu Agenerase. Nu se cunoaște și

nu a fost investigată semnificația clinică a acestor posibile interacțiuni. De aceea, în cazul administrării concomitente cu Agenerase, pacienții trebuie monitorizați pentru reacții toxice asociate cu aceste medicamente.

Antiacide: pe baza datelor referitoare la alți inhibitori de protează, este recomandabil să nu se administreze antiacide în același timp cu Agenerase, deoarece poate fi afectată absorbția acestuia. Se recomandă ca antiacidele și Agenerase să se administreze la interval de cel puțin o oră.

Substanțe active anticonvulsivante: administrarea concomitentă de substanțe active anticonvulsivante cunoscute ca inductoare enzimice (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină) împreună cu amprenavir poate conduce la o scădere a concentrațiilor plasmatice ale amprenavir. Aceste asocieri trebuie utilizate cu precauție și este recomandată monitorizarea concentrațiilor terapeutice (vezi pct. 4.4).

Blocante de canale de calciu: amprenavirul poate determina creșterea concentrațiilor serice ale blocantelor canalelor de calciu cum ar fi amlodipina, diltiazemul, felodipina, isradipina, nifedipina, nimodipina, nifedipina și verapamilul, ceea ce poate conduce la o acțiune și o toxicitate mai mare a acestor medicamente.

Medicamente pentru disfuncția erectilă: pe baza datelor cunoscute pentru alți inhibitori de protează, este necesară precauție la prescrierea inhibitorilor de PDE5 (de exemplu sildenafil și vardenafil) la pacienții care primesc Agenerase. Administrarea concomitentă cu Agenerase poate crește marcat concentrațiile plasmatice ale inhibitorului de PDE5 și numărul reacțiilor adverse asociate, inclusiv hipotensiune arterială, tulburări vizuale și priapism (vezi pct. 4.4).

Fluticazonă propionat (interacțiuni cu ritonavirul): într-un studiu clinic în care s-a administrat ritonavir capsule de 100 mg de două ori pe zi împreună cu 50 µg de fluticazonă propionat intranasal (de 4 ori pe zi) timp de 7 zile la subiecți sănătoși, concentrațiile plasmatice ale fluticazon propionat au crescut semnificativ, în vreme ce concentrațiile cortizolului endogen au scăzut cu aproximativ 86% (interval de încredere de 90%: 82-89%). Pot fi așteptate efecte de intensitate mai mare în cazul inhalării de fluticazonă propionat. A fost raportată apariția de efecte corticosteroide sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresia corticosuprarenalei, la pacienții care au primit ritonavir și fluticazonă propionat cu administrare intranasală sau inhalatorie; această situație poate să apară de asemenea și în cazul altor corticosteroizi metabolizați de către P450 3A, ca de exemplu budesonida. Prin urmare, administrarea concomitentă de Agenerase cu ritonavir și a acestor glucocorticoizi nu este recomandată decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul de apariție a efectelor corticosteroide sistemice (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare o reducere a dozei de glucocorticoizi cu monitorizarea atentă a efectelor locale și sistemice sau o trecere la un glucocorticoid care nu reprezintă un substrat al CYP3A4 (de exemplu beclometazona). În plus, în cazul opririi administrării de glucocorticoizi, este posibil ca reducerea progresivă a dozelor să necesite o perioadă mai lungă de timp. Până în prezent nu sunt cunoscute efectele expunerii sistemice mari la fluticazonă asupra concentrațiilor plasmatice ale ritonavir.

Inhibitorii de HMG-CoA reductază: este de așteptat ca inhibitorii de HMG-CoA reductază, cum ar fi lovastatina și simvastatina, a căror metabolizare depinde într-o mare măsură de CYP3A4, să aibă concentrații plasmatice mult crescute în cazul administrării concomitente cu Agenerase. Deoarece concentrațiile crescute de inhibitori de HMG-CoA reductază pot determina apariția miopatiei, inclusiv rabdomiolizei, asocierea acestor medicamente cu Agenerase nu este recomandată. Metabolizarea atorvastatinei depinde în mai mică măsură de CYP3A4. În cazul utilizării împreună cu Agenerase, trebuie administrată doza cea mai mică posibil de atorvastatină. Metabolizarea pravastatinei și fluvastatinei nu depinde de CYP3A4 și de aceea nu sunt de așteptat interacțiuni cu inhibitorii de protează. Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă utilizarea de pravastatină sau fluvastatină.

Imunosupresoare: se recomandă monitorizarea frecventă a concentrațiilor terapeutice de imunosupresoare până la atingerea concentrațiilor plasmatice stabile, deoarece concentrațiile de ciclosporină, rapamicină și tacrolimus pot fi crescute în cazul administrării concomitente cu amprenavir (vezi pct. 4.4).

Midazolam: midazolamul este metabolizat în proporție mare prin intermediul CYP3A4. Administrarea concomitentă cu Agenerase asociat sau nu cu ritonavir poate provoca o creștere mare a concentrației acestei benzodiazepine. Nu s-a desfășurat niciun studiu de interacțiune medicamentoasă privind administrarea concomitentă de Agenerase cu benzodiazepinele. Pe baza datelor pentru alți inhibitori CYP3A4, concentrațiile plasmatice ale midazolamului se așteaptă să fie semnificativ mai mari când midazolamul este administrat pe cale orală. De aceea Agenerase nu trebuie să fie administrat concomitent cu midazolam administrat pe cale orală (vezi pct. 4.3), pe de altă parte administrarea concomitentă de Agenerase și midazolam administrat pe cale parenterală trebuie făcută cu precauție. Datele obținute în cazul utilizării concomitente a midazolamului administrat pe cale parenterală cu alți inhibitori de protează sugerează a posibilă creștere de 3-4 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului. Dacă Agenerase asociat sau nu cu ritonavir este administrat concomitent cu midazolam administrat pe cale parenterală, această administrare ar trebui făcută într-o unitate de terapie intensivă (UTI) sau o unitate similară care asigură o atentă monitorizare clinică și o abordare medicală adecvată în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozelor de midazolam, în special dacă se administrează mai mult de o singură doză de midazolam.

Metadona și derivații opioizi: administrarea concomitentă de metadonă și amprenavir duce la o scădere a C_{max} și a ASC ale enantiomerului activ de metadonă (enantiomer R) cu 25% și, respectiv, 13%, în vreme ce C_{max} , ASC și C_{min} ale enantiomerului inactiv de metadonă (enantiomer S) au scăzut cu 48%, 40% și, respectiv, 23%. În cazul administrării concomitente de metadonă și amprenavir, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția sindromului de sevraj la opiacee, mai ales dacă se administrează și ritonavir în doze mici.

Comparativ cu un lot de control istoric nepereche, administrarea concomitentă de metadonă și amprenavir a condus la o scădere cu 30%, 27% și 25% a ASC, C_{max} și, respectiv, C_{min} serice ale amprenavir. Nu pot fi făcute în prezent recomandări referitoare la ajustarea dozei de amprenavir în cazul administrării simultane cu metadonă, din cauza încrederii scăzute în datele de la lotul de control istoric nepereche.

Anticoagulante orale: se recomandă o monitorizare mai frecventă a INR-ului (International Normalised Ratio) în cazul administrării de Agenerase împreună cu warfarină sau alte anticoagulante orale, din cauza unei posibile scăderi sau creșteri a efectului lor antitrombotic (vezi pct. 4.4).

Steroizi: estrogenii și progestativele pot interacționa cu amprenavirul. Totuși, informațiile disponibile în prezent nu sunt suficiente pentru a stabili natura acestei interacțiuni. Administrarea concomitentă a 0,035 mg de etinilestradiol și 1,0 mg de noretindron a dus la o scădere a ASC și C_{min} ale amprenavir cu 22% și, respectiv, 20%, C_{max} rămânând nemodificată. C_{min} a etinilestradiol a crescut cu 32%, iar ASC și C_{min} ale noretindron au crescut cu 18% și, respectiv, 45%. Sunt recomandate metode de contracepție alternative pentru femeile aflate la vârstă fertilă. În cazul administrării concomitente de ritonavir, nu poate fi anticipat efectul asupra concentrațiilor de contraceptive hormonale și, de aceea, sunt recomandate metode de contracepție alternative.

Antidepresive triciclice: monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse ale antidepresivelor triciclice este recomandată în cazul în care acestea (de exemplu desipramina și nortriptilina) sunt administrate concomitent cu Agenerase (vezi pct. 4.4).

Paroxetină: concentrațiile plasmatice ale paroxetinei pot fi semnificativ reduse în cazul administrării concomitente cu amprenavir și ritonavir. Mecanismul acestei interacțiuni rămâne necunoscut. Pe baza comparațiilor cu datele anterioare, parametrii farmacocinetici ai amprenavirului nu au fost modificați de către paroxetină. De aceea, dacă paroxetina este administrată concomitent cu Agenerase și ritonavir abordarea recomandată este o stabilire treptată a dozei, pe baza unei evaluări clinice a răspunsului antidepresiv. În plus, pacienții cu doză stabilită de paroxetină care încep tratamentul cu Agenerase și ritonavir, trebuie monitorizați pentru răspunsul antidepresiv.

Alte substanțe: concentrațiile plasmatice ale altor substanțe pot fi crescute de către amprenavir. Acestea includ substanțe precum: clozapina, cimetidina, dapsona și loratadina. Unele substanțe (de exemplu lidocaina (pe cale sistemică) și halofantrina) administrate împreună cu Agenerase pot determina apariția de reacții adverse grave. Nu se recomandă utilizarea lor concomitentă (pct. 4.4).

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina: Nu există date adecvate privind utilizarea amprenavir la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Acest medicament trebuie folosit în timpul sarcinii doar după o atentă evaluare a beneficiilor potențiale față de riscul potențial pentru făt.

Alăptarea: în laptele femelelor de șobolan s-au identificat compuși având legătură cu amprenavirul, dar nu se cunoaște dacă amprenavirul este excretat în laptele uman. Un studiu privind reproducerea la femele gestante de șobolan, cu administrare începând din momentul nidației și continuând până la finalul perioadei de alăptare, a evidențiat reducerea ritmului de creștere a greutateii la descendenți în timpul perioadei de alăptare. Expunerea sistemică a femelelor la care s-au evidențiat aceste efecte, a fost similară expunerii la om după administrarea dozelor recomandate. Dezvoltarea ulterioară a descendenților, incluzând fertilitatea și funcția de reproducere, nu a fost influențată de administrarea de amprenavir la mamă.

De aceea, se recomandă ca mamele tratate cu Agenerase să nu își alăpteze copiii. În plus, se recomandă ca femeile cu infecție HIV să nu își alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Siguranța Agenerase a fost studiată la adulți și la copii cu vârste ≥ 4 ani, în studii clinice controlate, în asocieră cu diferiți alți agenți antiretrovirali. Evenimentele adverse despre care se consideră că se asociază cu administrarea de Agenerase sunt reprezentate de simptomele gastro-intestinale, erupțiile și paresteziile orale/periorale. Majoritatea reacțiilor adverse asociate cu terapia cu Agenerase au avut o intensitate ușoară-moderată, debut precoce și rareori au impus oprirea tratamentului. Pentru multe dintre aceste reacții, nu este clar dacă sunt legate de administrarea de Agenerase, de tratamentele concomitente utilizate în management-ul infecției HIV sau de evoluția infecției HIV.

Profilul de siguranță la copii a fost similar cu cel observat la adulți.

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos, în funcție de clasificarea MedDRA pe sisteme, aparate și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență utilizate sunt:

Foarte frecvente	≥ 1 din 10
Frecvente	≥ 1 din 100 și < 1 din 10
Mai puțin frecvente	≥ 1 din 1000 și < 1 din 100
Rare	≥ 1 din 10000 și < 1 din 1000

Categoriile de frecvență pentru evenimentele de mai jos se bazează pe datele obținute din studiile clinice și din perioada de după punerea pe piață.

Majoritatea evenimentelor adverse de mai jos provin din două studii clinice (PROAB3001, PROAB3006) la subiecți care nu au mai primit IP, la care s-a administrat Agenerase 1200 mg de două ori pe zi. Sunt incluse evenimentele (de grad 2-4) raportate de investigatorii studiului ca datorate

medicației studiului și care au apărut la >1% dintre pacienți, precum și anomaliile de laborator de grad 3-4 apărute ca urmare a tratamentului. De menționat că incidența evenimentelor adverse observate în grupurile de comparație nu a fost luată în considerare.

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente: Hipercolesterolemie
Frecvente: Hipertrigliceridemie, creșteri ale amilazelor, redistribuție anormală a țesutului adipos, anorexie
Mai puțin frecvente: Hiperglicemie

Hipertrigliceridemia, creșterile amilazelor și hiperglicemia (de grad 3-4) au fost raportate în principal la pacienți cu valori anormale la momentul inițial.

Creșterile colesterolemiei au avut o severitate de gradul 3-4.

Terapia antiretrovirală combinată a fost asociată cu redistribuția țesutului adipos (lipodistrofie) la pacienții cu HIV, inclusiv dispariția țesutului adipos subcutanat periferic și facial, creșterea adipozității intraabdominale și faciale, hipertrofia mamară și acumularea de țesut adipos la nivel cervical posterior (ceafă de bizon).

Redistribuția țesutului adipos a fost rară în studiul PROAB3001 cu amprenavir. Doar un caz (ceafă de bizon) a fost raportat la 113 (< 1 %) subiecți care nu mai primiseră anterior tratament antiretroviral, tratați cu amprenavir în asociere cu lamivudină/zidovudină pentru o perioadă medie de 36 de săptămâni. În studiul PROAB3006, au fost raportate șapte cazuri (3 %) la 245 de subiecți care mai primiseră anterior INRT, tratați cu amprenavir și la 27 (11 %) din 241 de subiecți tratați cu indinavir, în asociere cu diferiți INRT, pentru o perioadă medie de 56 săptămâni ($p < 0,001$).

Terapia antiretrovirală combinată a fost asociată cu anomalii metabolice cum ar fi hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, rezistența la insulină, hiperglicemia și creșterea concentrației de acid lactic (vezi pct. 4.4).

Tulburări psihice

Frecvente: Tulburări ale stării afective, tulburări depresive

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee
Frecvente: Parestezii orale/periorale, tremor, tulburări ale somnului

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: Diaree, greață, flatulență, vărsături
Frecvente: Dureri abdominale, disconfort abdominal, dispepsie, scaune moi

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: Creșteri ale concentrației plasmatice a transaminazelor
Mai puțin frecvente: Hiperbilirubinemie

Creșteri ale transaminazelor și hiperbilirubinemie (de grad 3-4) au fost raportate în principal la pacienții cu valori inițiale anormale. Aproape toți subiecții cu valori anormale la testele funcționale hepatice aveau infecție cu virusul hepatitic B sau C.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente:	Erupție
Mai puțin frecvente:	Edem angioneurotic
Rare:	Sindrom Stevens Johnson

Erupțiile cutanate au fost în general ușoare-moderate, eritematoase sau maculopapulare, însoțite sau nu de prurit, apărând în timpul celei de-a doua săptămâni de terapie, și au dispărut spontan în două săptămâni, fără a necesita întreruperea tratamentului cu amprenavir. O incidență mai mare a erupțiilor a fost raportată la pacienții tratați cu amprenavir în combinație cu efavirenz. Au apărut de asemenea reacții cutanate grave sau care pun viața în pericol la pacienții tratați cu amprenavir (vezi pct. 4.4).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

La administrarea inhibitorilor de protează, în special în asociere cu analogi nucleozidici, au fost raportate creșteri ale CPK, mialgii, miozită și, rar, rabdomioliză.

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia combinată antiretrovirală (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente:	Fatigabilitate
-------------------	----------------

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (CART), pot să apară reacții inflamatorii la infecții oportuniste asimptomatice sau reziduale (vezi pct. 4.4).

La pacienții care au mai primit IP, tratați cu Agenerase capsule 600 mg de două ori pe zi și doze mici de ritonavir, 100 mg de două ori pe zi, natura și frecvența reacțiilor adverse (de grad 2-4) și a anomaliilor de laborator de grad 3/4 au fost similare celor observate în cazul administrării de Agenerase singur, cu excepția hipertrigliceridemie și concentrațiilor plasmatice crescute de CPK care au fost foarte frecvente la pacienții tratați cu Agenerase și doze mici de ritonavir.

4.9 Supradozaj

Există puține raportări de supradozaj cu Agenerase. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru apariția simptomelor de toxicitate (vezi pct. 4.8), și, în funcție de caz, trebuie să se asigure tratamentul suportiv standard. Deoarece amprenavirul se leagă în mare parte de proteinele plasmatice, este puțin probabil ca dializa să fie utilă în reducerea concentrațiilor plasmatice ale amprenavir.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitor de protează; codul ATC: JO5A E05

Mecanism de acțiune

Amprenavir este un inhibitor competitiv al proteazei HIV-1. Amprenavirul se fixează la situsul activ al proteazei HIV-1 și astfel previne dezvoltarea precursorilor poliproteinelor gag și gag-pol, ducând la formarea de particule virale neinfecțioase imature. Activitatea antivirală a fosamprenavirului observată *in vitro* se datorează prezenței unor urme de amprenavir.

Activitatea antivirală *in vitro*

Activitatea antivirală a amprenavirului *in vitro* a fost evaluată împotriva HIV-1 IIIB pe linii celulare limfoblastice (MT-4, CEM-CCRF, H9) cu infecție atât acută cât și cronică și pe limfocitele din sângele periferic. Concentrația inhibitorie 50% (CI₅₀) a amprenavirului a fost cuprinsă între 0,012 și 0,08 μM în celulele cu infecție acută și a fost de 0,41 μM în cele cu infecție cronică (1 μM = 0,50 $\mu\text{g/ml}$). Nu a fost stabilită legătura dintre activitatea *in vitro* a amprenavirului împotriva HIV-1 și inhibarea replicării HIV-1 la om.

Rezistența

In vitro

În timpul experimentelor de treceri seriate *in vitro* au fost selectate tulpini de HIV-1 cu sensibilitate scăzută la amprenavir. Reducerea sensibilității virusului la amprenavir a fost asociată cu apariția mutațiilor I50V sau I84V sau V32I+I47V sau I54M.

In vivo

a) Pacienți cărora nu li s-a administrat anterior IP sau TAR

(Notă: Agenerase nu este aprobat la pacienți cărora nu li s-a administrat anterior IP sau TAR)

În dezvoltarea programelor de administrare a amprenavir/fosamprenavir, cu și fără administrare concomitentă de ritonavir, au fost evaluate diferite regimuri terapeutice. În cadrul acestor regimuri, analiza probelor când terapia a eșuat din punct de vedere virusologic a definit patru căi principale de rezistență: V32I+ I47V, I50V, I54L/M și I84V. Mutații suplimentare observate care pot contribui la rezistență au fost: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V și I93L.

Când pacienții cărora nu li s-a administrat anterior TAR au fost tratați cu dozele aprobate curent de fosamprenavir/ritonavir, precum și în cazul altor regimuri cu IP potențatoare, cu ritonavir, mutațiile descrise au fost rareori observate. Șaisprezece din 434 pacienți netratați anterior cu TAR, cărora li s-au administrat fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi în ESS100732 au prezentat eșec terapeutic din punct de vedere virusologic până în săptămâna 48, pentru 14 genotipuri izolate. Trei din 14 tulpini izolate au prezentat mutații rezistente la proteaze. O mutație rezistentă a fost observată la fiecare 3 tulpini izolate: K20K/R, I54I/L, respectiv I93I/L.

Analiza genotipică a tulpinilor izolate de la 13 din 14 pacienți copii și adolescenți la care terapia a eșuat din punct de vedere virusologic, dintre 59 pacienți înrolați cărora nu li s-a administrat anterior IP, a demonstrat modele de rezistență similare cu cele observate la adulți.

b) Pacienți tratați anterior cu IP

Amprenavir

Următoarele mutații au apărut la pacienții la care terapia a eșuat din punct de vedere virusologic, în studiile la pacienți tratați anterior cu IP, PRO30017 (600 mg amprenavir / 100 mg ritonavir de două ori pe zi în sub-studiul A și B cu 80, respectiv 37 pacienți): 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 și I93L/M.

Fosamprenavir

Următoarele mutații au apărut la pacienții la care terapia a eșuat din punct de vedere virusologic timp de 96 de săptămâni, în studiile la pacienți tratați anterior cu IP, APV30003 și extensia sa, APV30005 (700 mg fosamprenavir / 100 mg ritonavir de două ori pe zi: n=107): L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, și L90M.

În studiile la pacienți copii și adolescenți, APV20003 și APV29005, 67 pacienți tratați anterior cu IP au fost tratați cu fosamprenavir / ritonavir și din 22 cazuri în care terapia a eșuat din punct de vedere virusologic, pentru care s-au izolat genotipuri, nouă pacienți au fost găsiți cu mutații proteazice provocate de tratament. Profilele mutaționale au fost similare celor descrise la adulții tratați anterior cu IP și cu fosamprenavir / ritonavir.

Analizele bazate pe testarea rezistenței genotipice

Sistemele de interpretare ale genotipului pot fi folosite pentru estimarea activității amprenavir / ritonavir sau fosamprenavir / ritonavir la subiecții cu tulpini selectate rezistente la IP. Algoritmul ANRS AC-11 curent (Iulie 2006) pentru fosamprenavir / ritonavir definește rezistența ca prezența mutațiilor V32I+I47A/V sau I50V sau cel puțin a patru dintre mutațiile: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V și L90M și fiind asociată cu rezistența fenotipică crescută la fosamprenavir cu ritonavir, precum și cu probabilitatea redusă a răspunsului virusologic (rezistența). Concluziile referitoare la relevanța anumitor mutații sau modelelor de mutații fac subiectul modificării cu date suplimentare și se recomandă să fie consultate mereu sistemele de interpretare curente pentru analiza rezultatelor testului de rezistență.

Analizele bazate pe testarea rezistenței fenotipice

Sistemele de interpretare fenotipică validate clinic pot fi utilizate în asociere cu datele genotipice pentru estimarea activității amprenavir / ritonavir sau fosamprenavir / ritonavir la pacienții cu tulpini izolate rezistente la IP. Companiile de diagnostic pentru testarea rezistenței au dezvoltat fenotipuri clinice separate pentru FPV/RTV care pot fi utilizate pentru interpretarea rezultatelor testelor de rezistență.

Rezistența încrucișată

În timpul experimentelor de treceri seriate *in vitro* au fost selectate tulpini de HIV-1 cu sensibilitate scăzută la amprenavir. Reducerea sensibilității virusului la amprenavir a fost asociată cu apariția mutațiilor I50V sau I84V sau V32I+I47V sau I54M. Fiecare dintre aceste patru modele genetice asociate cu reducerea sensibilității la amprenavir produce rezistență încrucișată la ritonavir, dar sensibilitatea la indinavir, nelfinavir și saquinavir se păstrează, în general. În prezent, există date cu privire la rezistența încrucișată între amprenavir și alți inhibitori de protează pentru toate 4 căile rezistenței fosamprenavirului, fie singură sau în asociere cu alte mutații. Pe baza datelor de la douăzeci și cinci pacienți netratați anterior cu antiretrovirale, la care a eșuat tratamentul cu fosamprenavir (unul dintre ei prezentând rezistență inițială la lopinavir și saquinavir și altul la tipranavir) căile rezistenței asociate cu amprenavir produc rezistență încrucișată limitată la atazanavir/ritonavir (trei din 25 tulpini izolate), darunavir/ritonavir (patru din 25 tulpini izolate), indinavir/ritonavir (una din 25 tulpini izolate), lopinavir/ritonavir (trei din 24 tulpini izolate), saquinavir (trei din 24 tulpini izolate) și tipranavir/ritonavir (patru din 24 tulpini izolate). Dimpotrivă, amprenavir păstrează acțiunea împotriva unor tulpini selectate rezistente la alte IP și păstrarea acestei acțiuni ar depinde de numărul și tipul mutațiilor rezistente la proteaze prezente în tulpinile selectate.

Numărul de mutații cheie care conferă rezistență la IP crește marcat cu durata administrării unui tratament care conține un IP ineficace. Se recomandă oprirea precoce a tratamentelor ineficace pentru a limita acumularea de mutații multiple, care poate fi defavorabilă pentru un o terapie de salvare ulterioară.

Este improbabilă apariția rezistenței încrucișate între amprenavir și inhibitorii de revers transcriptază deoarece enzimele țintă sunt diferite.

Nu este recomandată utilizarea de Agenerase ca monoterapie, din cauza apariției rapide a rezistenței.

Experiența clinică:

Adulți tratați anterior cu inhibitori de protează (IP), Agenerate capsule amplificat cu ritonavir

Dovada eficacității Agenerate asociat cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi se bazează pe rezultatele studiului PRO30017, un studiu randomizat, deschis, în care adulților tratați anterior cu IP și eșec virologic (încărcătură virală ≥ 1000 multiplicări/ml) li s-a administrat fie Agenerate (600 mg de două ori pe zi) în asociere cu ritonavir (100 mg de două ori pe zi) și inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT), fie o terapie standard cu IP, în general, amplificat cu ritonavir în doză mică.

O sută șazeci și trei (163) de pacienți cu virus sensibil la Agenerate, tratați cu cel puțin un alt IP și cu cel puțin un INRT au fost incluși în substudiul A al studiului PRO30017. Analiza principală a evaluat non-inferioritatea APV/r comparativ cu grupul cu terapie standard cu IP, în ceea ce privește modificarea medie ajustată în funcție de timp față de valoarea inițială (AAUCMB) a încărcăturii virale plasmatice (ARN HIV-1) la săptămâna 16, utilizând o limită de non-inferioritate de 0,4 log₁₀ multiplicări/ml.

Rezultate la săptămâna 16

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	Terapie standard cu IP (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV (20%)	Diferența între tratamente
<i>Caracteristici inițiale</i>			
Valoare mediană a ARN HIV-1 (log ₁₀ multiplicări/ml) (interval)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Valoare mediană CD4 (celule/ml) (interval)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Număr de IP administrați anterior [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Număr median de mutații principale ale IP ¹	1,0 (interval 0-2)	1,0 (interval 0-2)	
Număr de INRT administrați anterior [n (%)]			
≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Rezultate</i> ^a			
Valoare medie plasmatică a ARN HIV-1 AAUCMB (log ₁₀ multiplicări/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (–0,250; 0,335) ^c
Valoare plasmatică a ARN HIV-1 sub 400 multiplicări/ml (%)	66	70	6 (–21, 9) ^c

^a Populația expusă la tratament (în intenție de tratament): Analiză observată

^b Diferența medie stratificată

^c Interval de încredere 95%

¹ Mutațiile principale au fost definite conform IAS USA (International AIDS Society USA) la momentul analizei inițiale, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Copii intens tratați anterior, Agenerase neamplificat cu ritonavir

Dovada eficacității Agenerase neamplificat se bazează pe rezultatele a două studii clinice necontrolate, la care au participat 288 de copii cu infecție cu HIV, cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani, dintre care 152 fuseseră tratați anterior cu IP. Studiile au evaluat Agenerase soluție orală și capsule, în doze de 15 mg/kg de trei ori pe zi, 20 mg/kg de trei ori pe zi, 20 mg/kg de două ori pe zi și 22,5 mg/kg de două ori pe zi, dar majoritatea subiecților a fost tratați cu 20 mg/kg de două ori pe zi. Subiecții cu vârste mai mari sau egale cu 13 ani și greutate de cel puțin 50 kg au fost tratați cu 1200 mg Agenerase de două ori pe zi. Nu s-au administrat simultan doze mici de ritonavir și majoritatea subiecților cărora li se administraseră anterior IP au fost expuși anterior la cel puțin unul (78 %) sau doi (42 %) dintre INRT administrați concomitent cu Agenerase. La săptămâna 48, aproximativ 25% din subiecții înrolați au avut ARN HIV-1 plasmatic < 10000 multiplicări/ml și 9 % < 400 multiplicări/ml, cu o modificare mediană față de valoarea inițială a limfocitelor CD4+ de 26 celule/mm³ (n=74).

Pe baza acestor date, trebuie evaluat cu atenție beneficiul așteptat al administrării de Agenerase neamplificat în cazul optimizării terapiei la copii care au fost tratați anterior cu IP.

Nu există date privind eficacitatea Agenerase amplificat la copii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție: după administrarea pe cale orală, amprenavirul are o absorbție bună și rapidă. Nu se cunoaște biodisponibilitatea absolută datorită lipsei unei forme farmaceutice cu administrare intravenoasă la om. Aproximativ 90 % dintr-o doză de amprenavir radiomarcant administrată pe cale orală s-a regăsit în materiile fecale și urină, în principal sub formă de metaboliți ai amprenavirului. După administrarea pe cale orală, intervalul mediu de timp (t_{max}) până la atingerea concentrației serice maxime de amprenavir este de 1-2 ore în cazul capsulelor și de 0,5-1 oră pentru soluția orală. Un al doilea vârf apare după 10-12 ore și se poate datora fie absorbției întârziate fie recirculării enterohepatice.

La dozele terapeutice (1200 mg de două ori pe zi), media concentrației plasmatice maxime la starea de echilibru ($C_{max,se}$) pentru capsulele de amprenavir este de 5,36 μg/ml (0,92-9,81), iar concentrația plasmatică minimă la starea de echilibru ($C_{min,se}$) este de 0,28 μg/ml (0,12-0,51). ASC medie pentru un interval dintre doze de 12 ore este de 18,46 μg.h/ml (3,02-32,95). Capsulele de 50 mg și 150 mg s-au dovedit bioechivalente. La doze echivalente, biodisponibilitatea soluției orale este mai mică decât cea a capsulelor, cu ASC și C_{max} cu aproximativ 14% și respectiv 19% mai mici (vezi pct. 4.2).

ASC și C_{min} ale amprenavirului au fost mărite cu 64% și respectiv 508% iar C_{max} redusă cu 30% în cazul administrării de ritonavir (100 mg de două ori pe zi) împreună cu amprenavir (600 mg de două ori pe zi) comparativ cu valorile obținute la administrarea a 1200 mg de amprenavir două ori pe zi.

Deși administrarea de amprenavir împreună cu alimente a dus la o scădere cu 25% a ASC, nu a avut nici un efect asupra concentrației plasmatice de amprenavir la 12 ore după administrarea dozei (C_{12}). Deci, deși alimentele influențează gradul și rata absorbției, concentrația plasmatică minimă la starea de echilibru ($C_{min,se}$) nu a fost afectată de administrarea împreună cu alimentele.

Distribție: volumul aparent de distribuție este de aproximativ 430 litri (6 l/kg la o greutate de 70 kg), sugerând un volum larg de distribuție, cu pătrunderea liberă a amprenavirului în țesuturile din afara circulației sistemice. Concentrația de amprenavir de la nivelul lichidului cefalorahidian este mai mică de 1 % din concentrația plasmatică.

În studii *in vitro*, legarea de proteinele plasmatice a amprenavirului a fost de aproximativ 90 %. Amprenavirul se leagă în principal de alfa-1-acid glicoproteină (AAG), dar și de albumină. S-a demonstrat că concentrațiile de AAG scad în timpul terapiei antiretrovirale. Această modificare duce la scăderea concentrației plasmatice a substanței active totale, dar cantitatea de amprenavir liber, care reprezintă forma activă, rămâne probabil nemodificată. În vreme ce concentrațiile absolute ale substanței libere rămân constante, procentul de substanță activă liberă va varia în funcție de

oscilațiile concentrațiilor totale ale substanței active la starea de echilibru de la $C_{\max,se}$ la $C_{\min,se}$ pe parcursul intervalului dintre doze. Acest lucru duce la variații ale volumului aparent de distribuție al substanței active totale, dar volumul de distribuție al substanței active libere rămânând nemodificat.

În general, nu au fost observate interacțiuni semnificative clinic legate de deplasarea de pe proteinele AAG de către medicamente care se leagă în principal de acestea. De aceea, apariția de interacțiuni cu amprenavirul prin deplasarea de pe proteinele plasmatică este foarte puțin probabilă.

Metabolizarea: amprenavirul este metabolizat în principal la nivel hepatic, mai puțin de 3 % fiind eliminat nemodificat în urină. Principala cale de metabolizare o constituie enzima CYP3A4 a citocromului P450. Amprenavirul reprezintă substrat al CYP3A4 și inhibă CYP3A4. Din această cauză, medicamentele care sunt inductori, inhibitori sau substraturi ale CYP3A4 trebuie utilizate cu precauție în cazul administrării simultane cu Agenerase (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

Eliminare: timpul de înjumătățire plasmatică al amprenavirului este între 7,1 și 10,6 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică al amprenavirului crește atunci când capsulele de Agenerase sunt administrate împreună cu ritonavir. După administrarea pe cale orală de doze multiple de amprenavir (1200 mg de două ori pe zi), nu există acumulare de substanță activă semnificativă clinic. Calea principală de eliminare a amprenavirului este prin metabolizare hepatică, mai puțin de 3 % fiind eliminat nemodificat în urină. Metaboliții și amprenavirul nemodificat din urină și din materiile fecale reprezintă aproximativ 14 %, respectiv, 75% din doza de amprenavir administrată.

Grupuri speciale de pacienți:

Copii: farmacocinetica amprenavirului la copii (cu vârsta ≥ 4 ani) este similară cu cea de la adulți. Administrarea de doze de 20 mg/kg de două ori pe zi și 15 mg/kg de trei ori pe zi de Agenerase capsule a dus la o expunere zilnică la amprenavir similară cu cea de la adulții care au primit 1200 mg de două ori pe zi. Amprenavir soluție orală are o biodisponibilitate cu 14 % mai mică față de Agenerase capsule; de aceea, dozele de Agenerase capsule nu sunt proporționale cu dozele de Agenerase soluție orală exprimate în mg.

Vârstnici: farmacocinetica amprenavirului nu a fost studiată la pacienți cu vârsta peste 65 de ani.

Insuficiență renală: pacienții cu insuficiență renală nu au fost studiați în mod special. Mai puțin de 3% din doza terapeutică de amprenavir se elimină nemodificată în urină. Influența insuficienței renale asupra eliminării amprenavir trebuie să fie minimă, și, de aceea, nu este considerată necesară nici o ajustare a dozei inițiale. Clearance-ul renal al ritonavirului este, de asemenea, neglijabil; prin urmare impactul insuficienței renale asupra eliminării amprenavir și ritonavir trebuie să fie minim.

Insuficiență hepatică: farmacocinetica amprenavirului este semnificativ alterată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată-severă. ASC a fost de aproape trei ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și de patru ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică severă. De asemenea clearance-ul a fost scăzut corespunzător cu creșterile ASC. Deci, la acești pacienți dozele trebuie reduse (vezi pct. 4.2). Aceste doze vor permite obținerea de concentrații plasmatice de amprenavir comparabile cu cele obținute la subiecți sănătoși care primesc 1200 mg de două ori pe zi, fără administrare concomitentă de ritonavir.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii pe termen lung de carcinogenitate cu amprenavir la șoareci și șobolani, s-a înregistrat apariția de adenoame hepatocelulare benigne la masculi, la nivele de expunere echivalente cu de 2 ori (în cazul șoarecilor) sau de 3,8 ori (în cazul șobolanilor) mai mari decât cele obținute la om la administrarea de 1200 mg de două ori pe zi de amprenavir singur. La șoarecii masculi s-a observat apariția de focare de alterări hepatocelulare la doze de cel puțin două ori mai mari decât cele de la om în cazul expunerii terapeutice.

În toate loturile de șoareci masculi cu tratament cu amprenavir a fost observată o incidență mai mare a

carcinomului hepatocelular. Totuși această creștere nu a diferit la teste adecvate semnificativ statistic față de lotul de control de șoareci masculi. Mecanismul responsabil de apariția adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare observate în aceste studii nu a fost elucidat, iar importanța acestor efecte la om este incertă. Totuși, există puține dovezi din datele referitoare la expunerea la om, atât din studiile clinice cât și în urma utilizării după punerea pe piață, care să sugereze că aceste efecte sunt semnificative clinic.

Amprenavirul nu a fost mutagen sau genotoxic într-o serie de teste de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo*, incluzând mutația inversă bacteriană (testul Ames), testul pe limfomul de șoarece, micronuclei la șobolan și aberații cromozomiale ale limfocitelor periferice umane.

În studii de toxicologie la animale adulte, majoritatea rezultatelor semnificative clinic au fost legate de tulburări la nivel hepatic și la nivel gastro-intestinal. Toxicitatea hepatică a constat în creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice, a greutății ficatului și date de microscopie inclusiv necroză hepatocelulară. Această toxicitate hepatică poate fi monitorizată și detectată în clinică prin determinarea AST, ALT și a fosfatazei alcaline. Totuși, nu s-a observat toxicitate hepatică semnificativă la pacienții tratați în cadrul studiilor clinice, nici în timpul administrării de Agenerase și nici după întreruperea administrării acestuia.

Amprenavirul nu a afectat fertilitatea. În studiile la animale, nu s-a pus în evidență toxicitate locală sau potențial de sensibilizare, dar a fost identificată acțiunea iritativă la nivelul ochiului de iepure.

Studii de toxicitate la animale tinere, tratate de la vârsta de 4 zile, a dus la rate mari de mortalitate atât în lotul de control cât și în cel care a primit amprenavir. Aceste rezultate sugerează că animalele tinere nu au căi metabolice complet dezvoltate care să le permită să elimine amprenavirul sau unele componente critice ale produsului (de exemplu propilen glicol, PEG 400). Totuși, posibilitatea de apariție a reacției anafilactice prin expunere la PEG 400 nu a putut fi exclusă. Nu au fost încă stabilite, în studii clinice, siguranța și eficacitatea administrării de amprenavir la copii cu vârsta sub 4 ani.

La femele gestante de șoareci, iepuri și șobolani nu au existat efecte importante în ceea ce privește dezvoltarea embriofetală. Totuși, la expuneri sistemice plasmatice semnificativ mai mici (iepuri) sau nesemnificativ mai mari (șobolani) decât nivelele de expunere estimate la om în urma administrării de doze terapeutice, au fost observate unele modificări minore, inclusiv alungirea timusului și modificări scheletice minore, indicând întârzierea dezvoltării. La iepuri și la șobolani, a fost evidențiată o creștere a greutății placentei, dependentă de doză, care poate indica efecte în ceea ce privește funcțiile placentei. De aceea, se recomandă ca femeile de vârstă fertilă care primesc Agenerase să utilizeze mijloace contraceptive eficiente (de exemplu metode de barieră).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Învelișul capsulei:

gelatină,
glicerol,
d-sorbitol (E420) și soluție de sorbitani,
dioxid de titan,
cerneală roșie pentru inscripționare.

Conținutul capsulei:

d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinat (TPGS),
macrogol 400 (PEG 400),
propilenglicol.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se ține flaconul bine închis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Unul sau două flacoane albe din polietilenă cu densitate mare (HDPE), fiecare conținând 240 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/148/002

EU/1/00/148/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 octombrie 2000

Data ultimei reautorizări: 17 Noiembrie 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Agenerase 15 mg/ml soluție orală.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Agenerase soluție orală conține amprenavir 15 mg/ml.

Excipienți:

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Soluția orală este limpede, de culoare galben deschis până la galben, cu aromă de struguri și de mentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Agenerase soluție orală, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, este indicat în tratamentul pacienților, adulți și copii cu vârsta mai mare de 4 ani, cu infecție HIV-1, care au primit anterior tratament cu inhibitori de protează (IP). Alegerea terapiei cu amprenavir trebuie să se bazeze pe testarea rezistenței virale individuale și pe tratamentele urmate anterior de pacienți (vezi pct. 5.1).

Beneficiul soluției orale de Agenerase, amplificat cu ritonavir, nu a fost demonstrat nici în cazul pacienților netratați anterior cu IP, nici în cazul pacienților tratați anterior cu IP.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratarea infecției HIV.

Trebuie accentuată tuturor pacienților importanța respectării întregului regim recomandat de administrare a dozelor.

Agenerase soluție orală se administrează pe cale orală și poate fi luat cu sau fără alimente.

Agenerase este disponibil sub formă de soluție orală pentru utilizare în cazul copiilor sau al adulților care nu pot înghiți capsule. Amprenavirul are o biodisponibilitate mai mică cu 14% în soluția orală față de cel din capsule; de aceea, dozele de Agenerase capsule exprimate în mg nu sunt echivalente cu dozele de Agenerase soluție orală exprimate în mg (vezi pct. 5.2).

Pacienții trebuie să întrerupă administrarea de Agenerase soluție orală imediat ce pot să utilizeze forma farmaceutică de capsule (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu vârsta ≥ 4 ani care nu pot înghiți Agenerase capsule: doza recomandată de Agenerase soluție orală este de 17 mg (1,1 ml)/kg de trei ori pe zi, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, fără a se depăși doza totală zilnică de 2800 mg (vezi pct. 5.1).

Interacțiunile farmacocinetice dintre amprenavir și doze mici de ritonavir sau alți inhibitori de protează nu au fost evaluate încă la copii. În plus, nu pot fi făcute nici un fel de recomandări în ceea ce privește administrarea concomitentă de Agenerase soluție orală și doze mici de ritonavir; utilizarea

acestei asocieri trebuie să fie evitată la această categorie de pacienți.

Copii cu vârsta sub 4 ani: este contraindicată utilizarea de Agenerase soluție orală la copiii cu vârsta sub 4 ani (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Vârstnici: nu au fost studiate farmacocinetica, eficacitatea și siguranța administrării amprenavir la pacienți cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală: deși nu este considerată necesară ajustarea dozei de amprenavir la pacienții cu insuficiență renală, administrarea de Agenerase soluție orală este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică: administrarea de Agenerase soluție orală este contraindicată la pacienții cu afectare sau insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3) (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului de la Agenerase Capsule pentru informații referitoare la prescriere).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Datorită riscului potențial de toxicitate dat de conținutul mare în propilenglicol, administrarea de Agenerase soluție orală este contraindicată la copii cu vârsta sub 4 ani, gravide, pacienți cu afectare sau insuficiență hepatică și pacienți cu insuficiență renală. Administrarea de Agenerase soluție orală este de asemenea contraindicată la pacienții tratați cu disulfiram sau alte medicamente care reduc metabolizarea alcoolului (de exemplu metronidazol) și produse care conțin alcool (de exemplu ritonavir soluție orală) sau propilenglicol suplimentar (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Agenerase nu trebuie administrat împreună cu medicamente cu indice terapeutic mic care reprezintă substraturi pentru izoenzima 3A4 a citocromului P450 (CYP3A4). Administrarea simultană poate duce la inhibarea competitivă a metabolizării acestor medicamente și posibilitatea apariției unor evenimente adverse grave și/sau care pun viața în pericol cum ar fi aritmiile cardiace (de exemplu amiodaronă, bepridil, chinidină, terfenadină, astemizol, cisaprid, pimoziid), deprimarea respiratorie și /sau sedarea prelungită (de exemplu: triazolam și midazolam administrate pe cale orală (pentru precauții în cazul administrării pe cale parenterală a midazolamului vezi pct. 4.5)) sau vasospasmul ori ischemia periferică și ischemia altor țesuturi, inclusiv ischemia cerebrală sau miocardică (de exemplu derivații de ergot).

Administrarea concomitentă de Agenerase cu doze mici de ritonavir și rifampicină este contraindicată (vezi pct. 4.5)

În timpul administrării de amprenavir nu trebuie utilizate preparate vegetale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) din cauza riscului de scădere a concentrațiilor plasmatice și de reducere a efectelor clinice ale amprenavirului (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie avertizați că Agenerase, sau orice altă terapie antiretrovirală actuală nu vindecă infecția HIV și că pot să dezvolte în continuare infecții oportuniste și alte complicații ale infecției HIV. Nu s-a dovedit că terapiile antiretrovirale actuale, inclusiv Agenerase, ar preveni riscul transmiterii HIV prin contact sexual sau prin contaminare cu sângele. Trebuie luate în continuare măsurile de protecție corespunzătoare.

Ținând cont de datele farmacodinamice actuale, amprenavirul trebuie utilizat în asocieri cu cel puțin alte două antiretrovirale. În cazul monoterapiei cu amprenavir, apar rapid tulpini virale rezistente (vezi pct. 5.1).

Boli hepatice: Principala cale de metabolizare a amprenavirului și a excipientului propilenglicol este cea hepatică, de aceea Agenerase soluție orală este contraindicat la pacienți cu afectare sau insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3).

Pacienții care primesc Agenerase soluție orală, mai ales cei cu insuficiență renală sau cei cu capacitate scăzută de metabolizare a propilenglicolului (de exemplu cei de origine asiatică), trebuie monitorizați privind reacțiile adverse care pot să apară din cauza conținutului mare de propilenglicol (550 mg/ml), cum ar fi convulsiile, stupoarea, tahicardia, hiperosmolaritatea, acidoza lactică, toxicitatea renală, hemoliza. Pentru pacienții cu insuficiență renală, afectare sau insuficiență hepatică, copii și gravide, vezi pct. 4.3. Este contraindicată administrarea concomitentă de Agenerase soluție orală împreună cu disulfiram sau alte medicamente care reduc metabolizarea alcoolului (de exemplu metronidazol) și produse care conțin alcool (de exemplu ritonavir soluție orală) sau propilenglicol suplimentar (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Medicamente – interacțiuni

Nu este recomandată utilizarea concomitentă de Agenerase și ritonavir cu fluticazonă sau alți glucocorticoizi care sunt metabolizați de către CYP3A4, decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul apariției de efecte cortizonice sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresia corticosuprarenalei (vezi pct. 4.5).

Metabolizarea inhibitorilor de HMG-CoA reductază, lovastatina și simvastatina, depinde foarte mult de CYP3A4, așadar nu este recomandată utilizarea concomitentă de Agenerase și simvastatină sau lovastatină din cauza riscului crescut de miopatie, inclusiv rabdomioliză. Este necesară, de asemenea, precauție în cazul utilizării concomitente de Agenerase și atorvastatină, care este metabolizată într-o mai mică măsură de către CYP3A4. În această situație, trebuie luată în considerare o doză mai mică de atorvastatină. Dacă este indicat un tratament cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă pravastatina sau fluvastatina (vezi pct. 4.5).

În cazul anumitor medicamente care pot determina reacții adverse grave sau care pun viața în pericol, cum ar fi carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina, antidepresivele triciclice și warfarina (monitorizarea INR – International Normalised Ratio) este disponibilă monitorizarea concentrațiilor; acest lucru ar trebui să reducă la minim riscul potențialelor probleme legate de siguranța administrării concomitente.

Nu este recomandată utilizarea de Agenerase concomitent cu halofantrina sau lidocaina (pe cale sistemică) (vezi pct. 4.5).

Anticonvulsivantele (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină) trebuie utilizate cu prudență. La pacienții care iau concomitent aceste medicamente, Agenerase poate fi mai puțin eficace ca urmare a scăderii concentrațiilor plasmatice ale amprenavir (vezi pct. 4.5).

Se recomandă monitorizarea concentrațiilor terapeutice în cazul medicamentelor imunosupresoare (ciclosporină, tacrolimus, rapamicină) în cazul administrării simultane cu Agenerase (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauție în cazul utilizării concomitente de Agenerase cu inhibitori de PDE5 (de exemplu sildenafil și vardenafil) (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauție în cazul utilizării concomitente de Agenerase cu delavirdină (vezi pct. 4.5).

În cazul administrării împreună cu Agenerase, se recomandă reducerea cu cel puțin 50% a dozelor de rifabutină (vezi pct. 4.5).

Datorită potențialului de interacțiuni metabolice cu amprenavirul, eficacitatea contraceptivelor hormonale poate fi modificată, dar nu există suficiente informații pentru a anticipa natura interacțiunilor. Din acest motiv, la femeile de vârstă fertilă sunt recomandate metode sigure alternative de contracepție (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de amprenavir și metadonă duce la o scădere a concentrațiilor de metadonă. De aceea, în cazul administrării concomitente de metadonă și amprenavir, pacienții trebuie monitorizați pentru sindromul de sevraj la opiacee, mai ales dacă se administrează și ritonavir în doze mici. În prezent nu pot fi făcute recomandări referitoare la ajustarea dozei de amprenavir în cazul administrării concomitente de amprenavir și metadonă.

Agenerase soluție orală conține vitamină E (46 UI/ml) și, de aceea, nu se recomandă suplimentarea cu vitamină E.

Agenerase soluție orală conține 1 mg potasiu pe ml. Acest lucru trebuie avut în vedere în cazul prescrierii la pacienți cu funcție renală redusă sau la cei care trebuie să respecte o dietă controlată în potasiu.

Agenerase soluție orală conține de asemenea 4 mg de sodiu pe ml. Acest lucru trebuie avut în vedere în cazul prescrierii la pacienți care trebuie să respecte o dietă controlată în sodiu.

Erupții / reacții cutanate

Majoritatea pacienților cu erupții ușoare sau moderate pot continua tratamentul cu Agenerase. Tratamentul adecvat cu antihistaminice (de exemplu cetirizină dihidroclorid) poate reduce pruritul și grăbi dispariția erupției. Administrarea Agenerase trebuie întreruptă definitiv în cazul în care erupția este însoțită de simptome sistemice sau de simptome alergice sau de afectare a mucoaselor (vezi pct. 4.8).

Hiperglicemie

La pacienții care au primit terapie antiretrovirală, inclusiv inhibitori de protează, au fost raportate cazuri noi de diabet zaharat, hiperglicemie sau exacerbarea diabetului zaharat preexistent. În unele dintre aceste cazuri, hiperglicemia a fost severă, iar în anumite cazuri a fost de asemenea asociată cu cetoacidoză. Mulți dintre pacienți aveau și alte afecțiuni medicale, dintre care unele necesitau tratament cu medicamente a căror utilizare a fost asociată cu apariția diabetului zaharat sau a hiperglicemiei. Testarea glicemiei trebuie realizată înaintea inițierii terapiei cu Agenerase și la intervale regulate pe durata terapiei.

Lipodistrofie

Terapia antiretrovirală combinată a fost asociată cu redistribuția țesutului adipos (lipodistrofie) la pacienții cu HIV. Consecințele pe termen lung ale acestor evenimente nu sunt cunoscute în prezent. Mecanismul este incomplet cunoscut. S-a emis ipoteza existenței unei conexiuni între lipomatoza viscerală și inhibitorii de protează și între lipoatrofie și inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază. Un risc crescut de lipodistrofie a fost asociat cu factori individuali cum ar fi vârsta înaintată, și cu factori legați de medicament cum ar fi durata lungă a tratamentului antiretroviral și tulburările metabolice asociate. Examinarea clinică trebuie să cuprindă evaluarea semnelor fizice de redistribuție a țesutului adipos.

Hiperlipidemii

Tratamentul cu amprenavir a provocat creșteri ale concentrațiilor trigliceridelor și colesterolului. Testarea trigliceridelor și a colesterolului trebuie realizată înaintea inițierii terapiei cu Agenerase și la intervale regulate pe durata terapiei, vezi pct. 4.8.

Tulburările lipidice trebuie tratate corespunzător

Pacienții hemofilici

La pacienții cu hemofilie tip A și B tratați cu inhibitori de protează, a fost raportată creșterea

frecvenței hemoragiilor, inclusiv hematoame cutanate și hemartroze spontane. La unii pacienți s-a administrat factor VIII suplimentar. La peste jumătate din cazurile raportate tratamentul cu inhibitori de protează a fost continuat sau a fost reintrodus în cazul în care a fost întrerupt. S-a evocat o legătură cauzală, deși mecanismul de acțiune nu este încă elucidat. De aceea, pacienții hemofilici trebuie atenționați în legătură cu posibilitatea creșterii frecvenței hemoragiilor.

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (CART), poate apare o reacție inflamatorie la agenți patogeni oportuniști reziduali sau asimptomatici care să determine afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor preexistente. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea CART. Exemple semnificative sunt retinita cu citomegalovirus, infecțiile generalizate și/sau localizate cu micobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis carinii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratament, atunci când este necesar.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie combinată antiretrovirală (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Amprenavirul este metabolizat în principal la nivelul ficatului de către CYP3A4. De aceea, medicamentele care fie utilizează aceeași cale metabolică, fie influențează activitatea CYP3A4 pot modifica farmacocinetica amprenavirului. De asemenea, în mod similar, amprenavirul poate modifica farmacocinetica altor medicamente care utilizează această cale metabolică.

Asocieri contraindicate (vezi pct. 4.3)

Substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic mic

Agenerase nu trebuie administrat împreună cu medicamente care conțin substanțe active cu indice terapeutic mic care reprezintă substraturi ale citocromului P450 3A4 (CYP3A4). Administrarea concomitentă poate conduce la inhibarea competitivă a metabolizării acestor substanțe active, crescându-le astfel concentrația plasmatică și ducând la reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol ca de exemplu aritmii cardiace (de exemplu amiodaronă, astemizol, bepridil, cisaprid, pimoizid, chinidină, terfenadină) sau ischemia ori vasospasmul periferic (de ex. ergotamină, dihidroergotamină) (vezi pct. 4.3).

Rifampicina

Rifampicina este un inductor puternic CYP3A4 și s-a demonstrat că determină o scădere cu aproximativ 82% a ASC a amprenavirului, care poate duce la eșec terapeutic din punct de vedere virusologic și dezvoltarea rezistenței. În timpul încercărilor de a compensa expunerea scăzută prin creșterea dozei altor inhibitori de protează administrați cu ritonavir, a fost observată o frecvență mare a reacțiilor hepatice. Administrarea concomitentă de rifampicină și Agenerase asociat cu doze mici de ritonavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Concentrațiile serice de amprenavir pot fi reduse în cazul utilizării concomitente a preparatelor vegetale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*). Acest lucru se datorează inducerii de către sunătoare a enzimelor care metabolizează medicamentul. De aceea preparatele vegetale care conțin sunătoare nu trebuie asociate cu Agenerase. Dacă un pacient a luat deja sunătoare, verificați concentrațiile de amprenavir și, dacă este posibil, nivelul viral și opriți administrarea preparatelor care conțin sunătoare. La oprirea administrării de sunătoare pot crește concentrațiile de amprenavir. Poate

fi necesară ajustarea dozei de amprenavir. Efectul inductor poate persista cel puțin 2 săptămâni după întreruperea tratamentului cu sunătoare (vezi pct. 4.3).

- Alte asocieri

De menționat că următoarele date referitoare la interacțiuni au fost obținute la adulți.

Medicamente antiretrovirale

- ***Inhibitori de protează (IP):***

Indinavir: ASC, C_{min} și C_{max} ale indinavir au scăzut cu 38%, 27% și, respectiv, 22%, în cazul administrării simultane cu amprenavir. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor modificări. ASC, C_{min} și C_{max} ale amprenavirului au crescut cu 33%, 25% și, respectiv, 18%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente, în cazul administrării simultane de indinavir și amprenavir.

Saquinavir: ASC, C_{min} ale saquinavir au scăzut cu 19% și 48% și C_{max} a crescut cu 19%, în cazul administrării simultane cu amprenavir. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor modificări. ASC, C_{min} și C_{max} ale amprenavirului au scăzut cu 32%, 14% și, respectiv, 37%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente, în cazul administrării simultane de saquinavir și amprenavir.

Nelfinavir: ASC, C_{min} și C_{max} ale nelfinavir au crescut cu 15%, 14% și, respectiv, 12%, în cazul administrării simultane cu amprenavir. C_{max} a amprenavirului a scăzut cu 14%, în vreme ASC și C_{min} au crescut cu 9% și, respectiv, 189%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente, în cazul administrării simultane de nelfinavir și amprenavir (vezi de asemenea efavirenz mai jos).

Ritonavir: ASC și C_{min} ale amprenavir au crescut cu 65% și, respectiv, 508%, iar C_{max} a scăzut cu 30% în cazul administrării concomitente de ritonavir (100 mg de două ori pe zi) și amprenavir capsule (600 mg de două ori pe zi) comparativ cu valorile obținute după amprenavir capsule în doză de 1200 mg de două ori pe zi. În studiile clinice au fost utilizate dozele de amprenavir de 600 mg de două ori pe zi și de ritonavir de 100 mg de două ori pe zi, confirmând siguranța și eficacitatea acestui regim de administrare.

Agenerase soluție orală și ritonavir soluție orală nu trebuie administrate împreună (vezi pct. 4.3).

Lopinavir/ritonavir (Kaletra): într-un studiu de farmacocinetică, deschis, cu administrare a medicației împreună cu alimente, ASC, C_{max} și C_{min} ale lopinavir au scăzut cu 38%, 28% și, respectiv, 52% în cazul administrării asociate de amprenavir (750 mg de două ori pe zi) și Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir de două ori pe zi). În cadrul aceluiași studiu, ASC, C_{max} și C_{min} ale amprenavir au crescut cu 72%, 12% și, respectiv, 483% comparativ cu valorile obținute după dozele standard de amprenavir (1200 mg de două ori pe zi).

Valorile C_{min} plasmatice de amprenavir obținute cu asocierea amprenavir (600 mg de două ori pe zi) Kaletra (400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir de două ori pe zi) sunt cu aproximativ 40-50% mai scăzute decât în cazul administrării asociate de amprenavir (600 mg de două ori pe zi) și ritonavir 100 mg de două ori pe zi. Suplimentarea cu ritonavir a unui regim combinat amprenavir plus Kaletra crește valorile C_{min} ale lopinavir, dar nu și valorile C_{min} ale amprenavir. Nu pot fi făcute recomandări în legătură cu dozele în cazul administrării concomitente de amprenavir și Kaletra, dar este recomandată monitorizarea atentă, deoarece nu se cunoaște siguranța și eficacitatea acestei asocieri.

- ***Inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT):***

Zidovudină: ASC și C_{max} ale zidovudinei au crescut cu 31% și, respectiv, 40% în cazul administrării simultane cu amprenavir. ASC și C_{max} ale amprenavir nu au fost modificate. Nu sunt necesare ajustări

ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente în cazul administrării concomitente de zidovudină și amprenavir.

Lamivudină: ASC și $C_{\max}$ ale lamivudinei și, respectiv, ale amprenavir au fost nemodificate în cazul administrării concomitente a acestor două medicamente. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente în cazul administrării concomitente de lamivudină și amprenavir.

Abacavir: ASC, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ ale abacavir au fost nemodificate în cazul administrării împreună cu amprenavir. ASC, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ ale amprenavir au crescut cu 29%, 27% și, respectiv, 47%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente în cazul administrării concomitente de abacavir și amprenavir.

Didanozină: nu au fost efectuate studii de farmacocinetică cu Agenerase administrat concomitent cu didanozină, însă, din cauza componentei antiacid, se recomandă ca didanozina și Agenerase să se administreze la intervale de cel puțin o oră (vezi Antiacide mai jos).

- ***Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT):***

Efavirenz: S-a observat că, la adulți, efavirenzul scade $C_{\max}$, ASC și $C_{\min,se}$ ale amprenavir cu aproximativ 40%. În cazul administrării concomitente de amprenavir și ritonavir, efectul efavirenzului este compensat de efectul amplificator al ritonavirului. De aceea, dacă efavirenzul se administrează în asociere cu amprenavirul (600 mg de două ori pe zi) și ritonavirul (100 mg de două ori pe zi), nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

În plus, dacă efavirenzul se administrează în asociere cu amprenavirul și nelfinavirul, nu este necesară ajustarea dozelor pentru nici unul dintre medicamente.

Tratamentul cu efavirenz în asociere cu amprenavir și saquinavir nu este recomandat, deoarece ar fi scăzută expunerea la ambii inhibitori de protează.

Nu pot fi făcute recomandări legate de doză în cazul administrării concomitente de amprenavir și alt inhibitor de protează și efavirenz la copii.

Nevirapină: Efectul nevirapinei asupra altor inhibitori de protează și datele limitate disponibile sugerează faptul că nevirapina poate să scadă concentrațiile serice ale amprenavir.

Delavirdină: ASC, $C_{\max}$ și $C_{\min}$ ale delavirdinei au scăzut cu 61%, 47% și, respectiv, 88% în cazul administrării împreună cu amprenavir. ASC, $C_{\max}$ și $C_{\min}$ ale amprenavir au crescut cu 130%, 40% și, respectiv, 125%.

Nu pot fi făcute recomandări referitoare la doză în cazul administrării asociate de amprenavir și delavirdină. Dacă aceste medicamente sunt utilizate concomitent este recomandată precauție, deoarece delavirdina poate fi mai puțin eficace ca urmare a concentrațiilor plasmatice scăzute, posibil chiar sub nivelele terapeutice.

Antibiotice/antifungice

Rifabutină: administrarea asociată de amprenavir și rifabutină a condus la o creștere cu 193% a ASC a rifabutinei și la o creștere a evenimentelor adverse legate de rifabutină. Creșterea concentrației plasmatice a rifabutinei este posibil să fie rezultatul inhibării de către amprenavir a metabolizării CYP3A4 mediate a rifabutinei. În situațiile clinice în care este necesară administrarea concomitentă de rifabutină și Agenerase, este recomandată o reducere a dozelor de rifabutină cel puțin la jumătate, deși nu sunt disponibile date clinice.

Claritromicină: ASC și $C_{\min}$ ale claritromicinei au fost nemodificate, iar $C_{\max}$ a scăzut cu 10%, în cazul administrării împreună cu amprenavir. ASC, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ ale amprenavir au crescut cu 18%, 39% și,

respectiv, 15%. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente în cazul administrării concomitente de claritromicină și amprenavir.

Eritromicină: nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu administrare concomitentă de Agenerase și eritromicină, însă, concentrațiile plasmatice ale ambelor medicamente pot fi crescute în timpul administrării concomitente a acestora.

Ketoconazol/ Itraconazol: ASC și C_{max} ale ketoconazol au crescut cu 44% și, respectiv, 19% în cazul administrării împreună numai cu amprenavir. ASC de amprenavir a crescut cu 31% și C_{max} a scăzut cu 16%. Se așteaptă o creștere similară a concentrațiilor de itraconazol ca pentru ketoconazol. Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru nici unul dintre medicamente în cazul administrării concomitente de ketoconazol sau itraconazol și amprenavir.

Metronidazol: Este contraindicată administrarea de Agenerase soluție orală la pacienții tratați cu metronidazol (vezi pct. 4.3).

Alte interacțiuni posibile

Alte medicamente, enumerate mai jos, incluzând exemple de substraturi, inhibitori sau inductori ai CYP3A4, pot duce la interacțiuni în cazul administrării concomitente cu Agenerase. Nu se cunoaște și nu a fost investigată semnificația clinică a acestor posibile interacțiuni. De aceea, în cazul administrării concomitente cu Agenerase, pacienții trebuie monitorizați pentru reacții toxice asociate cu aceste medicamente.

Alcool și inhibitori ai metabolizării alcoolului: Agenerase soluție orală conține propilenglicol (550 mg/ml), care este metabolizat în principal prin intermediul alcool dehidrogenazei. Din acest motiv, este contraindicată administrarea concomitentă cu disulfiram sau alte medicamente care reduc metabolizarea alcoolului (de ex. metronidazol) și produse care conțin alcool (de ex. ritonavir soluție orală) sau propilenglicol suplimentar (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Antiacide: pe baza datelor referitoare la alți inhibitori de protează, este recomandabil să nu se administreze antiacide în același timp cu Agenerase, deoarece poate fi afectată absorbția acestuia. Se recomandă ca antiacidele și Agenerase să se administreze la interval de cel puțin o oră.

Substanțe active anticonvulsivante: administrarea concomitentă de substanțe active anticonvulsivante cunoscute ca inductoare enzimatică (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină) împreună cu amprenavir poate conduce la o scădere a concentrațiilor plasmatice ale amprenavir. Aceste asocieri trebuie utilizate cu precauție și este recomandată monitorizarea concentrațiilor terapeutice (vezi pct. 4.4).

Blocante de canale de calciu: amprenavirul poate determina creșterea concentrațiilor serice ale blocantelor canalelor de calciu cum ar fi amlodipina, diltiazemul, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nifedipina și verapamilul, ceea ce poate conduce la o acțiune și o toxicitate mai mare a acestor medicamente.

Medicamente pentru disfuncția erectilă: pe baza datelor cunoscute pentru alți inhibitori de protează, este necesară precauție la prescrierea inhibitorilor de PDE5 (de exemplu sildenafil și vardenafil) la pacienții care primesc Agenerase. Administrarea concomitentă cu Agenerase poate crește marcat concentrațiile plasmatice ale inhibitorului de PDE5 și numărul reacțiilor adverse asociate, inclusiv hipotensiune arterială, tulburări vizuale și priapism (vezi pct. 4.4).

Fluticazonă propionat (interacțiuni cu ritonavirul): într-un studiu clinic în care s-a administrat ritonavir capsule de 100 mg de două ori pe zi împreună cu 50 μg de fluticazonă propionat intranasal (de 4 ori pe zi) timp de 7 zile la subiecți sănătoși, concentrațiile plasmatice ale fluticazon propionat au crescut semnificativ, în vreme ce concentrațiile cortizolului endogen au scăzut cu aproximativ 86% (interval de încredere de 90%: 82-89%). Pot fi așteptate efecte de intensitate mai mare în cazul inhalării de fluticazonă propionat. A fost raportată apariția de efecte corticosteroide sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresia corticosuprarenalei, la pacienții care au primit ritonavir și fluticazonă

propionat cu administrare intranasală sau inhalatorie; această situație poate să apară de asemenea și în cazul altor corticosteroizi metabolizați de către P450 3A, ca de exemplu budesonida. Prin urmare, administrarea concomitentă de Agenerase cu ritonavir și a acestor glucocorticoizi nu este recomandată decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul de apariție a efectelor corticosteroide sistemice (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare o reducere a dozei de glucocorticoizi cu monitorizarea atentă a efectelor locale și sistemice sau o trecere la un glucocorticoid care nu reprezintă un substrat al CYP3A4 (de exemplu beclometazona). În plus, în cazul opririi administrării de glucocorticoizi, este posibil ca reducerea progresivă a dozelor să necesite o perioadă mai lungă de timp. Până în prezent nu sunt cunoscute efectele expunerii sistemice mari la fluticazonă asupra concentrațiilor plasmatice ale ritonavir.

Inhibitorii de HMG-CoA reductază: este de așteptat ca inhibitorii de HMG-CoA reductază, cum ar fi lovastatina și simvastatina, a căror metabolizare depinde într-o mare măsură de CYP3A4, să aibă concentrații plasmatice mult crescute în cazul administrării concomitente cu Agenerase. Deoarece concentrațiile crescute de inhibitori de HMG-CoA reductază pot determina apariția miopatiei, inclusiv rabdomiolizei, asocierea acestor medicamente cu Agenerase nu este recomandată. Metabolizarea atorvastatinei depinde în mai mică măsură de CYP3A4. În cazul utilizării împreună cu Agenerase, trebuie administrată doza cea mai mică posibil de atorvastatină. Metabolizarea pravastatinei și fluvastatinei nu depinde de CYP3A4 și de aceea nu sunt de așteptat interacțiuni cu inhibitorii de protează. Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă utilizarea de pravastatină sau fluvastatină.

Imunosupresoare: se recomandă monitorizarea frecventă a concentrațiilor terapeutice de imunosupresoare până la atingerea concentrațiilor plasmatice stabile, deoarece concentrațiile de ciclosporină, rapamicină și tacrolimus pot fi crescute în cazul administrării concomitente cu amprenavir (vezi pct. 4.4).

Midazolam: midazolamul este metabolizat în proporție mare prin intermediul CYP3A4. Administrarea concomitentă cu Agenerase asociat sau nu cu ritonavir poate provoca o creștere mare a concentrației acestei benzodiazepine. Nu s-a desfășurat niciun studiu de interacțiune medicamentoasă privind administrarea concomitentă de Agenerase cu benzodiazepinele. Pe baza datelor pentru alți inhibitori CYP3A4, concentrațiile plasmatice ale midazolamului se așteaptă să fie semnificativ mai mari când midazolamul este administrat pe cale orală. De aceea Agenerase nu trebuie să fie administrat concomitant cu midazolam administrat pe cale orală (vezi pct. 4.3), pe de altă parte administrarea concomitentă de Agenerase și midazolam administrat pe cale parenterală trebuie făcută cu precauție. Datele obținute în cazul utilizării concomitente a midazolamului administrat pe cale parenterală cu alți inhibitori de protează sugerează a posibilă creștere de 3-4 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului. Dacă Agenerase asociat sau nu cu ritonavir este administrat concomitent cu midazolam administrat pe cale parenterală, această administrare ar trebui făcută într-o unitate de terapie intensivă (UTI) sau o unitate similară care asigură o atentă monitorizare clinică și o abordare medicală adecvată în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozelor de midazolam, în special dacă se administrează mai mult de o singură doză de midazolam.

Metadona și derivații opioizi: administrarea concomitentă de metadona și amprenavir duce la o scădere a C_{max} și a ASC ale enantiomerului activ de metadona (enantiomer R) cu 25% și, respectiv, 13%, în vreme ce C_{max} , ASC și C_{min} ale enantiomerului inactiv de metadona (enantiomer S) au scăzut cu 48%, 40% și, respectiv, 23%. În cazul administrării concomitente de metadona și amprenavir, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția sindromului de sevraj la opiacee, mai ales dacă se administrează și ritonavir în doze mici.

Comparativ cu un lot de control istoric nepereche, administrarea concomitentă de metadona și amprenavir a condus la o scădere cu 30%, 27% și 25% a ASC, C_{max} și, respectiv, C_{min} serice ale amprenavir. Nu pot fi făcute în prezent recomandări referitoare la ajustarea dozei de amprenavir în cazul administrării simultane cu metadona, din cauza inerentei încrederi scăzute în datele de la lotul de control istoric nepereche.

Anticoagulante orale: se recomandă o monitorizare mai frecventă a INR-ului (International Normalised Ratio) în cazul administrării de Agenerase împreună cu warfarină sau alte anticoagulante orale, din cauza unei posibile scăderi sau creșteri a efectului lor antitrombotic (vezi pct. 4.4).

Steroizi: estrogenii și progestativele pot interacționa cu amprenavirul. Totuși, informațiile disponibile în prezent nu sunt suficiente pentru a stabili natura acestei interacțiuni. Administrarea concomitentă a 0,035 mg de etinilestradiol și 1,0 mg de noretindron a dus la o scădere a ASC și C_{min} ale amprenavir cu 22% și, respectiv, 20%, C_{max} rămânând nemodificată. C_{min} a etinilestradiol a crescut cu 32%, iar ASC și C_{min} ale noretindron au crescut cu 18% și, respectiv, 45%. Sunt recomandate metode de contracepție alternative pentru femeile aflate la vârstă fertilă.

Antidepresive triciclice: monitorizarea atentă a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse ale antidepresivelor triciclice este recomandată în cazul în care acestea (de exemplu desipramina și nortriptilina) sunt administrate concomitent cu Agenerase (vezi pct. 4.4).

Paroxetină: concentrațiile plasmatice ale paroxetinei pot fi semnificativ reduse în cazul administrării concomitente cu amprenavir și ritonavir. Mecanismul acestei interacțiuni rămâne necunoscut. Pe baza comparațiilor cu datele anterioare, parametrii farmacocinetici ai amprenavirului nu au fost modificați de către paroxetină. De aceea, dacă paroxetina este administrată concomitent cu Agenerase și ritonavir abordarea recomandată este o stabilire treptată a dozei, pe baza unei evaluări clinice a răspunsului antidepresiv. În plus, pacienții cu doză stabilită de paroxetină care încep tratamentul cu Agenerase și ritonavir, trebuie monitorizați pentru răspunsul antidepresiv.

Alte substanțe: concentrațiile plasmatice ale altor substanțe pot fi crescute de către amprenavir. Acestea includ substanțe precum: clozapina, cimetidina, dapsona și loratadina. Unele substanțe (de exemplu lidocaina (pe cale sistemică) și halofantrina) administrate împreună cu Agenerase pot determina apariția de reacții adverse grave. Nu se recomandă utilizarea lor concomitentă (vezi pct. 4.4).

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina: nu există date adecvate privind utilizarea amprenavir la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Agenerase soluție orală nu trebuie utilizat în timpul sarcinii din cauza riscului potențial de toxicitate fetală datorită conținutului de propilenglicol (vezi pct. 4.3).

Alăptarea: în laptele femelelor de șobolan s-au identificat compuși având legătură cu amprenavirul, dar nu se cunoaște dacă amprenavirul este excretat în laptele uman. Un studiu privind reproducerea la femele gestante de șobolan, cu administrare începând din momentul nidației și continuând până la finalul perioadei de alăptare, a evidențiat reducerea ritmului de creștere a greutatea la descendenți în timpul perioadei de alăptare. Expunerea sistemică a femelelor la care s-au evidențiat aceste efecte, a fost similară expunerii la om după administrarea dozelor recomandate. Dezvoltarea ulterioară a descendenților, incluzând fertilitatea și funcția de reproducere, nu a fost influențată de administrarea de amprenavir la mamă.

De aceea, se recomandă ca mamele tratate cu Agenerase să nu își alăpteze copiii. În plus, se recomandă ca femeile cu infecție HIV să nu își alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Siguranța Agenerase a fost studiată la adulți și la copii cu vârste ≥ 4 ani, în studii clinice controlate, în

asociere cu diferiți alți agenți antiretrovirali. Evenimentele adverse despre care se consideră că se asociază cu administrarea de Agenerase sunt reprezentate de simptomele gastro-intestinale, erupțiile și paresteziile orale/periorale. Majoritatea reacțiilor adverse asociate cu terapia cu Agenerase au avut o intensitate ușoară-moderată, debut precoce și rareori au impus oprirea tratamentului. Pentru multe dintre aceste reacții, nu este clar dacă sunt legate de administrarea de Agenerase, de tratamentele concomitente utilizate în management-ul infecției HIV sau de evoluția infecției HIV.

Profilul de siguranță la copii a fost similar cu cel observat la adulți.

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos, în funcție de clasificarea MedDRA pe sisteme, aparate și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență utilizate sunt:

Foarte frecvente	≥ 1 din 10
Frecvente	≥ 1 din 100 și < 1 din 10
Mai puțin frecvente	≥ 1 din 1000 și < 1 din 100
Rare	≥ 1 din 10000 și < 1 din 1000

Categoriile de frecvență pentru evenimentele de mai jos se bazează pe datele obținute din studiile clinice și din perioada de după punerea pe piață.

Majoritatea evenimentelor adverse de mai jos provin din două studii clinice (PROAB3001, PROAB3006) la subiecți care nu au mai primit IP, la care s-a administrat Agenerase 1200 mg de două ori pe zi. Sunt incluse evenimentele (de grad 2-4) raportate de investigatorii studiului ca datorate medicației studiului și care au apărut la $>1\%$ dintre pacienți, precum și anomaliile de laborator de grad 3-4 apărute ca urmare a tratamentului. De menționat că incidența evenimentelor adverse observate în grupurile de comparație nu a fost luată în considerare.

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente:	Hipercolesterolemie
Frecvente:	Hipertrigliceridemie, creșteri ale amilazelor, redistribuție anormală a țesutului adipos, anorexie
Mai puțin frecvente:	Hiperglicemie

Hipertrigliceridemia, creșterile amilazelor și hiperglicemia (de grad 3-4) au fost raportate în principal la pacienți cu valori anormale la momentul inițial.

Creșterile colesterolemiei au avut o severitate de gradul 3-4.

Terapia antiretrovirală combinată a fost asociată cu redistribuția țesutului adipos (lipodistrofie) la pacienții cu HIV, inclusiv dispariția țesutului adipos subcutanat periferic și facial, creșterea adipozității intraabdominale și faciale, hipertrofia mamară și acumularea de țesut adipos la nivel cervical posterior (ceafă de bizon).

Redistribuția țesutului adipos a fost rară în studiul PROAB3001 cu amprenavir. Doar un caz (ceafă de bizon) a fost raportat la 113 ($< 1\%$) subiecți care nu mai primiseră anterior tratament antiretroviral, tratați cu amprenavir în asociere cu lamivudină/zidovudină pentru o perioadă medie de 36 de săptămâni. În studiul PROAB3006, au fost raportate șapte cazuri (3 %) la 245 de subiecți care mai primiseră anterior INRT, tratați cu amprenavir și la 27 (11 %) din 241 de subiecți tratați cu indinavir, în asociere cu diferiți INRT, pentru o perioadă medie de 56 săptămâni ($p < 0,001$).

Terapia antiretrovirală combinată a fost asociată cu anomalii metabolice cum ar fi hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, rezistența la insulină, hiperglicemia și creșterea concentrației de acid lactic (vezi pct. 4.4).

Tulburări psihice

Frecvente: Tulburări ale stării afective, tulburări depresive

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee

Frecvente: Parestezii orale/periorale, tremor, tulburări ale somnului

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: Diaree, greață, flatulență, vărsături

Frecvente: Dureri abdominale, disconfort abdominal, dispepsie, scaune moi

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: Creșteri ale concentrației plasmatice a transaminazelor

Mai puțin frecvente: Hiperbilirubinemie

Creșteri ale transaminazelor și hiperbilirubinemie (de grad 3-4) au fost raportate în principal la pacienții cu valori inițiale anormale. Aproape toți subiecții cu valori anormale la testele funcționale hepatice aveau infecție cu virusul hepatitic B sau C.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: Eruptie

Mai puțin frecvente: Edem angioneurotic

Rare: Sindrom Stevens Johnson

Erupțiile cutanate au fost în general ușoare-moderate, eritematoase sau maculopapulare, însoțite sau nu de prurit, apărând în timpul celei de-a doua săptămâni de terapie, și au dispărut spontan în două săptămâni, fără a necesita întreruperea tratamentului cu amprenavir. O incidență mai mare a erupțiilor a fost raportată la pacienții tratați cu amprenavir în combinație cu efavirenz. Au apărut de asemenea reacții cutanate grave sau care pun viața în pericol la pacienții tratați cu amprenavir (vezi pct. 4.4).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

La administrarea inhibitorilor de protează, în special în asociere cu analogi nucleozidici, au fost raportate creșteri ale CPK, mialgii, miozită și, rar, rabdomioliză.

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia combinată antiretrovirală (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Fatigabilitate

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (CART), pot să apară reacții inflamatorii la infecții oportuniste asimptomatice sau reziduale (vezi pct. 4.4).

Experiența limitată cu Agenerase soluție orală a arătat un profil de siguranță similar cu cel pentru capsule.

La pacienții care au mai primit IP, tratați cu Agenerase capsule 600 mg de două ori pe zi și doze mici de ritonavir, 100 mg de două ori pe zi, natura și frecvența reacțiilor adverse (de grad 2-4) și a

anomaliilor de laborator de grad 3/4 au fost similare celor observate în cazul administrării de Agenerase singur, cu excepția hipertrigliceridemie și concentrațiilor plasmatice crescute de CPK care au fost foarte frecvente la pacienții tratați cu Agenerase și doze mici de ritonavir.

4.9 Supradozaj

Există puține raportări de supradozaj cu Agenerase. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru apariția simptomelor de toxicitate (vezi pct. 4.8), și, în funcție de caz, trebuie să se asigure tratament suportiv standard. Agenerase soluție orală conține o cantitate mare de propilenglicol (vezi pct. 4.4). În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea și tratarea anomaliilor echilibrului acidobazic. Propilenglicolul poate fi îndepărtat prin hemodializă. Deoarece amprenavirul se leagă în mare parte de proteinele plasmatice, este puțin probabil ca dializa să fie utilă în reducerea concentrațiilor plasmatice ale amprenavir.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitor de protează; codul ATC: JO5A E05

Mecanism de acțiune

Amprenavir este un inhibitor competitiv al proteazei HIV-1. Amprenavirul se fixează la situsul activ al proteazei HIV-1 și astfel previne dezvoltarea precursorilor poliproteinelor gag și gag-pol, ducând la formarea de particule virale neinfecțioase imature. Activitatea antivirală a fosamprenavirului observată *in vitro* se datorează prezenței unor urme de amprenavir.

Activitatea antivirală *in vitro*

Activitatea antivirală a amprenavirului *in vitro* a fost evaluată împotriva HIV-1 IIIB pe linii celulare limfoblastice (MT-4, CEM-CCRF, H9) cu infecție atât acută cât și cronică și pe limfocitele din sângele periferic. Concentrația inhibitorie 50% (CI₅₀) a amprenavirului a fost cuprinsă între 0,012 și 0,08 μM în celulele cu infecție acută și a fost de 0,41 μM în cele cu infecție cronică (1 μM = 0,50 μg/ml). Nu a fost stabilită legătura dintre activitatea *in vitro* a amprenavirului împotriva HIV-1 și inhibarea replicării HIV-1 la om.

Rezistența

In vitro

În timpul experimentelor de treceri seriate *in vitro* au fost selectate tulpini de HIV-1 cu sensibilitate scăzută la amprenavir. Reducerea sensibilității virusului la amprenavir a fost asociată cu apariția mutațiilor I50V sau I84V sau V32I+I47V sau I54M.

In vivo

a) Pacienți cărora nu li s-a administrat anterior IP sau TAR

(Notă: Agenerase nu este aprobat la pacienți cărora nu li s-a administrat anterior IP sau TAR)

În dezvoltarea programelor de administrare a amprenavir/fosamprenavir, cu și fără administrare concomitentă de ritonavir, au fost evaluate diferite regimuri terapeutice. În cadrul acestor regimuri, analiza probelor când terapia a eșuat din punct de vedere virusologic a definit patru căi principale de rezistență: V32I+ I47V, I50V, I54L/M și I84V. Mutații suplimentare observate care pot contribui la rezistență au fost: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V și I93L.

Când pacienții cărora nu li s-a administrat anterior TAR au fost tratați cu dozele aprobate curent de fosamprenavir/ritonavir, precum și în cazul altor regimuri cu IP potențatoare, cu ritonavir, mutațiile descrise au fost rareori observate. Șaisprezece din 434 pacienți netratați anterior cu TAR, cărora li s-a administrat fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi în ESS100732 au prezentat eșec terapeutic din punct de vedere virusologic până în săptămâna 48, pentru 14 genotipuri izolate. Trei din 14 tulpini izolate au prezentat mutații rezistente la proteaze. O mutație rezistentă a fost observată la fiecare 3 tulpini izolate: K20K/R, I54I/L, respectiv I93I/L.

Analiza genotipică a tulpinilor izolate de la 13 din 14 pacienți copii și adolescenți la care terapia a eșuat din punct de vedere virusologic, dintre 59 pacienți înrolați cărora nu li s-a administrat anterior IP, a demonstrat modele de rezistență similare cu cele observate la adulți.

b) Pacienți tratați anterior cu IP

Amprenavir

Următoarele mutații au apărut la pacienții la care terapia a eșuat din punct de vedere virusologic, în studiile la pacienți tratați anterior cu IP, PRO30017 (600 mg amprenavir / 100 mg ritonavir de două ori pe zi în sub-studiul A și B cu 80, respectiv 37 pacienți): 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 și I93L/M.

Fosamprenavir

Următoarele mutații au apărut la pacienții la care terapia a eșuat din punct de vedere virusologic timp de 96 de săptămâni, în studiile la pacienți tratați anterior cu IP, APV30003 și extensia sa, APV30005 (700 mg fosamprenavir / 100 mg ritonavir de două ori pe zi: n=107): L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A și L90M.

În studiile la pacienți copii și adolescenți, APV20002, APV20003 și APV29005, 67 pacienți tratați anterior cu IP au fost tratați cu fosamprenavir / ritonavir și din 22 cazuri în care terapia a eșuat din punct de vedere virusologic, pentru care s-au izolat genotipuri, nouă pacienți au fost găsiți cu mutații proteazice provocate de tratament. Profilele mutaționale au fost similare celor descrise la adulții tratați anterior cu IP și cu fosamprenavir / ritonavir.

Analizele bazate pe testarea rezistenței genotipice

Sistemele de interpretare ale genotipului pot fi folosite pentru estimarea activității amprenavir / ritonavir sau fosamprenavir / ritonavir la subiecții cu tulpini selectate rezistente la IP. Algoritmul ANRS AC-11 curent (Iulie 2006) pentru fosamprenavir / ritonavir definește rezistența ca prezența mutațiilor V32I+I47A/V sau I50V sau cel puțin a patru dintre mutațiile: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V și L90M și fiind asociată cu rezistența fenotipică crescută la fosamprenavir cu ritonavir, precum și cu probabilitatea redusă a răspunsului virusologic (rezistența). Concluziile referitoare la relevanța anumitor mutații sau modelelor de mutații fac subiectul modificării cu date suplimentare și se recomandă să fie consultate mereu sistemele de interpretare curente pentru analiza rezultatelor testului de rezistență.

Analizele bazate pe testarea rezistenței fenotipice

Sistemele de interpretare fenotipică validate clinic pot fi utilizate în asociere cu datele genotipice pentru estimarea activității amprenavir / ritonavir sau fosamprenavir / ritonavir la pacienții cu tulpini izolate rezistente la IP. Companiile de diagnostic pentru testarea rezistenței au dezvoltat fenotipuri clinice separate pentru FPV/RTV care pot fi utilizate pentru interpretarea rezultatelor testelor de rezistență.

Rezistența încrucișată

În timpul experimentelor de treceri seriate *in vitro* au fost selectate tulpini de HIV-1 cu sensibilitate scăzută la amprenavir. Reducerea sensibilității virusului la amprenavir a fost asociată cu apariția mutațiilor I50V sau I84V sau V32I+I47V sau I54M. Fiecare dintre aceste patru modele genetice asociate cu reducerea sensibilității la amprenavir produce rezistență încrucișată la ritonavir, dar sensibilitatea la indinavir, nelfinavir și saquinavir se păstrează, în general. În prezent, există date cu privire la rezistența încrucișată între amprenavir și alți inhibitori de protează pentru toate 4 căile rezistenței fosamprenavirului, fie singură sau în asociere cu alte mutații. Pe baza datelor de la douăzecișicinci pacienți netratați anterior cu antiretrovirale, la care a eșuat tratamentul cu fosamprenavir (unul dintre ei prezentând rezistență inițială la lopinavir și saquinavir și altul la tipranavir) căile rezistenței asociate cu amprenavir produc rezistență încrucișată limitată la atazanavir/ritonavir (trei din 25 tulpini izolate), darunavir/ritonavir (patru din 25 tulpini izolate), indinavir/ritonavir (una din 25 tulpini izolate), lopinavir/ritonavir (trei din 24 tulpini izolate), saquinavir (trei din 24 tulpini izolate) și tipranavir/ritonavir (patru din 24 tulpini izolate). Dimpotrivă, amprenavir păstrează acțiunea împotriva unor tulpini selectate rezistente la alte IP și păstrarea acestei acțiuni ar depinde de numărul și tipul mutațiilor rezistente la proteaze prezente în tulpinile selectate.

Numărul de mutații cheie care conferă rezistență la IP crește marcat cu durata administrării unui tratament care conține un IP ineficace. Se recomandă oprirea precoce a tratamentelor ineficace pentru a limita acumularea de mutații multiple, care poate fi defavorabilă pentru un o terapie de salvare ulterioară.

Este improbabilă apariția rezistenței încrucișate între amprenavir și inhibitorii de revers transcriptază deoarece enzimele țintă sunt diferite.

Nu este recomandată utilizarea de Agenerase ca monoterapie, din cauza apariției rapide a rezistenței.

Experiența clinică:

Adulți tratați anterior cu inhibitori de protează (IP), Agenerase capsule amplificat cu ritonavir

Dovada eficacității Agenerase asociat cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi se bazează pe rezultatele studiului PRO30017, un studiu randomizat, deschis, în care adulților tratați anterior cu IP și eșec virologic (încărcătură virală ≥ 1000 multiplicări/ml) li s-a administrat fie Agenerase (600 mg de două ori pe zi) în asociere cu ritonavir (100 mg de două ori pe zi) și inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT), fie o terapie standard cu IP, în general, amplificat cu ritonavir în doză mică.

O sută șaiszeci și trei (163) de pacienți cu virus sensibil la Agenerase, tratați cu cel puțin un alt IP și cu cel puțin un INRT au fost incluși în substudiul A al studiului PRO30017. Analiza principală a evaluat non-inferioritatea APV/r comparativ cu grupul cu terapie standard cu IP, în ceea ce privește modificarea medie ajustată în funcție de timp față de valoarea inițială (AAUCMB) a încărcăturii virale plasmatice (ARN HIV-1) la săptămâna 16, utilizând o limită de non-inferioritate de 0,4 log₁₀ multiplicări/ml.

Rezultate la săptămâna 16

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	Terapie standard cu IP (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV(20%)	Diferența între tratamente
<i>Caracteristici inițiale</i>			
Valoare mediană a ARN HIV-1 (log ₁₀ multiplicări/ml) (interval)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Valoare mediană CD4 (celule/ml) (interval)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Număr de IP administrați anterior [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Număr median de mutații principale ale IP ¹	1,0 (interval 0-2)	1,0 (interval 0-2)	
Număr de INRT administrați anterior [n (%)]			
≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Rezultate^a</i>			
Valoare medie plasmatică a ARN HIV-1 AAUCMB (log ₁₀ multiplicări/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (–0,250; 0,335) ^c
Valoare plasmatică a ARN HIV-1 sub 400 multiplicări/ml (%)	66	70	6 (–21, 9) ^c

^a Populația expusă la tratament (în intenție de tratament): Analiză observată

^b Diferența medie stratificată

^c Interval de încredere 95%

¹ Mutațiile principale au fost definite conform IAS USA (International AIDS Society USA) la momentul analizei inițiale, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Copii intens tratați anterior, Agenerase neamplificat cu ritonavir

Dovada eficacității Agenerase neamplificat se bazează pe rezultatele a două studii clinice necontrolate, la care au participat 288 de copii cu infecție cu HIV, cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani, dintre care 152 fuseseră tratați anterior cu IP. Studiile au evaluat Agenerase soluție orală și capsule, în doze de 15 mg/kg de trei ori pe zi, 20 mg/kg de trei ori pe zi, 20 mg/kg de două ori pe zi și 22,5 mg/kg de două ori pe zi, dar majoritatea subiecților a fost tratați cu 20 mg/kg de două ori pe zi. Subiecții cu vârste mai mari sau egale cu 13 ani și greutate de cel puțin 50 kg au fost tratați cu 1200 mg Agenerase de două ori pe zi. Nu s-au administrat simultan doze mici de ritonavir și majoritatea subiecților cărora li se administraseră anterior IP au fost expuși anterior la cel puțin unul (78 %) sau doi (42 %) dintre INRT administrați concomitent cu Agenerase. La săptămâna 48, aproximativ 25% din subiecții înrolați au avut ARN HIV-1 plasmatic < 10000 multiplicări/ml și 9 % < 400 multiplicări/ml, cu o modificare mediană față de valoarea inițială a limfocitelor CD4+ de 26 celule/mm³ (n=74).

Pe baza acestor date, trebuie evaluat cu atenție beneficiul așteptat al administrării de Agenerase neamplificat în cazul optimizării terapiei la copii care au fost tratați anterior cu IP.

Nu există date privind eficacitatea Agenerase amplificat la copii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție: după administrarea pe cale orală, amprenavirul are o absorbție bună și rapidă. Nu se cunoaște biodisponibilitatea absolută datorită lipsei unei forme farmaceutice cu administrare intravenoasă la om. Aproximativ 90 % dintr-o doză de amprenavir radiomarcant administrat pe cale orală s-a regăsit în materiile fecale și urină, în principal sub formă de metaboliți ai amprenavirului. După administrarea pe cale orală, intervalul mediu de timp (t_{max}) până la atingerea concentrației serice maxime de amprenavir este de 1-2 ore în cazul capsulelor și de 0,5-1 oră pentru soluția orală. Un al doilea vârf apare după 10-12 ore și se poate datora fie absorbției întârziate fie recirculării enterohepatice.

La dozele terapeutice (1200 mg de două ori pe zi), media concentrației plasmatice maxime la starea de echilibru ($C_{max,se}$) pentru capsulele de amprenavir este de 5,36 $\mu\text{g/ml}$ (0,92-9,81), iar concentrația plasmatică minimă la starea de echilibru ($C_{min,se}$) este de 0,28 $\mu\text{g/ml}$ (0,12-0,51). ASC medie pentru un interval dintre doze de 12 ore este de 18,46 $\mu\text{g.h/ml}$ (3,02-32,95). Capsulele de 50 mg și 150 mg s-au dovedit bioechivalente. La doze echivalente, biodisponibilitatea soluției orale este mai mică decât cea a capsulelor, cu ASC și C_{max} cu aproximativ 14% și respectiv 19% mai mici (vezi pct. 4.2).

Deși administrarea de amprenavir împreună cu alimente a dus la o scădere cu 25% a ASC, nu a avut nici un efect asupra concentrației plasmatice de amprenavir la 12 ore după administrarea dozei (C_{12}). Deci, deși alimentele influențează gradul și rata absorbției, concentrația plasmatică minimă la stare de echilibru ($C_{min,se}$) nu a fost afectată de administrarea împreună cu alimentele.

Distribție: volumul aparent de distribuție este de aproximativ 430 litri (6 l/kg la o greutate de 70 kg), sugerând un volum larg de distribuție, cu pătrunderea liberă a amprenavirului în țesuturile din afara circulației sistemice. Concentrația de amprenavir de la nivelul lichidului cefalorahidian este mai mică de 1 % din concentrația plasmatică.

În studii *in vitro*, legarea de proteinele plasmatice a amprenavirului a fost de aproximativ 90 %. Amprenavirul se leagă în principal de alfa-1-acid glicoproteină (AAG), dar și de albumină. S-a demonstrat că concentrațiile de AAG scad în timpul terapiei antiretrovirale. Această modificare duce la scăderea concentrației plasmatice a substanței active totale, dar cantitatea de amprenavir liber, care reprezintă forma activă, rămâne probabil nemodificată. În vreme ce concentrațiile absolute ale substanței libere rămân constante, procentul de substanță activă liberă variază în funcție de oscilațiile concentrațiilor totale ale substanței active la starea de echilibru de la $C_{max,se}$ la $C_{min,se}$ pe parcursul intervalului dintre doze. Acest lucru duce la variații ale volumului aparent de distribuție al substanței active totale, volumul de distribuție al substanței active libere rămânând nemodificat.

În general, nu au fost observate interacțiuni semnificative clinic legate de deplasarea de pe proteinele AAG de către medicamente care se leagă în principal de acestea. De aceea, apariția de interacțiuni cu amprenavirul prin deplasarea de pe proteinele plasmatice este foarte puțin probabilă.

Metabolizare: amprenavirul este metabolizat în principal la nivel hepatic, mai puțin de 3 % fiind eliminat nemodificat în urină. Principala cale de metabolizare o constituie enzima CYP3A4 a citocromului P450. Amprenavirul reprezintă substrat al CYP3A4 și inhibă CYP3A4. Din această cauză, medicamentele care sunt inductori, inhibitori sau substraturi ale CYP3A4 trebuie utilizate cu precauție în cazul administrării simultane cu Agenerase (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

Eliminare: timpul de înjumătățire plasmatică al amprenavirului este între 7,1 și 10,6 ore. După administrarea pe cale orală de doze multiple de amprenavir (1200 mg de două ori pe zi), nu există acumulare de substanță activă semnificativă clinic. Calea principală de eliminare a amprenavirului este prin metabolizare hepatică, mai puțin de 3 % fiind eliminat nemodificat în urină. Metaboliții și amprenavirul nemodificat din urină și din materiile fecale reprezintă aproximativ 14 %, respectiv, 75% din doza de amprenavir administrată.

Grupuri speciale de pacienți:

Copii: farmacocinetica amprenavirului la copii (cu vârsta ≥ 4 ani) este similară cu cea de la adulți. Administrarea de doze de 20 mg/kg de două ori pe zi și 15 mg/kg de trei ori pe zi de Agenerase capsule a dus la o expunere zilnică la amprenavir similară cu cea de la adulții care au primit 1200 mg de două ori pe zi. Amprenavir soluție orală are o biodisponibilitate cu 14 % mai mică față de Agenerase capsule; de aceea, dozele de Agenerase capsule nu sunt proporționale cu dozele de Agenerase soluție orală exprimate în mg.

Vârstnici: farmacocinetica amprenavirului nu a fost studiată la pacienți cu vârsta peste 65 de ani.

Insuficiență renală: pacienții cu insuficiență renală nu au fost studiați în mod special. Mai puțin de 3% din doza terapeutică de amprenavir se elimină nemodificată în urină. Influența insuficienței renale asupra eliminării amprenavir trebuie să fie minimă, și, de aceea, nu este considerată necesară nici o ajustare a dozei inițiale.

Insuficiență hepatică: farmacocinetica amprenavirului este semnificativ alterată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată-severă. ASC a fost de aproape trei ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și de patru ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică severă. De asemenea clearance-ul a fost scăzut corespunzător cu creșterile ASC. Agenerase soluție orală nu trebuie utilizat la pacienții cu afectare sau insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii pe termen lung de carcinogenitate cu amprenavir la șoareci și șobolani, s-a înregistrat apariția de adenoame hepatocelulare benigne la masculi, la nivele de expunere echivalente cu de 2 ori (în cazul șoarecilor) sau de 3,8 ori (în cazul șobolanilor) mai mari decât cele obținute la om la administrarea de 1200 mg de două ori pe zi de amprenavir singur. La șoarecii masculi s-a observat apariția de focare de alterări hepatocelulare la doze de cel puțin două ori mai mari decât cele de la om în cazul expunerii terapeutice.

În toate loturile de șoareci masculi cu tratament cu amprenavir a fost observată o incidență mai mare a carcinomului hepatocelular. Totuși această creștere nu a diferit la teste adecvate semnificativ statistic față de lotul de control de șoareci masculi. Mecanismul responsabil de apariția adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare observate în aceste studii nu a fost elucidat, iar importanța acestor efecte la om este incertă. Totuși, există puține dovezi din datele referitoare la expunerea la om, atât din studiile clinice cât și în urma utilizării după punerea pe piață, care să sugereze că aceste efecte sunt semnificative clinic.

Amprenavirul nu a fost mutagen sau genotoxic într-o serie de teste de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo*, incluzând mutația inversă bacteriană (testul Ames), testul pe limfomul de șoarece, micronuclei la șobolan și aberații cromozomiale ale limfocitelor periferice umane.

În studii de toxicologie la animale adulte, majoritatea rezultatelor semnificative clinic au fost legate de tulburări la nivel hepatic și la nivel gastro-intestinal. Toxicitatea hepatică a constat în creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice, a greutateii ficatului și date de microscopie inclusiv necroză hepatocelulară. Această toxicitate hepatică poate fi monitorizată și detectată în clinică prin determinarea AST, ALT și a fosfatazei alcaline. Totuși, nu s-a observat toxicitate hepatică semnificativă la pacienții tratați în cadrul studiilor clinice, nici în timpul administrării de Agenerase și nici după întreruperea administrării acestuia.

Amprenavirul nu a afectat fertilitatea.

În studiile la animale, nu s-a pus în evidență toxicitate locală sau potențial de sensibilizare, dar a fost identificată acțiunea iritativă la nivelul ochiului de iepure.

Studii de toxicitate la animale tinere, tratate de la vârsta de 4 zile, a dus la rate mari de mortalitate atât

în lotul de control cât și în cel care a primit amprenavir. Aceste rezultate sugerează că animalele tinere nu au căi metabolice complet dezvoltate care să le permită să elimine amprenavirul sau unele componente critice ale produsului (de exemplu propilen glicol, PEG 400). Totuși, posibilitatea de apariție a reacției anafilactice prin expunere la PEG 400 nu a putut fi exclusă. Nu au fost încă stabilite, în studii clinice, siguranța și eficacitatea administrării de amprenavir la copii cu vârsta sub 4 ani.

La femele gestante de șoareci, iepuri și șobolani nu au existat efecte importante în ceea ce privește dezvoltarea embrionară. Totuși, la expuneri sistemice plasmatice semnificativ mai mici (iepur) sau nesemnificativ mai mari (șobolani) decât nivelele de expunere estimate la om în urma administrării de doze terapeutice, au fost observate unele modificări minore, inclusiv alungirea timusului și modificări scheletice minore, indicând întârzierea dezvoltării. La iepuri și la șobolani a fost evidențiată o creștere a greutatei placentei, dependentă de doză, care poate indica efecte în ceea ce privește funcțiile placentei. De aceea, se recomandă ca femeile de vârstă fertilă care primesc Agenerase să utilizeze mijloace contraceptive eficiente (de exemplu metode de barieră).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Propilenglicol,
macrogol 400 (PEG 400),
d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinat,
acesulfam de potasiu,
zaharină sodică,
clorură de sodiu,
aromă artificială de struguri,
aromă naturală de mentă,
mentol,
acid citric anhidru,
citrat de sodiu dihidrat,
apă purificată.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se arunca soluția orală după 15 zile de la prima deschidere a flaconului.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane albe din polietilenă cu densitate mare (HDPE) conținând 240 ml soluție orală. O măsură dozatoare a 20 ml este furnizată în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/148/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 octombrie 2000
Data ultimei reautorizări: 17 Noiembrie 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Capsule moi

- Glaxo Operations UK Limited, trading as Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Marea Britanie
Autorizație de fabricare emisă la 30 iunie 1995 de către Agenția de Control a medicamentului,
Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, Londra SW8 5NQ, Marea Britanie.

Soluție orală

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Agenerase 50 mg capsule moi
Amprenavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține amprenavir 50 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține glicerol, sorbitol E420 și propilenglicol
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

480 capsule moi

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/148/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
ETICHETA FLACONULUI**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Agenerase 150 mg capsule moi
Amprenavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține amprenavir 150 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține glicerol, sorbitol E420 și propilenglicol
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

240 capsule moi

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/148/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Agenerase 150 mg capsule moi
Amprenavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține amprenavir 150 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține glicerol, sorbitol E420 și propilenglicol
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Conținutul ambalajului : Două flacoane fiecare conținând 240 capsule moi

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/148/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Agenerase 15 mg/ml soluție orală
Amprenavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

amprenavir 15 mg/ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține propilenglicol, potasiu și sodiu
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Conținutul flaconului : 240 ml soluție orală conținând amprenavir 15 mg/ml
O măsură dozatoare a 20 ml este furnizată în cutie.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALȚA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se arunca soluția orală după 15 zile de la prima deschidere a flaconului.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/148/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Agenerase 15 mg/ml soluție orală
Amprenavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

amprenavir 15 mg/ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține propilenglicol, potasiu și sodiu
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Conținutul flaconului : 240 ml soluție orală conținând amprenavir 15 mg/ml
O măsură dozatoare a 20 ml este furnizată în cutie.

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se arunca soluția orală după 15 zile de la prima deschidere a flaconului.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/00/148/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Agenerase 50 mg capsule moi Amprenavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

- 1) Ce este Agenerase și pentru ce se utilizează
- 2) Înainte să luați Agenerase
- 3) Cum să luați Agenerase
- 4) Reacții adverse posibile
- 5) Cum se păstrează Agenerase
- 6) Informații suplimentare

1. CE ESTE AGENERASE ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Agenerase aparține unei grupe de medicamente antivirale numite inhibitori de protează. Aceste medicamente sunt utilizate pentru tratarea infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Agenerase este utilizat la adulții și la copiii cu vârste peste 4 ani infectați cu HIV-1 și care au primit anterior tratament cu inhibitori de protează (IP). Agenerase se prescrie pentru utilizare în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. În mod normal, medicul dumneavoastră vă va recomanda că administrarea Agenerase capsule trebuie asociată cu ritonavir în doze mici pentru amplificarea eficacității sale. Alegerea tratamentului cu Agenerase se va baza pe testele de rezistență efectuate de către medicul dumneavoastră și pe tratamentele anterioare pe care le-ați primit.

Beneficiile amprenavirului amplificat cu ritonavir nu au fost demonstrate la pacienții care nu au primit anterior IP.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI AGENERASE

Nu luați Agenerase

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la amprenavir sau la oricare dintre celelalte componente ale Agenerase.
- dacă aveți o boală hepatică severă (vezi ‘Aveți grijă deosebită când utilizați Agenerase’).
- dacă luați în prezent vreunul dintre următoarele medicamente:
 - astemizol sau terfenadină (utilizate în mod obișnuit pentru tratarea simptomelor alergice – aceste medicamente pot fi disponibile fără prescripție medicală)
 - pimozidă (utilizată pentru tratarea schizofreniei)
 - cisapridă (utilizată pentru ameliorarea anumitor afecțiuni ale stomacului)
 - derivați de ergot (utilizați pentru tratarea durerii de cap)
 - rifampicină (utilizată pentru tratarea tuberculozei)
 - amiodaronă, chinidină (utilizată pentru tratarea tulburărilor de ritm cardiac)
 - flecainidă și propafenonă (medicamente pentru inimă)

- triazolam și midazolam administrate pe cale orală (înghițite) (utilizate să vă ajute să dormiți și / sau să vă micșoreze anxietatea)
- bepridil (utilizat pentru tratarea hipertensiunii artriale)
- dacă luați în prezent vreun produs care conține sunătoare (*Hypericum perforatum*), deoarece aceasta poate împiedica acțiunea Agenerase (vezi Utilizarea altor medicamente).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă încadrați în vreuna dintre situațiile enumerate sau dacă luați vreunul dintre medicamentele de mai sus.

Aveți grijă deosebită când utilizați Agenerase

Va trebui să luați zilnic Agenerase. Acest medicament ajută la controlul bolii dumneavoastră, dar nu reprezintă un tratament care vindecă infecția HIV. Puteți să faceți în continuare alte infecții și alte boli asociate cu infecția HIV. Periodic trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră. Nu opriți administrarea medicamentului fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă medicul dumneavoastră v-a recomandat să luați Agenerase capsule împreună cu doze mici de ritonavir, utilizat pentru amplificarea acțiunii sale, vă rugăm să citiți cu atenție Prospectul de la ritonavir înainte de a începe tratamentul.

La momentul actual, nu există suficiente informații pentru a recomanda utilizarea de Agenerase la copii cu vârsta sub 4 ani. De asemenea, nu există suficiente informații pentru a recomanda utilizarea de Agenerase capsule amplificat cu ritonavir la copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 12 ani sau la orice pacient a cărui greutate este mai mică de cincizeci de kilograme.

Agenerase poate interacționa cu alte medicamente pe care le luați, de aceea este important să citiți punctul următor "Utilizarea altor medicamente" înainte de administrarea acestui medicament.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră despre orice afecțiune medicală pe care o aveți sau ați avut-o.

- Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți istoric de boli hepatice. Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu medicamente antiretrovirale au un risc crescut de reacții adverse hepatice severe și care posibil se pot finaliza cu deces și pot necesita teste de sânge pentru verificarea funcției hepatice.
- Nu a fost studiată utilizarea de Agenerase împreună cu ritonavir la pacienții cu boală hepatică. Dacă boala dumneavoastră hepatică este severă, nu trebuie să utilizați această asociere.
- A fost studiată administrarea de Agenerase capsule (fără efectul de amplificare al ritonavirului) la pacienți cu afectare hepatică. Dacă aveți o boală hepatică și medicul dumneavoastră decide să utilizați Agenerase capsule neamplificat (adică fără ritonavir), este posibil ca doza de Agenerase să necesite ajustări.
- Au existat raportări de creștere a frecvenței sângerărilor la pacienții hemofilici care iau inhibitori de protează. Nu se cunoaște cauza. Este posibil să aveți nevoie de administrare suplimentară de factor VIII pentru a controla sângerarea.
- La pacienții care primesc terapie antiretrovirală combinată poate să apară redistribuția, acumularea sau reducerea țesutului gras. Contactați-vă medicul dacă observați modificări legate de țesutul gras.
- La unii pacienți cu stadii avansate ale infecției HIV (SIDA) și cu istoric de infecții oportuniste, pot apare semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare la puțin timp după inițierea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome sunt datorate ameliorării răspunsului imun al organismului, care permite corpului să combată infecțiile care au fost prezente fără simptome evidente. Dacă observați orice simptom de infecție, vă rugăm informați-vă imediat medicul.
- Dacă aveți orice alte motive de îngrijorare legate de starea dumneavoastră de sănătate, discutați-le cu medicul dumneavoastră.

Afecțiuni osoase

Unii dintre pacienții care au primit terapie combinată antiretrovirală pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului).

Durata terapiei combinate antiretrovirale, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

Nu s-a demonstrat că tratamentul cu Agenerase reduce riscul transmiterii infecției HIV la alte persoane prin contact sexual sau transfuzii de sânge. Trebuie să continuați să utilizați măsurile de precauție corespunzătoare pentru prevenirea acestora.

Utilizarea altor medicamente

Înainte de începerea tratamentului cu Agenerase, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Acest lucru este **foarte important**, deoarece administrarea unor tipuri de medicamente în același timp cu Agenerase poate să crească sau să scadă efectul medicamentelor. Uneori, acest lucru poate conduce la afecțiuni medicale grave.

Există unele medicamente care **nu trebuie luate** împreună cu Agenerase (pentru informații suplimentare, vă rugăm citiți 'Nu luați Agenerase').

Agenerase poate interacționa cu anumite medicamente. Utilizarea următoarelor medicamente împreună cu Agenerase trebuie să se facă doar pe baza recomandării medicale: anestezice (de exemplu lidocaină), antibiotice (de exemplu rifabutină, claritromicină, dapsonă și eritromicină), antifungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol), antimalarice (de exemplu halofantrină), medicamente anticonvulsivante (de exemplu carbamazepină, fenitoină și fenobarbital), blocante ale canalelor de calciu (de exemplu amlodipină, diltiazem, felodipină, isradipină, nicardipină, nifedipină, nimodipină, nislodipină și verapamil), medicamente care scad valorile colesterolului din sânge (de exemplu atorvastatină, lovastatină și simvastatină), medicamente pentru disfuncția erectilă (impotență) (de exemplu sildenafil și vardenafil), inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (de exemplu delavirdină, efavirenz și nevirapină), opioizi (de exemplu metadona), hormoni ca estrogenii și progestativele (de exemplu contraceptivele hormonale ca 'pilula'), anumiți glucocorticoizi (de exemplu fluticazonă dipropionat și budesonidă), antidepresive triciclice (de exemplu desipramină și nortriptilină), medicamente sedative (de exemplu midazolam administrat prin injectare), paroxetină și altele (de exemplu clozapină și loratadină).

Dacă luați anumite medicamente care pot determina reacții adverse grave, cum ar fi carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina, lidocaina, ciclosporina, tacrolimusul, rapamicina, antidepresivele triciclice și warfarina în același timp cu Agenerase, medicul dumneavoastră poate să recomande efectuarea de teste sanguine suplimentare pentru a reduce la minim orice potențială problemă legată de siguranță.

Dacă luați anticoncepționale orale, în timpul tratamentului cu Agenerase se recomandă să utilizați o metodă alternativă de contracepție (de exemplu prezervativul) pentru prevenirea sarcinilor. Utilizarea concomitentă de anticoncepționale orale și Agenerase poate conduce la o scădere a efectului terapeutic al Agenerase.

Utilizarea Agenerase cu alimente și băuturi

Capsulele de Agenerase trebuie înghițite întregi, cu apă sau cu altă băutură. Acestea pot fi luate cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Informați medicul dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau dacă planuiți să rămâneți gravidă în viitorul apropiat. Nu a fost stabilită siguranța utilizării Agenerase în timpul sarcinii. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Nu este recomandat să alăptați în timp ce utilizați Agenerase. Se recomandă ca femeile HIV pozitive să nu alăpteze pentru a evita transmiterea HIV.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele Agenerase asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă Agenerase vă face să vă simțiți amețit, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Agenerase capsule

Aceste capsule conțin glicerol, care, în doze mari, poate determina apariția de reacții adverse. Glicerolul poate determina durere de cap, tulburări la nivelul stomacului și diaree.

Aceste capsule conțin, de asemenea, sorbitol. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a utiliza acest medicament.

Deoarece Agenerase capsule conține vitamina E, nu trebuie să mai luați suplimente cu vitamina E.

3. CUM SĂ LUAȚI AGENERASE

Luați întotdeauna Agenerase exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă este necesar să luați un antiacid pentru indigestie, sau dacă luați un medicament care conține un antiacid (de exemplu didanozină), vi se recomandă să îl luați cu mai mult de o oră înainte sau după administrarea de Agenerase, altfel efectele Agenerase pot fi reduse.

- Înghițiți întregi capsulele de Agenerase, cu apă sau cu altă băutură. Capsulele pot fi luate cu sau fără alimente.
- *Adulți și adolescenți (cu vârsta peste 12 ani) (cu greutate mai mare de 50 kg):* doza uzuală de Agenerase capsule este de 600 mg de două ori pe zi împreună cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi, și în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. Dacă medicul dumneavoastră decide că tratamentul cu ritonavir nu este adecvat pentru dumneavoastră, trebuie să creșteți doza de Agenerase (1200 mg de două ori pe zi).
- *Copii (cu vârsta cuprinsă între 4 și 12 ani) și pacienți cu greutate mai mică de 50 de kg:* doza va fi calculată de către medicul dumneavoastră în funcție de greutatea pe care o aveți. Doza uzuală pentru Agenerase capsule este de 20 mg pe kg, de două ori pe zi. Nu trebuie să luați mai mult de 2400 de mg pe zi. În unele cazuri, medicul dumneavoastră poate ajusta doza de Agenerase, dacă se administrează și alte medicamente împreună cu Agenerase.

Pentru a obține beneficiul maxim în urma tratamentului cu Agenerase, este foarte important să luați doza zilnică **completă** prescrisă de medicul dumneavoastră.

Pentru copii și adulții care nu pot înghiți capsule este disponibilă soluția orală de Agenerase.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Agenerase

Dacă ați luat o doză mai mare de Agenerase decât cea prescrisă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.

Dacă uitați să luați Agenerase

Dacă ați uitat să luați o doză de Agenerase, luați-o imediat ce vă amintiți și apoi continuați administrarea ca înainte. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Agenerase

Nu trebuie să opriți administrarea de Agenerase fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Agenerase poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. În cazul tratării infecției HIV, nu se poate întotdeauna să se stabilească dacă unele dintre reacțiile adverse care apar sunt determinate de Agenerase, de alte medicamente care se administrează în același timp sau chiar de boala HIV. Din acest motiv, este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră despre orice modificări ale stării dumneavoastră de sănătate.

Reacții adverse foarte frecvente (acestea pot afecta mai mult de 10 din 100 de pacienți tratați)

- Durere de cap, senzație de oboseală
- Diaree, stare de rău, vărsături, balonare/eliminare de gaze
- Erupții pe piele (roșii, supradenivate sau însoțite de mâncărime) – Ocazional, erupția de la nivelul pielii poate fi severă și atunci poate fi necesar să opriți administrarea acestui medicament.
- Creșteri ale colesterolului (un tip de grăsime din sânge). Medicul va monitoriza nivelele grăsimilor din sângele dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Agenerase.

Reacții adverse frecvente (acestea pot afecta între 1 și 10 din 100 de pacienți tratați)

- Creșteri ale trigliceridelor (un tip de lipide din sânge), modificări ale formei corpului din cauza redistribuirii grăsimii,
- Stare sufletească schimbătoare, depresie, tulburări ale somnului, scăderea poftei de mâncare.
- Funicături sau amorțeli în jurul buzelor și gurii, mișcări necontrolate
- Durere, disconfort la nivelul stomacului sau hiperaciditate, scaune moi,
- Creșteri ale concentrației din sânge a enzimelor hepatice numite transaminaze, creșteri ale concentrației din sânge a unei enzime pancreatice numite amilază

Reacții adverse mai puțin frecvente (acestea pot afecta mai puțin de 1 din 100 de pacienți tratați)

- Creșteri ale concentrației glucozei din sânge. Medicul va monitoriza nivelele glicemiei dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Agenerase.
- Creșteri ale concentrației din sânge a unei substanțe numite bilirubină
- Umflarea feței, buzelor și limbii (edem angioneurotic)

Reacții adverse rare (acestea pot afecta 1 din 1000 de pacienți tratați)

- O reacție severă la nivelul pielii sau care pune viața în pericol (sindrom Stevens Johnson).

Alte reacții adverse posibile

La pacienții cu hemofilie tip A și B, au existat raportări ale creșterii frecvenței hemoragiilor în timpul administrării de inhibitori de protează. Dacă acest lucru vi se întâmplă și dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

S-au raportat durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară mai ales în cazul terapiei antiretrovirale cu inhibitori de protează și analogi nucleozidici. Rareori, aceste tulburări musculare au fost grave (rabdmioliză).

Terapia antiretrovirală combinată poate determina modificări ale formei corpului ca urmare a modificării distribuției grăsimii. Acestea pot include reducerea grăsimii de la nivelul membrelor inferioare, brațelor și feței, creșterea grăsimii la nivelul abdomenului (burtă) și a altor organe interne, mărirea sânilor și depuneri de țesut gras la nivelul cefei ('ceafă de bizon'). Până în prezent nu se cunosc cauza și efectele pe termen lung asupra sănătății ale acestei redistribuții. Terapia antiretrovirală

combinată poate de asemenea să determine creșterea concentrației de glucoză și a concentrațiilor de acid lactic din sânge, hiperlipemie (creșterea concentrației de lipide din sânge) și rezistență la insulină.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ AGENERASE

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați Agenerase după data de expirare înscrisă pe cutie.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Agenerase

Substanța activă este amprenavir

Fiecare capsulă de Agenerase conține amprenavir 50 mg.

Celelalte componente din interiorul capsulei sunt d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinat (TPGS), macrogol 400 (polietilenglicol 400) și propilenglicol. Învelișul capsulei conține gelatină, glicerol, d-sorbitol și soluție de sorbitani, dioxid de titan și cerneală roșie pentru inscripționare.

Cum arată Agenerase și conținutul ambalajului

Agenerase 50 mg capsule moi este furnizat în flacoane din plastic care conțin 480 capsule moi. Aceste capsule moi sunt alungite, opace, de culoare alb-crem și marcate cu codul GX CC1.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul.

Producătorul

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Marea Britanie

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață

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

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Agenerase 150 mg capsule moi Amprenavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

- 1) Ce este Agenerase și pentru ce se utilizează
- 2) Înainte să luați Agenerase
- 3) Cum să luați Agenerase
- 4) Reacții adverse posibile
- 5) Cum se păstrează Agenerase
- 6) Informații suplimentare

1. CE ESTE AGENERASE ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Agenerase aparține unei grupe de medicamente antivirale numite inhibitori de protează. Aceste medicamente sunt utilizate pentru tratarea infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Agenerase este utilizat la adulții și la copiii cu vârste peste 4 ani infectați cu HIV-1 și care au primit anterior tratament cu inhibitori de protează (IP). Agenerase se prescrie pentru utilizare în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. În mod normal, medicul dumneavoastră vă va recomanda că administrarea Agenerase capsule trebuie asociată cu ritonavir în doze mici pentru amplificarea eficacității sale. Alegerea tratamentului cu Agenerase se va baza pe testele de rezistență efectuate de către medicul dumneavoastră și pe tratamentele anterioare pe care le-ați primit.

Beneficiile amprenavirului amplificat cu ritonavir nu au fost demonstrate la pacienții care nu au primit anterior IP.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI AGENERASE

Nu luați Agenerase

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la amprenavir sau la oricare dintre celelalte componente ale Agenerase.
- dacă aveți o boală hepatică severă (vezi 'Aveți grijă deosebită când utilizați Agenerase').
- dacă luați în prezent vreunul dintre următoarele medicamente:
 - astemizol sau terfenadină (utilizate în mod obișnuit pentru tratarea simptomelor alergice – aceste medicamente pot fi disponibile fără prescripție medicală)
 - pimozidă (utilizată pentru tratarea schizofreniei)
 - cisapridă (utilizată pentru ameliorarea anumitor afecțiuni ale stomacului)
 - derivați de ergot (utilizați pentru tratarea durerii de cap)
 - rifampicină (utilizată pentru tratarea tuberculozei)
 - amiodaronă, chinidină (utilizată pentru tratarea tulburărilor de ritm cardiac)

- flecainidă și propafenonă (medicamente pentru inimă)
 - triazolam și midazolam administrate pe cale orală (înghițite) (utilizate să vă ajute să dormiți și / sau să vă micșoreze anxietatea)
 - bepridil (utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale)
- dacă luați în prezent vreun produs care conține sunătoare (*Hypericum perforatum*), deoarece aceasta poate împiedica acțiunea Agenerase (vezi Utilizarea altor medicamente).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă încadrați în vreuna dintre situațiile enumerate sau dacă luați vreunul dintre medicamentele de mai sus.

Aveți grijă deosebită când utilizați Agenerase

Va trebui să luați zilnic Agenerase. Acest medicament ajută la controlul bolii dumneavoastră, dar nu reprezintă un tratament care vindecă infecția HIV. Puteți să faceți în continuare alte infecții și alte boli asociate cu infecția HIV. Periodic trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră. Nu opriți administrarea medicamentului fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă medicul dumneavoastră v-a recomandat să luați Agenerase capsule împreună cu doze mici de ritonavir, utilizat pentru amplificarea acțiunii sale, vă rugăm să citiți cu atenție Prospectul de la ritonavir înainte de a începe tratamentul.

La momentul actual, nu există suficiente informații pentru a recomanda utilizarea de Agenerase la copii cu vârsta sub 4 ani. De asemenea, nu există suficiente informații pentru a recomanda utilizarea de Agenerase capsule amplificat cu ritonavir la copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 12 ani sau la orice pacient a cărui greutate este mai mică de cincizeci de kilograme.

Agenerase poate interacționa cu alte medicamente pe care le luați, de aceea este important să citiți punctul următor “Utilizarea altor medicamente” înainte de administrarea acestui medicament.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră despre orice afecțiune medicală pe care o aveți sau ați avut-o.

- Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți istoric de boli hepatice. Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu medicamente antiretrovirale au un risc crescut de reacții adverse hepatice severe și care posibil se pot finaliza cu deces și pot necesita teste de sânge pentru verificarea funcției hepatice.
- Nu a fost studiată utilizarea de Agenerase împreună cu ritonavir la pacienții cu boală hepatică. Dacă boala dumneavoastră hepatică este severă, nu trebuie să utilizați această asociere.
- A fost studiată administrarea de Agenerase capsule (fără efectul de amplificare al ritonavirului) la pacienți cu afectare hepatică. Dacă aveți o boală hepatică și medicul dumneavoastră decide să utilizați Agenerase capsule neamplificat (adică fără ritonavir), este posibil ca doza de Agenerase să necesite ajustări.
- Au existat raportări de creștere a frecvenței sângerărilor la pacienții hemofilici care iau inhibitori de protează. Nu se cunoaște cauza. Este posibil să aveți nevoie de administrare suplimentară de factor VIII pentru a controla sângerarea.
- La pacienții care primesc terapie antiretrovirală combinată poate să apară redistribuția, acumularea sau reducerea țesutului gras. Contactați-vă medicul dacă observați modificări legate de țesutul gras.
- La unii pacienți cu stadii avansate ale infecției HIV (SIDA) și cu istoric de infecții oportuniste, pot apare semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare la puțin timp după inițierea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome sunt datorate ameliorării răspunsului imun al organismului, care permite corpului să combată infecțiile care au fost prezente fără simptome evidente. Dacă observați orice simptom de infecție, vă rugăm informați-vă imediat medicul.
- Dacă aveți orice alte motive de îngrijorare legate de starea dumneavoastră de sănătate, discutați-le cu medicul dumneavoastră.

Afecțiuni osoase

Unii dintre pacienții care au primit terapie combinată antiretrovirală pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei combinate antiretrovirale, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

Nu s-a demonstrat că tratamentul cu Agenerase reduce riscul transmiterii infecției HIV la alte persoane prin contact sexual sau transfuzii de sânge. Trebuie să continuați să utilizați măsurile de precauție corespunzătoare pentru prevenirea acestora.

Utilizarea altor medicamente

Înainte de începerea tratamentului cu Agenerase, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Acest lucru este **foarte important**, deoarece administrarea unor tipuri de medicamente în același timp cu Agenerase poate să crească sau să scadă efectul medicamentelor. Uneori, acest lucru poate conduce la afecțiuni medicale grave.

Există unele medicamente care **nu trebuie luate** împreună cu Agenerase (pentru informații suplimentare, vă rugăm citiți 'Nu luați Agenerase').

Agenerase poate interacționa cu anumite medicamente. Utilizarea următoarelor medicamente împreună cu Agenerase trebuie să se facă doar pe baza recomandării medicale: anestezice (de exemplu lidocaină), antibiotice (de exemplu rifabutină, claritromicină, dapsonă și eritromicină), antifungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol), antimalarice (de exemplu halofantrină), medicamente anticonvulsivante (de exemplu carbamazepină, fenitoină și fenobarbital), blocante ale canalelor de calciu (de exemplu amlodipină, diltiazem, felodipină, isradipină, nicardipină, nifedipină, nimodipină, nislodipină și verapamil), medicamente care scad valorile colesterolului din sânge (de exemplu atorvastatină, lovastatină și simvastatină), medicamente pentru disfuncția erectilă (impotență) (de exemplu sildenafil și vardenafil), inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (de exemplu delavirdină, efavirenz și nevirapină), opioizi (de exemplu metadona), hormoni ca estrogenii și progestativele (de exemplu contraceptivele hormonale ca 'pilula'), anumiți glucocorticoizi (de exemplu fluticazonă dipropionat și budesonidă), antidepresive triciclice (de exemplu desipramină și nortriptilină), medicamente sedative (de exemplu midazolam administrat prin injectare), paroxetină și altele (de exemplu clozapină și loratadină).

Dacă luați anumite medicamente care pot determina reacții adverse grave, cum ar fi carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina, lidocaina, ciclosporina, tacrolimusul, rapamicina, antidepresivele triciclice și warfarina în același timp cu Agenerase, medicul dumneavoastră poate să recomande efectuarea de teste sanguine suplimentare pentru a reduce la minim orice potențială problemă legată de siguranță.

Dacă luați anticoncepționale orale, în timpul tratamentului cu Agenerase se recomandă să utilizați o metodă alternativă de contracepție (de exemplu prezervativul) pentru prevenirea sarcinilor. Utilizarea concomitentă de anticoncepționale orale și Agenerase poate conduce la o scădere a efectului terapeutic al Agenerase.

Utilizarea Agenerase cu alimente și băuturi

Capsulele de Agenerase trebuie înghițite întregi, cu apă sau cu altă băutură. Acestea pot fi luate cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Informați medicul dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau dacă planuiți să rămâneți gravidă în viitorul apropiat. Nu a fost stabilită siguranța utilizării Agenerase în timpul sarcinii. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Nu este recomandat să alăptați în timp ce utilizați Agenerase. Se recomandă ca femeile HIV pozitive să nu alăpteze pentru a evita transmiterea HIV.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele Agenerase asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă Agenerase vă face să vă simțiți amețit, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Agenerase capsule

Aceste capsule conțin glicerol, care, în doze mari, poate determina apariția de reacții adverse. Glicerolul poate determina durere de cap, tulburări la nivelul stomacului și diaree.

Aceste capsule conțin, de asemenea, sorbitol. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a utiliza acest medicament.

Deoarece Agenerase capsule conține vitamina E, nu trebuie să mai luați suplimente cu vitamina E.

3. CUM SĂ LUAȚI AGENERASE

Întotdeauna luați Agenerase exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă este necesar să luați un antiacid pentru indigestie, sau dacă luați un medicament care conține un antiacid (de exemplu didanozină), vi se recomandă să îl luați cu mai mult de o oră înainte sau după administrarea de Agenerase, altfel efectele Agenerase pot fi reduse.

- Înghițiți întregi capsulele de Agenerase, cu apă sau cu altă băutură. Capsulele pot fi luate cu sau fără alimente.
- *Adulți și adolescenți (cu vârsta peste 12 ani) (cu greutate mai mare de 50 kg):* doza uzuală de Agenerase capsule este de 600 mg de două ori pe zi împreună cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi, și în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. Dacă medicul dumneavoastră decide că tratamentul cu ritonavir nu este adecvat pentru dumneavoastră, trebuie să creșteți doza de Agenerase (1200 mg de două ori pe zi).
- *Copii (cu vârsta cuprinsă între 4 și 12 ani) și pacienți cu greutate mai mică de 50 de kg:* doza va fi calculată de către medicul dumneavoastră în funcție de greutatea pe care o aveți. Doza uzuală pentru Agenerase capsule este de 20 mg pe kg, de două ori pe zi. Nu trebuie să luați mai mult de 2400 de mg pe zi.

În unele cazuri, medicul dumneavoastră poate ajusta doza de Agenerase, dacă se administrează și alte medicamente împreună cu Agenerase.

Pentru a obține beneficiul maxim în urma tratamentului cu Agenerase, este foarte important să luați doza zilnică **completă** prescrisă de medicul dumneavoastră.

Pentru copiii și adulții care nu pot înghiți capsule este disponibilă soluția orală de Agenerase.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Agenerase

Dacă ați luat o doză mai mare de Agenerase decât cea prescrisă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.

Dacă uitați să luați Agenerase

Dacă ați uitat să luați o doză de Agenerase, luați-o imediat ce vă amintiți și apoi continuați administrarea ca înainte. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Agenerase

Nu trebuie să opriți administrarea de Agenerase fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Agenerase poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. În cazul tratării infecției HIV, nu se poate întotdeauna să se stabilească dacă unele dintre reacțiile adverse care apar sunt determinate de Agenerase, de alte medicamente care se administrează în același timp sau chiar de boala HIV. Din acest motiv, este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră despre orice modificări ale stării dumneavoastră de sănătate.

Reacții adverse foarte frecvente (acestea pot afecta mai mult de 10 din 100 de pacienți tratați)

- Durere de cap, senzație de oboseală
- Diaree, stare de rău, vărsături, balonare/eliminare de gaze
- Erupții pe piele (roșii, supradenivate sau însoțite de mâncărime) – Ocazional, erupția de la nivelul pielii poate fi severă și atunci poate fi necesar să opriți administrarea acestui medicament.
- Creșteri ale colesterolului (un tip de grăsime din sânge). Medicul va monitoriza nivelele grăsimilor din sângele dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Agenerase.

Reacții adverse frecvente (acestea pot afecta între 1 și 10 din 100 de pacienți tratați)

- Creșteri ale trigliceridelor (un tip de lipide din sânge), modificări ale formei corpului din cauza redistribuirii grăsimii,
- Stare sufletească schimbătoare, depresie, tulburări ale somnului, scăderea poftei de mâncare.
- Fumicături sau amorțeli în jurul buzelor și gurii, mișcări necontrolate
- Durere, disconfort la nivelul stomacului sau hiperaciditate, scaune moi,
- Creșteri ale concentrației din sânge a enzimelor hepatice numite transaminaze, creșteri ale concentrației din sânge a unei enzime pancreatice numite amilază

Reacții adverse mai puțin frecvente (acestea pot afecta mai puțin de 1 din 100 de pacienți tratați)

- Creșteri ale concentrației glucozei din sânge. Medicul va monitoriza nivelele glicemiei dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Agenerase.
- Creșteri ale concentrației din sânge a unei substanțe numite bilirubină
- Umflarea feței, buzelor și limbii (edem angioneurotic)

Reacții adverse rare (acestea pot afecta 1 din 1000 de pacienți tratați)

- O reacție severă la nivelul pielii sau care pune viața în pericol (sindrom Stevens Johnson).

Alte reacții adverse posibile

La pacienții cu hemofilie tip A și B, au existat raportări ale creșterii frecvenței hemoragiilor în timpul administrării de inhibitori de protează. Dacă acest lucru vi se întâmplă și dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

S-au raportat durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară mai ales în cazul terapiei antiretrovirale cu inhibitori de protează și analogi nucleozidici. Rareori, aceste tulburări musculare au fost grave (rabdmioliză).

Terapia antiretrovirală combinată poate determina modificări ale formei corpului ca urmare a modificării distribuției grăsimii. Acestea pot include reducerea grăsimii de la nivelul membrelor inferioare, brațelor și feței, creșterea grăsimii la nivelul abdomenului (burtă) și a altor organe interne, mărirea sânilor și depuneri de țesut gras la nivelul cefei ('ceafă de bizon'). Până în prezent nu se cunosc cauza și efectele pe termen lung asupra sănătății ale acestei redistribuții. Terapia antiretrovirală combinată poate de asemenea să determine creșterea concentrației de glucoză și a concentrațiilor de acid lactic din sânge, hiperlipemie (creșterea concentrației de lipide din sânge) și rezistență la insulină.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ AGENERASE

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați Agenerase după data de expirare înscrisă pe cutie.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Agenerase

Substanța activă este amprenavir

Fiecare capsulă de Agenerase conține amprenavir 150 mg.

Celelalte componente din interiorul capsulei sunt d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinat (TPGS), macrogol 400 (polietilenglicol 400) și propilenglicol. Învelișul capsulei conține gelatină, glicerol, d-sorbitol și soluție de sorbitani, dioxid de titan și cerneală roșie pentru inscripționare.

Cum arată Agenerase și conținutul ambalajului

Agenerase 150 mg capsule moi este furnizat în flacoane din plastic care conțin 240 capsule moi. Aceste capsule moi sunt alungite, opace, de culoare alb-crem și marcate cu codul GX CC2.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul.

Producător

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Marea Britanie

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Agenerase 150 mg capsule moi Amprenavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

- 1) Ce este Agenerase și pentru ce se utilizează
- 2) Înainte să luați Agenerase
- 3) Cum să luați Agenerase
- 4) Reacții adverse posibile
- 5) Cum se păstrează Agenerase
- 6) Informații suplimentare

1. CE ESTE AGENERASE ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Agenerase aparține unei grupe de medicamente antivirale numite inhibitori de protează. Aceste medicamente sunt utilizate pentru tratarea infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Agenerase este utilizat la adulții și la copiii cu vârste peste 4 ani infectați cu HIV-1 și care au primit anterior tratament cu inhibitori de protează (IP). Agenerase se prescrie pentru utilizare în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. În mod normal, medicul dumneavoastră vă va recomanda că administrarea Agenerase capsule trebuie asociată cu ritonavir în doze mici pentru amplificarea eficacității sale. Alegerea tratamentului cu Agenerase se va baza pe testele de rezistență efectuate de către medicul dumneavoastră și pe tratamentele anterioare pe care le-ați primit.

Beneficiile amprenavirului amplificat cu ritonavir nu au fost demonstrate la pacienții care nu au primit anterior IP.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI AGENERASE

Nu luați Agenerase

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la amprenavir sau la oricare dintre celelalte componente ale Agenerase.
- dacă aveți o boală hepatică severă (vezi ‘Aveți grijă deosebită când utilizați Agenerase’).
- dacă luați în prezent vreunul dintre următoarele medicamente:
 - astemizol sau terfenadină (utilizate în mod obișnuit pentru tratarea simptomelor alergice – aceste medicamente pot fi disponibile fără prescripție medicală)
 - pimozidă (utilizată pentru tratarea schizofreniei)
 - cisapridă (utilizată pentru ameliorarea anumitor afecțiuni ale stomacului)
 - derivați de ergot (utilizați pentru tratarea durerii de cap)
 - rifampicină (utilizată pentru tratarea tuberculozei)
 - amiodaronă, chinidină (utilizată pentru tratarea tulburărilor de ritm cardiac)

- flecainidă și propafenonă (medicamente pentru inimă)
 - triazolam și midazolam administrate pe cale orală (înghițite) (utilizate să vă ajute să dormiți și / sau să vă micșoreze anxietatea)
 - bepridil (utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale)
- dacă luați în prezent vreun produs care conține sunătoare (*Hypericum perforatum*), deoarece aceasta poate împiedica acțiunea Agenerase (vezi Utilizarea altor medicamente).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă încadrați în vreuna dintre situațiile enumerate sau dacă luați vreunul dintre medicamentele de mai sus.

Aveți grijă deosebită când utilizați Agenerase

Va trebui să luați zilnic Agenerase. Acest medicament ajută la controlul bolii dumneavoastră, dar nu reprezintă un tratament care vindecă infecția HIV. Puteți să faceți în continuare alte infecții și alte boli asociate cu infecția HIV. Periodic trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră. Nu opriți administrarea medicamentului fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă medicul dumneavoastră v-a recomandat să luați Agenerase capsule împreună cu doze mici de ritonavir, utilizat pentru amplificarea acțiunii sale, vă rugăm să citiți cu atenție Prospectul de la ritonavir înainte de a începe tratamentul.

La momentul actual, nu există suficiente informații pentru a recomanda utilizarea de Agenerase la copii cu vârsta sub 4 ani. De asemenea, nu există suficiente informații pentru a recomanda utilizarea de Agenerase capsule amplificat cu ritonavir la copii cu vârsta cuprinsă între 4 și 12 ani sau la orice pacient a cărui greutate este mai mică de cincizeci de kilograme.

Agenerase poate interacționa cu alte medicamente pe care le luați, de aceea este important să citiți punctul următor “Utilizarea altor medicamente” înainte de administrarea acestui medicament.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră despre orice afecțiune medicală pe care o aveți sau ați avut-o.

- Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți istoric de boli hepatice. Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu medicamente antiretrovirale au un risc crescut de reacții adverse hepatice severe și care posibil se pot finaliza cu deces și pot necesita teste de sânge pentru verificarea funcției hepatice.
- Nu a fost studiată utilizarea de Agenerase împreună cu ritonavir la pacienții cu boală hepatică. Dacă boala dumneavoastră hepatică este severă, nu trebuie să utilizați această asociere.
- A fost studiată administrarea de Agenerase capsule (fără efectul de amplificare al ritonavirului) la pacienți cu afectare hepatică. Dacă aveți o boală hepatică și medicul dumneavoastră decide să utilizați Agenerase capsule neamplificat (adică fără ritonavir), este posibil ca doza de Agenerase să necesite ajustări.
- Au existat raportări de creștere a frecvenței sângerărilor la pacienții hemofilici care iau inhibitori de protează. Nu se cunoaște cauza. Este posibil să aveți nevoie de administrare suplimentară de factor VIII pentru a controla sângerarea.
- La pacienții care primesc terapie antiretrovirală combinată poate să apară redistribuția, acumularea sau reducerea țesutului gras. Contactați-vă medicul dacă observați modificări legate de țesutul gras.
- La unii pacienți cu stadii avansate ale infecției HIV (SIDA) și cu istoric de infecții oportuniste, pot apare semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare la puțin timp după inițierea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome sunt datorate ameliorării răspunsului imun al organismului, care permite corpului să combată infecțiile care au fost prezente fără simptome evidente. Dacă observați orice simptom de infecție, vă rugăm informați-vă imediat medicul.
- Dacă aveți orice alte motive de îngrijorare legate de starea dumneavoastră de sănătate, discutați-le cu medicul dumneavoastră.

Afecțiuni osoase

Unii dintre pacienții care au primit terapie combinată antiretrovirală pot prezenta o afecțiune osoasă

numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei combinate antiretrovirale, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

Nu s-a demonstrat că tratamentul cu Agenerase reduce riscul transmiterii infecției HIV la alte persoane prin contact sexual sau transfuzii de sânge. Trebuie să continuați să utilizați măsurile de precauție corespunzătoare pentru prevenirea acestora.

Utilizarea altor medicamente

Înainte de începerea tratamentului cu Agenerase, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Acest lucru este **foarte important**, deoarece administrarea unor tipuri de medicamente în același timp cu Agenerase poate să crească sau să scadă efectul medicamentelor. Uneori, acest lucru poate conduce la afecțiuni medicale grave.

Există unele medicamente care **nu trebuie luate** împreună cu Agenerase (pentru informații suplimentare, vă rugăm citiți ‘Nu luați Agenerase’).

Agenerase poate interacționa cu anumite medicamente. Utilizarea următoarelor medicamente împreună cu Agenerase trebuie să se facă doar pe baza recomandării medicale: anestezice (de exemplu lidocaină), antibiotice (de exemplu rifabutină, claritromicină, dapsonă și eritromicină), antifungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol), antimalarice (de exemplu halofantrină), medicamente anticonvulsivante (de exemplu carbamazepină, fenitoină și fenobarbital), blocante ale canalelor de calciu (de exemplu amlodipină, diltiazem, felodipină, isradipină, nicardipină, nifedipină, nimodipină, nislodipină și verapamil), medicamente care scad valorile colesterolului din sânge (de exemplu atorvastatină, lovastatină și simvastatină), medicamente pentru disfuncția erectilă (impotență) (de exemplu sildenafil și vardenafil), inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (de exemplu delavirdină, efavirenz și nevirapină), opioizi (de exemplu metadona), hormoni ca estrogenii și progestativele (de exemplu contraceptivele hormonale ca “pilula”), anumiți glucocorticoizi (de exemplu fluticazonă dipropionat și budesonidă), antidepresive triciclice (de exemplu desipramină și nortriptilină), medicamente sedative (de exemplu midazolam administrat prin injectare), paroxetină și altele (de exemplu clozapină și loratadină).

Dacă luați anumite medicamente care pot determina reacții adverse grave, cum ar fi carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina, lidocaina, ciclosporina, tacrolimusul, rapamicina, antidepresivele triciclice și warfarina în același timp cu Agenerase, medicul dumneavoastră poate să recomande efectuarea de teste sanguine suplimentare pentru a reduce la minim orice potențială problemă legată de siguranță.

Dacă luați anticoncepționale orale, în timpul tratamentului cu Agenerase se recomandă să utilizați o metodă alternativă de contracepție (de exemplu prezervativul) pentru prevenirea sarcinilor. Utilizarea concomitentă de anticoncepționale orale și Agenerase poate conduce la o scădere a efectului terapeutic al Agenerase.

Utilizarea Agenerase cu alimente și băuturi

Capsulele de Agenerase trebuie înghițite întregi, cu apă sau cu altă băutură. Acestea pot fi luate cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Informați medicul dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau dacă planuiți să rămâneți gravidă în viitorul apropiat. Nu a fost stabilită siguranța utilizării Agenerase în timpul sarcinii. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Nu este recomandat să alăptați în timp ce utilizați Agenerase. Se recomandă ca femeile HIV pozitive să nu alăpteze pentru a evita transmiterea HIV.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele Agenerase asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă Agenerase vă face să vă simțiți amețit, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Agenerase capsule

Aceste capsule conțin glicerol, care, în doze mari, poate determina apariția de reacții adverse. Glicerolul poate determina durere de cap, tulburări la nivelul stomacului și diaree.

Aceste capsule conțin, de asemenea, sorbitol. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a utiliza acest medicament.

Deoarece Agenerase capsule conține vitamina E, nu trebuie să mai luați suplimente cu vitamina E.

3. CUM SĂ LUAȚI AGENERASE

Întotdeauna luați Agenerase exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă este necesar să luați un antiacid pentru indigestie, sau dacă luați un medicament care conține un antiacid (de exemplu didanozină), vi se recomandă să îl luați cu mai mult de o oră înainte sau după administrarea de Agenerase, altfel efectele Agenerase pot fi reduse.

- Înghițiți întregi capsulele de Agenerase, cu apă sau cu altă băutură. Capsulele pot fi luate cu sau fără alimente.
- *Adulți și adolescenți (cu vârsta peste 12 ani) (cu greutate mai mare de 50 kg):* doza uzuală de Agenerase capsule este de 600 mg de două ori pe zi împreună cu ritonavir 100 mg de două ori pe zi, și în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. Dacă medicul dumneavoastră decide că tratamentul cu ritonavir nu este adecvat pentru dumneavoastră, va trebuie să creșteți doza de Agenerase (1200 mg de două ori pe zi).
- *Copii (cu vârsta cuprinsă între 4 și 12 ani) și pacienți cu greutate mai mică de 50 de kg:* doza va fi calculată de către medicul dumneavoastră în funcție de greutatea pe care o aveți. Doza uzuală pentru Agenerase capsule este de 20 mg pe kg, de două ori pe zi. Nu trebuie să luați mai mult de 2400 de mg pe zi.

În unele cazuri, medicul dumneavoastră poate ajusta doza de Agenerase, dacă se administrează și alte medicamente împreună cu Agenerase.

Pentru a obține beneficiul maxim în urma tratamentului cu Agenerase, este foarte important să luați doza zilnică **completă** prescrisă de medicul dumneavoastră.

Pentru copiii și adulții care nu pot înghiți capsule este disponibilă soluția orală de Agenerase.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Agenerase

Dacă ați luat o doză mai mare de Agenerase decât cea prescrisă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.

Dacă uitați să luați Agenerase

Dacă ați uitat să luați o doză de Agenerase, luați-o imediat ce vă amintiți și apoi continuați administrarea ca înainte. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Agenerase

Nu trebuie să opriți administrarea de Agenerase fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Agenerase poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. În cazul tratării infecției HIV, nu se poate întotdeauna să se stabilească dacă unele dintre reacțiile adverse care apar sunt determinate de Agenerase, de alte medicamente care se administrează în același timp sau chiar de boala HIV. Din acest motiv, este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră despre orice modificări ale stării dumneavoastră de sănătate.

Reacții adverse foarte frecvente (acestea pot afecta mai mult de 10 din 100 de pacienți tratați)

- Durere de cap, senzație de oboseală
- Diaree, stare de rău, vărsături, balonare/eliminare de gaze
- Erupții pe piele (roșii, supradenivate sau însoțite de mâncărime) – Ocazional, erupția de la nivelul pielii poate fi severă și atunci poate fi necesar să opriți administrarea acestui medicament.
- Creșteri ale colesterolului (un tip de grăsime din sânge). Medicul va monitoriza nivelele grăsimilor din sângele dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Agenerase.

Reacții adverse frecvente (acestea pot afecta între 1 și 10 din 100 de pacienți tratați)

- Creșteri ale trigliceridelor (un tip de lipide din sânge), modificări ale formei corpului din cauza redistribuirii grăsimii,
- Stare sufletească schimbătoare, depresie, tulburări ale somnului, scăderea poftei de mâncare.
- Fumicături sau amorțeli în jurul buzelor și gurii, mișcări necontrolate
- Durere, disconfort la nivelul stomacului sau hiperaciditate, scaune moi,
- Creșteri ale concentrației din sânge a enzimelor hepatice numite transaminaze, creșteri ale concentrației din sânge a unei enzime pancreatice numită amilază

Reacții adverse mai puțin frecvente (acestea pot afecta mai puțin de 1 din 100 de pacienți tratați)

- Creșteri ale concentrației glucozei din sânge. Medicul va monitoriza nivelele glicemiei dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Agenerase
- Creșteri ale concentrației din sânge ale unei substanțe numite bilirubină
- Umflarea feței, buzelor și limbii (edem angioneurotic)

Reacții adverse rare (acestea pot afecta 1 din 1000 de pacienți tratați)

- O reacție severă la nivelul pielii sau care pune viața în pericol (sindrom Stevens Johnson).

Alte reacții adverse posibile

La pacienții cu hemofilie tip A și B, au existat raportări ale creșterii frecvenței hemoragiilor în timpul administrării de inhibitori de protează. Dacă acest lucru vi se întâmplă și dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

S-au raportat durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară mai ales în cazul terapiei antiretrovirale cu inhibitori de protează și analogi nucleozidici. Rareori, aceste tulburări musculare au fost grave (rabdmioliză).

Terapia antiretrovirală combinată poate determina modificări ale formei corpului ca urmare a modificării distribuției grăsimii. Acestea pot include reducerea grăsimii de la nivelul membrelor

inferioare, brațelor și feței, creșterea grăsimii la nivelul abdomenului (burtă) și a altor organe interne, mărirea sânilor și depuneri de țesut gras la nivelul cefei ('ceafă de bizon'). Până în prezent nu se cunosc cauza și efectele pe termen lung asupra sănătății ale acestei redistribuții. Terapia antiretrovirală combinată poate de asemenea să determine creșterea concentrației de glucoză și a concentrațiilor de acid lactic din sânge, hiperlipemie (creșterea concentrației de lipide din sânge) și rezistență la insulină.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ AGENERASE

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se păstra la temperaturi peste 30° C. A se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați Agenerase după data de expirare înscrisă pe cutie.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Agenerase

Substanța activă este amprenavir

Fiecare capsulă de Agenerase conține amprenavir 150 mg.

Celelalte componente din interiorul capsulei sunt d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinat (TPGS), macrogol 400 (polietilenglicol 400) și propilenglicol. Învelișul capsulei conține gelatină, glicerol, d-sorbitol și soluție de sorbitani, dioxid de titan și cerneală roșie pentru inscripționare.

Cum arată Agenerase și conținutul ambalajului

Agenerase 150 mg capsule moi este furnizat într-o cutie cu două flacoane din plastic care conțin fiecare 240 capsule moi. Aceste capsule moi sunt alungite, opace, de culoare alb-crem și marcate cu codul GX CC2.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul.

Producător

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Marea Britanie

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață.

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

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Agenerase soluție orală 15 mg/ml Amprenavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

- 1) Ce este Agenerase și pentru ce se utilizează
- 2) Înainte să luați Agenerase
- 3) Cum să luați Agenerase
- 4) Reacții adverse posibile
- 5) Cum se păstrează Agenerase
- 6) Informații suplimentare

1. CE ESTE AGENERASE ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Agenerase aparține unei grupe de medicamente antivirale numite inhibitori de protează. Aceste medicamente sunt utilizate pentru tratarea infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Agenerase este utilizat la adulții și la copiii cu vârste peste 4 ani infectați cu HIV-1 și care au primit anterior tratament cu inhibitori de protează (IP). Agenerase se prescrie pentru utilizare în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. Alegerea tratamentului cu Agenerase se va baza pe testele de rezistență efectuate de către medicul dumneavoastră și pe tratamentele anterioare pe care le-ați primit.

Beneficiul soluției orale de Agenerase amplificat cu ritonavir, nu a fost demonstrat nici în cazul pacienților netratați anterior cu inhibitor de protează, nici în cazul pacienților tratați anterior cu inhibitor de protează.

Trebuie să utilizați Agenerase capsule imediat ce puteți să înghițiți capsulele.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI AGENERASE

Nu luați Agenerase

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la amprenavir sau la oricare dintre celelalte componente ale Agenerase.
- dacă luați în prezent vreunul dintre următoarele medicamente:
 - astemizol sau terfenadină (utilizate în mod obișnuit pentru tratarea simptomelor alergice – aceste medicamente pot fi disponibile fără prescripție medicală)
 - pimozidă (utilizată pentru tratarea schizofreniei)
 - cisapridă (utilizată pentru ameliorarea anumitor afecțiuni ale stomacului)
 - derivați de ergot (utilizați pentru tratarea durerii de cap)
 - rifampicină (utilizată pentru tratarea tuberculozei)
 - amiodaronă, chinidină (utilizată pentru tratarea tulburărilor de ritm cardiac)
 - triazolam și midazolam administrate pe cale orală (înghițite) (utilizate să vă ajute să dormiți și / sau să vă micșoreze anxietatea)
 - bepridil (utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale)

- dacă luați în prezent vreun produs care conține sunătoare (*Hypericum perforatum*), deoarece aceasta poate împiedica acțiunea Agenerase (vezi Utilizarea altor medicamente).

Datorită conținutului mare în propilenglicol, există un risc posibil de toxicitate și de aceea Agenerase soluție orală este contraindicat la sugari și copii cu vârsta mai mică de 4 ani, la femeile gravide, la pacienții cu afectare sau insuficiență hepatică, la pacienții cu insuficiență renală și la pacienții tratați cu disulfiram sau metronidazol sau cu preparate care conțin alcool (de exemplu ritonavir soluție orală) sau propilenglicol suplimentar (vezi de asemenea "Aveți grijă deosebită când utilizați Agenerase").

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă încadrați în vreuna dintre situațiile enumerate sau dacă luați vreunul dintre medicamentele de mai sus

Aveți grijă deosebită când utilizați Agenerase

Va trebui să luați zilnic Agenerase. Acest medicament ajută la controlul bolii dumneavoastră, dar nu reprezintă un tratament care vindecă infecția HIV. Puteți să faceți în continuare alte infecții și alte boli asociate cu infecția HIV. Periodic trebuie să luați legătura cu medicul dumneavoastră. Nu opriți administrarea medicamentului fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Nu pot fi făcute recomandări referitoare la doză în ceea ce privește utilizarea de ritonavir în doze mici (utilizat în mod obișnuit ca amplificator al activității Agenerase capsule) împreună cu Agenerase soluție orală. De aceea, trebuie evitată această asociere.

Agenerase poate interacționa cu alte medicamente pe care le luați, de aceea este important să citiți punctul următor "Utilizarea altor medicamente" înainte de administrarea acestui medicament.

Agenerase soluție orală trebuie utilizat cu precauție dacă prezentați o activitate redusă a enzimelor hepatice, afectare renală sau o capacitate genetică scăzută de a metaboliza alcoolul (de exemplu persoane de origine asiatică) datorită reacțiilor adverse care pot fi legate de conținutul în propilenglicol al soluției.

Din același motiv, în timp ce luați Agenerase soluție orală nu trebuie să utilizați disulfiram sau alte medicamente care scad metabolismul alcoolului (de exemplu metronidazol) sau preparate care conțin alcool (de exemplu ritonavir soluție orală) sau propilenglicol suplimentar (vezi de asemenea "Nu luați Agenerase").

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze privind reacțiile adverse care ar putea fi legate de conținutul în propilenglicol din Agenerase soluție orală, mai ales dacă aveți boli hepatice sau renale. De asemenea poate fi necesară reconsiderarea tratamentului cu Agenerase soluție orală.

Nu trebuie să mai utilizați Agenerase soluție orală **imediat** ce puteți să înghițiți Agenerase capsule.

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră despre orice afecțiune medicală pe care o aveți sau ați avut-o.

- Dacă ați avut boli hepatice spuneți medicului dumneavoastră.
- Agenerase soluție orală nu trebuie luată dacă suferiți de vreo boală hepatică.
- Vă rugăm să spuneți medicul dumneavoastră dacă aveți istoric de boli hepatice. Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu medicamente antiretrovirale au un risc crescut de reacții adverse hepatice severe și care posibil se pot finaliza cu deces și pot necesita teste de sânge pentru verificarea funcției lor hepatice.
- Au existat raportări de creștere a frecvenței sângerărilor la pacienții hemofilici care iau inhibitori de protează. Nu se cunoaște cauza. Este posibil să aveți nevoie de administrare suplimentară de factor VIII pentru a controla sângerarea.
- La pacienții care primesc terapie antiretrovirală combinată poate să apară redistribuția, acumularea sau reducerea țesutului gras. Contactați-vă medicul dacă observați modificări legate de țesutul gras.

- La unii pacienți cu stadii avansate ale infecției HIV (SIDA) și cu istoric de infecții oportuniste, pot apare semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare la puțin timp după inițierea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome sunt datorate ameliorării răspunsului imun al organismului, care permite corpului să combată infecțiile care au fost prezente fără simptome evidente. Dacă observați orice simptom de infecție, vă rugăm informați-vă imediat medicul.
- Dacă aveți orice alte motive de îngrijorare legate de starea dumneavoastră de sănătate, discutați-le cu medicul dumneavoastră.

Afecțiuni osoase

Unii dintre pacienții care au primit terapie combinată antiretrovirală pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei combinate antiretrovirale, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

Nu s-a demonstrat că tratamentul cu Agenerase reduce riscul transmiterii infecției HIV la alte persoane prin contact sexual sau transfuzii de sânge. Trebuie să continuați să utilizați măsurile de precauție corespunzătoare pentru prevenirea acesteia.

Utilizarea altor medicamente

Înainte de începerea tratamentului cu Agenerase, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Acest lucru este **foarte important**, deoarece administrarea unor tipuri de medicamente în același timp cu Agenerase poate să crească sau să scadă efectul medicamentelor. Uneori, acest lucru poate conduce la afecțiuni medicale grave.

Există unele medicamente care **nu trebuie luate** împreună cu Agenerase (pentru informații suplimentare, vă rugăm citiți 'Nu luați Agenerase').

Agenerase poate interacționa cu anumite medicamente. Utilizarea următoarelor medicamente împreună cu Agenerase trebuie să se facă doar pe baza recomandării medicale: anestezice (de exemplu lidocaină), antibiotice (de exemplu rifabutină, claritromicină, dapsonă și eritromicină), antifungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol), antimalarice (de exemplu halofantrină), medicamente anticonvulsivante (de exemplu carbamazepină, fenitoină și fenobarbital), blocante ale canalelor de calciu (de exemplu amlodipină, diltiazem, felodipină, isradipină, nicardipină, nifedipină, nimodipină, nislodipină și verapamil), medicamente care scad valorile colesterolului din sânge (de exemplu atorvastatină, lovastatină și simvastatină), medicamente pentru disfuncția erectilă (impotență) (de exemplu sildenafil și vardenafil), inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (de exemplu delavirdină, efavirenz și nevirapină), opioizi (de exemplu metadona), hormoni ca estrogenii și progestativele (de exemplu contraceptivele hormonale ca 'pilula'), anumiți glucocorticoizi (de exemplu fluticazonă dipropionat și budesonidă), antidepresive triciclice (de exemplu desipramină și nortriptilină), medicamente sedative (de exemplu midazolam administrat prin injectare), paroxetină și altele (de exemplu clozapină și loratadină).

Dacă luați anumite medicamente care pot determina reacții adverse grave, cum ar fi carbamazepina, fenobarbitalul, fenitoina, lidocaina, ciclosporina, tacrolimusul, rapamicina, antidepresivele triciclice și warfarina în același timp cu Agenerase, medicul dumneavoastră poate să recomande efectuarea de teste sanguine suplimentare pentru a reduce la minim orice potențială problemă legată de siguranță.

Datorită conținutului în propilenglicol al soluției orale de Agenerase, nu trebuie să luați disulfiram sau alte medicamente care scad metabolizarea alcoolului (de exemplu metronidazol) sau preparate care conțin alcool (de exemplu ritonavir soluție orală) sau propilenglicol suplimentar (vezi Nu luați Agenerase).

Dacă luați anticoncepționale orale, în timpul tratamentului cu Agenerase se recomandă să utilizați o metodă alternativă de contracepție (de exemplu prezervativul) pentru prevenirea sarcinilor. Utilizarea

concomitentă de anticoncepționale orale și Agenerase poate conduce la o scădere a efectului terapeutic al Agenerase.

Utilizarea Agenerase cu alimente și băuturi

Agenerase soluție orală poate fi luat cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Informați medicul dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau dacă planuiți să rămâneți gravidă în viitorul apropiat. Nu a fost stabilită siguranța utilizării Agenerase în timpul sarcinii. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Nu este recomandat să alăptați în timp ce utilizați Agenerase. Se recomandă ca femeile HIV pozitive să nu alăpteze pentru a evita transmiterea HIV.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele Agenerase asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă Agenerase vă face să vă simțiți amețit, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Agenerase soluție orală

Soluția orală conține propilenglicol, care poate determina reacții adverse la doze mari. Propilenglicolul poate determina diverse reacții adverse, inclusiv convulsii, stupoare, creșterea frecvenței cardiace (a bătăilor inimii) și distrugerea globulelor roșii din sânge (vezi de asemenea "Nu luați Agenerase, Aveți grijă deosebită când utilizați Agenerase").

Acest medicament conține sodiu 4 mg pe ml. Acest lucru trebuie luat în considerare de către pacienții care trebuie să respecte o dietă controlată în sodiu.

De asemenea, acest medicament conține potasiu 1 mg pe ml. Acest lucru trebuie luat în considerare de către pacienții care trebuie să respecte o dietă controlată în potasiu.

Deoarece Agenerase soluție orală conține vitamina E, nu trebuie să mai luați suplimente cu vitamina E.

3. CUM SĂ LUAȚI AGENERASE

Întotdeauna luați Agenerase exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Agenerase poate fi luat cu sau fără alimente.

Dacă este necesar să luați un antiacid pentru indigestie, sau dacă luați un medicament care conține un antiacid (de exemplu didanozină), sunteți sfătuit să îl luați cu mai mult de o oră înainte sau după administrarea de Agenerase, altfel efectele Agenerase pot fi reduse.

- *Pacienți cu vârsta mai mare de 4 ani care nu pot înghiți capsule:* Doza va fi calculată de către medicul dumneavoastră în funcție de greutate. Doza uzuală de Agenerase soluție orală este de 17 mg (1,1 ml) pe kg de trei ori pe zi. Nu trebuie să utilizați mai mult de 2800 mg pe zi.

În unele cazuri, medicul dumneavoastră poate ajusta doza de Agenerase, dacă se administrează și alte medicamente împreună cu Agenerase.

Pentru a obține beneficiul maxim în urma tratamentului cu Agenerase, este foarte important să luați doza zilnică **completă** prescrisă de către medicul dumneavoastră.

Se furnizează și o măsură dozatoare a 20 ml, pentru a vă ajuta să măsurați cantitatea corectă de soluție orală pentru fiecare administrare.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Agenerase

Dacă ați luat o doză mai mare de Agenerase decât cea prescrisă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.

Dacă uitați să luați Agenerase

Dacă ați uitat să luați o doză de Agenerase, luați-o imediat ce vă amintiți și apoi continuați administrarea ca înainte. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Agenerase

Nu trebuie să opriți administrarea de Agenerase fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Agenerase poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. În cazul tratării infecției HIV, nu se poate întotdeauna să se stabilească dacă unele dintre reacțiile adverse care apar sunt determinate de Agenerase, de alte medicamente care se administrează în același timp sau chiar de boala HIV. Din acest motiv, este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră despre orice modificări ale stării dumneavoastră de sănătate.

Reacții adverse foarte frecvente (acestea pot afecta mai mult de 10 din 100 de pacienți tratați)

- Durere de cap, senzație de oboseală
- Diaree, stare de rău, vărsături, balonare/eliminare de gaze
- Erupții pe piele (roșii, supradenivelate sau însoțite de mâncărime) – Ocazional, erupția de la nivelul pielii poate fi severă și atunci poate fi necesar să opriți administrarea acestui medicament.
- **Creșteri** ale colesterolului (un tip de grăsime din sânge). Medicul va monitoriza nivelele grăsimilor din sângele dumneavoastră înainte și în timpul tratamentului cu Agenerase.

Reacții adverse frecvente (acestea pot afecta între 1 și 10 din 100 de pacienți tratați)

- Creșteri ale trigliceridelor (un tip de lipide din sânge), modificări ale formei corpului din cauza redistribuirii grăsimii,
- Stare sufletească schimbătoare, depresie, tulburări ale somnului, scăderea poftei de mâncare.
- Fumicături sau amorțeli în jurul buzelor și gurii, mișcări necontrolate
- Durere, disconfort la nivelul stomacului sau hiperaciditate, scaune moi,
- Creșteri ale concentrației din sânge a enzimelor hepatice numite transaminaze, creșteri ale concentrației din sânge a unei enzime pancreatice numite amilază

Reacții adverse mai puțin frecvente (acestea pot afecta mai puțin de 1 din 100 de pacienți tratați)

- Creșteri ale concentrației glucozei din sânge. Medicul va monitoriza nivelele glicemiei dumneavoastră înaintea și în timpul tratamentului cu Agenerase.
- Creșteri ale concentrației din sânge a unei substanțe numite bilirubină
- Umflarea feței, buzelor și limbii (edem angioneurotic)

Reacții adverse rare (acestea pot afecta 1 din 1000 de pacienți tratați)

- O reacție severă la nivelul pielii sau care pune viața în pericol (sindrom Stevens Johnson).

Alte reacții adverse posibile

La pacienții cu hemofilie tip A și B, au existat raportări ale creșterii frecvenței hemoragiilor în timpul administrării de inhibitori de protează. Dacă acest lucru vi se întâmplă și dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

S-au raportat durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară mai ales în cazul terapiei antiretrovirale cu inhibitori de protează și analogi nucleozidici. Rareori, aceste tulburări musculare au fost grave (rabdmioliză).

Terapia antiretrovirală combinată poate determina modificări ale formei corpului ca urmare a modificării distribuției grăsimii. Acestea pot include reducerea grăsimii de la nivelul membrelor inferioare, brațelor și feței, creșterea grăsimii la nivelul abdomenului (burtă) și a altor organe interne, mărirea sânilor și depuneri de țesut gras la nivelul cefei ('ceafă de bizon'). Până în prezent nu se cunosc cauza și efectele pe termen lung asupra sănătății ale acestei redistribuții. Terapia antiretrovirală combinată poate de asemenea să determine creșterea concentrației de glucoză și a concentrațiilor de acid lactic din sânge, hiperlipemie (creșterea concentrației de lipide din sânge) și rezistență la insulină.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ AGENERASE

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Nu utilizați Agenerase după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie. A se arunca Agenerase soluție orală după 15 zile de la prima deschidere a flaconului.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Agenerase

Substanța activă este amprenavir

Agenerase soluție orală conține amprenavir 15 mg/ml.

Celelalte componente sunt propilenglicol, macrogol 400 (polietilenglicol 400), d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinat (TPGS), acesulfam de potasiu, zaharină sodică, clorură de sodiu, aromă artificială de struguri, aromă naturală de mentă, mentol, acid citric anhidru, citrat de sodiu dihidrat, apă purificată.

Cum arată Agenerase și conținutul ambalajului

Agenerase soluție orală este furnizat în flacoane din plastic care conțin 240 ml soluție orală. Este o soluție limpede, de culoare galben deschis până la galben, cu aromă de struguri și de mentă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Producător

Glaxo Wellcome GmbH & Co.
KG
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Germania

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 ONN
Marea Britanie

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață.

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
ninfo@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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.