

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Agenerase 50 mg mäkké kapsuly.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 50 mg amprenaviru.

Pomocné látky:
d-sorbitol (420)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula.

Podlhovastá, matná, sivobiela, s krémovým nádychom, potlačená nápisom „GX CC1“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Agenerase je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovirotikami na liečbu dospelých a detí starších ako 4 roky infikovaných vírusom HIV-1, ktorí už boli liečení inhibítorom proteázy (PI). Kapsuly Agenerase sa normálne majú podávať s nízkou dávkou ritonaviru ako činiteľom, ktorý zvyšuje farmakokinetiku amprenaviru (pozri časti 4.2 a 4.5). Voľba amprenaviru sa má zakladať na individuálnom testovaní vírusovej rezistencie a na posúdení predchádzajúcej liečby pacienta (pozri časť 5.1).

U pacientov predtým neliečených PI nebol prínos Agenerase posilneného ritonavírom preukázaný (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami v liečení HIV infekcie.

Všetci pacienti majú byť dôsledne upozornení na dôležitosť dodržiavania odporúčaného dávkovacieho režimu.

Agenerase sa podáva perorálne a môže sa užívať s jedlom alebo nalačno.

Agenerase je dostupný aj vo forme perorálneho roztoku, ktorý je určený pre deti alebo dospelých, ktorí nie sú schopní prehĺtať kapsuly. Biologická dostupnosť amprenaviru z perorálneho roztoku je o 14% nižšia ako z kapsúl, preto sa kapsuly a perorálny roztok nedajú vzájomne zamieňať v pomere miligram ku miligramu (pozri časť 5.2).

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov (s hmotnosťou viac ako 50 kg): Odporúčaná dávka kapsúl Agenerase je 600 mg dvakrát denne s ritonavírom, 100 mg dvakrát denne, v kombinácii s inými antiretrovirotikami.

Ak sa kapsuly Agenerase používajú bez posilňujúceho účinku ritonaviru, majú sa použiť vyššie dávky Agenerase (1200 mg dvakrát denne).

Deti (4 až 12-ročné) a pacienti s hmotnosťou nižšou ako 50 kg: Odporúčaná dávka kapsúl Agenerase je 20 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovirotikami, pričom sa nemá prekročiť celková denná dávka 2400 mg (pozri časť 5.1).

Farmakokinetika, účinnosť a bezpečnosť Agenerase v kombinácii s nízkymi dávkami ritonaviru alebo iných inhibítorov proteázy neboli doposiaľ u detí zhodnotené, preto sa u detí takéto kombinácie nemajú používať.

Deti mladšie ako 4 roky: Agenerase sa neodporúča používať u detí mladších ako 4 roky kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 5.2).

Starší pacienti: Farmakokinetika, účinnosť a bezpečnosť amprenaviru nebola u pacientov starších ako 65 rokov skúmaná (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek: U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene: Amprenavir sa metabolizuje hlavne v pečeni. U pacientov s poruchou funkcie pečene je preto kapsuly Agenerase potrebné podávať s opatnosťou. Klinická účinnosť a bezpečnosť u tejto skupiny pacientov nebola stanovená. Pre jedincov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii farmakokinetické údaje týkajúce sa použitia kapsúl Agenerase bez posilňujúceho účinku ritonaviru. Na základe farmakokinetických údajov sa dávka kapsúl Agenerase má zredukovať na 450 mg dvakrát denne u dospelých pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a na 300 mg dvakrát denne u dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Agenerase sa neodporúča u detí s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

U pacientov s poruchou funkcie pečene nebolo použitie amprenaviru v kombinácii s ritonavírom skúmané. Nie je možné stanoviť žiadne odporúčania pre dávkovanie týkajúce sa tejto kombinácie. Súčasné podávanie sa u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene má používať s opatnosťou a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je kontraindikované (pozri časť 4.3).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

Agenerase sa nesmie súčasne podávať s liečivami s úzkou terapeutickou šírkou, ktoré sú substrátmi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4). Výsledkom súčasného podávania môže byť kompetitívna inhibícia metabolizmu týchto liečiv a môžu vzniknúť závažné a/alebo život ohrozujúce nežiaduce udalosti, ako napr. srdcová arytmia (napr. amiodaron, bepridil, chinidín, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoizid), útlm dýchania a/alebo predĺžený sedatívny účinok (napr. perorálny triazolam a perorálny midazolam (upozornenie týkajúce sa parenterálne podávaného midazolamu, pozri časť 4.5)) alebo periférny vazospazmus alebo ischémia a ischémia ďalších tkanív, vrátane cerebrálnej ischémie alebo ischémie myokardu (napr. deriváty námeľových alkaloidov).

Agenerase v kombinácii s ritonavírom je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Kombinácia rifampicínu s Agenerase so súbežnou nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikovaná (pozri časť 4.5).

Agenerase s ritonavírom sa nesmie podávať súčasne s liekmi s úzkou terapeutickou šírkou, ktoré sú vysoko závislé od metabolizmu CYP2D6, napr. flekainidom a propafenonom (pozri časť 4.5).

Počas užívania amprenaviru sa nesmú používať rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) kvôli riziku znížených plazmatických koncentrácií a znížených klinických účinkov amprenaviru (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti majú byť upozornení, že Agenerase alebo iná v súčasnosti používaná antiretrovírusová liečba nelieči HIV, a že počas užívania sa môžu u nich vyskytnúť oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcie. U súčasnej antiretrovírusovej liečby vrátane Agenerase neboli dokázané preventívne účinky pred rizikom prenosu HIV na iných prostredníctvom pohlavného styku alebo kontamináciou krvi. Je preto potrebné naďalej dodržiavať príslušné opatrenia.

Na základe súčasných farmakodynamických údajov sa amprenavir má používať v kombinácii s aspoň dvoma inými antiretrovírotikami. Keď sa amprenavir podáva v monoterapii, rýchlo vznikajú rezistentné vírusy (pozri časť 5.1). Kapsuly Agenerase sa normálne majú podávať v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru a v kombinácii s inými antiretrovírotikami (pozri časť 4.2).

Ochorenie pečene: Bezpečnosť a účinnosť amprenaviru nebola stanovená u pacientov s významnými základnými poruchami pečene. Kapsuly Agenerase sú kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, ak sa používajú v kombinácii s ritonavírom (pozri časť 4.3). U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C a liečených kombinovanou antiretrovírusovou terapiou existuje zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich udalostí. V prípade súčasnej antiretrovírusovej liečby hepatitídy B alebo C sa, prosím, riadte aj príslušnými informáciami pre tieto lieky.

Pacienti s existujúcou dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy, majú počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie zvýšenú frekvenciu abnormalít funkcie pečene a majú sa monitorovať v súlade so štandardným postupom. V prípade, že u takýchto pacientov existujú dôkazy o zhoršovaní ochorenia pečene, sa musí zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Lieky - interakcie

Súčasná aplikácia Agenerase s ritonavírom a flutikazónu alebo iných glukokortikoidov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 sa neodporúča, pokiaľ potenciálny benefit liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (pozri časť 4.5).

Inhibitory HMG-CoA reductázy, lovastatín a simvastatín, sú vysoko závislé od CYP3A4 pokiaľ ide o ich metabolizmus. Súčasné použitie Agenerase so simvastatínom alebo lovastatínom sa preto neodporúča kvôli zvýšenému riziku myopatie, vrátane rabdomyolýzy. Opatrnosť je potrebná aj v prípade, ak sa Agenerase používa súčasne s atorvastatínom, ktorý je v menšom rozsahu metabolizovaný enzýmom cytochrómu CYP3A4. V takomto prípade sa má zvážiť zredukovaná dávka atorvastatínu. Ak je indikovaná liečba inhibítorom HMG-CoA reductázy, odporúča sa pravastatín alebo fluvastatín (pozri časť 4.5).

Pre niektoré liečivá, ktoré môžu spôsobiť závažné alebo život ohrozujúce účinky, ako je karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, tricyklické antidepresíva a warfarín (monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru /International Normalised Ratio/), je dostupné monitorovanie ich koncentrácie, čo má minimalizovať potenciálne ohrozenie bezpečnosti pri súčasnom podávaní.

Použitie Agenerase súčasne s halofantrinom alebo lidokaínom (systémovým) sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Antikonvulzíva (karbamazepín, fenobarbital, fenytoín) sa musia používať opatrne. Agenerase môže byť menej účinný z dôvodu znížených plazmatických koncentrácií amprenaviru u pacientov, ktorí súčasne užívajú tieto lieky (pozri časť 4.5).

Keď sa súčasne s Agenerase podávajú imunosupresívne lieky (cyklosporín, takrolimus, rapamycín), odporúča sa sledovanie ich terapeutických koncentrácií (pozri časť 4.5).

Keď sa Agenerase používa súčasne s inhibítormi PDE5 (napr. sildenafilom a vardenafilom), odporúča sa opatnosť (pozri časť 4.5).

Keď sa Agenerase používa súčasne s delavirdinom, odporúča sa opatnosť (pozri časť 4.5).

Odporúča sa zníženie dávkovania rifabutinu najmenej o 50%, keď sa podáva s Agenerase. Ďalšia redukcia dávky môže byť potrebná, keď sa súčasne podáva ritonavir (pozri časť 4.5).

V dôsledku možných metabolických interakcií s amprenavirom môže byť zmenená účinnosť hormonálnych kontraceptív. Pre nedostatok informácií nie je možné predpovedať povahu týchto interakcií. Ženám vo fertilnom veku sa preto odporúčajú alternatívne spoľahlivé metódy antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Súčasné podávanie amprenaviru s metadónom vedie k zníženiu koncentrácií metadónu. Preto je pri súčasnom podávaní metadónu s amprenavirom potrebné pacientov sledovať so zameraním sa na abstinenčný syndróm tzv. opiátového typu, najmä v prípade, ak sú podávané tiež nízke dávky ritonaviru. V súčasnosti nie je možné stanoviť odporúčania týkajúce sa úpravy dávky amprenaviru pre prípad, keď je amprenavir súčasne podávaný s metadónom.

Kapsuly Agenerase obsahujú vitamín E (36 IU/50 mg kapsula), preto sa neodporúča prídavná suplementácia vitamínu E.

Kapsuly Agenerase obsahujú aj sorbitol (E420). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami s intoleranciou fruktózy nesmú užívať tento liek.

V dôsledku možného rizika toxicity z vysokého obsahu propylénglykolu v perorálnom roztoku Agenerase je táto forma kontraindikovaná u detí mladších ako štyri roky a má byť používaná s opatnosťou aj u niektorých ďalších skupín pacientov. Kompletné informácie pre predpisovanie tejto liekovej formy sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre perorálny roztok Agenerase.

Exantém/kožné reakcie

Väčšina pacientov s miernym alebo stredne ťažkým exantémom môže pokračovať v užívaní Agenerase. Vhodné antihistaminiká (napr. cetirizín dihydrochlorid) môžu zredukovať pruritus a urýchliť vymiznutie exantému. Liečba Agenerase má byť natrvalo zastavená v prípade exantému sprevádzaného systémovými alebo alergickými symptómami, alebo ak sú postihnuté aj sliznice (pozri časť 4.8).

Hyperglykémia

U niektorých pacientov liečených antiretrovirotikami, vrátane inhibítorov proteázy, bol hlásený novovzniknutý diabetes mellitus, hyperglykémia alebo exacerbácie existujúceho diabetes mellitus. U niektorých z nich bola hyperglykémia ťažká a v niektorých prípadoch bola tiež spojená s ketoacidózou. Mnohí z týchto pacientov trpeli súčasne viacerými ochoreniami, z ktorých niektoré vyžadovali liečbu látkami, ktoré boli spojené s rozvojom diabetes mellitus alebo hyperglykémie. Pred začiatkom liečby s Agenerase a v pravidelných intervaloch počas liečby je potrebné vykonávať testy na hladinu glukózy v krvi.

Lipodystrofia

Kombinovaná antiretrovírusová terapia bola u pacientov s HIV spojená s redistribúciou telesného tuku (lipodystrofiou). Dlhodobé následky týchto udalostí v súčasnosti nie sú známe. Znalosti o tomto mechanizme nie sú kompletne. Súvislosť medzi viscerálnou lipomatózou a inhibítormi proteázy a lipoatrofiou a nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy je hypotetická. Vyššie riziko lipodystrofie súviselo s individuálnymi faktormi ako sú starší vek, a s faktormi súvisiacimi s liekmi

ako napr. dlhšie trvanie antiretrovírusovej terapie a súvisiace metabolické poruchy. Klinické vyšetrenie má zahŕňať vyhodnotenie fyzických znakov redistribúcie tuku.

Zvýšenie hladiny lipidov

Liečba amprenavirom vedla k zvýšeniu koncentrácie triglyceridov a cholesterolu. Testy na triglyceridy a cholesterol sa majú vykonávať pred začiatkom liečby s Agenerase a v pravidelných intervaloch počas liečby, pozri časť 4.8.

Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Hemofilickí pacienti

U pacientov s hemofiliou typu A a B liečených inhibítormi proteázy boli hlásené prípady zvýšeného krvácania, vrátane spontánnych kožných hematómov a hemartróz. Niektorým pacientom bol podaný ďalší faktor VIII. U viac ako polovice hlásených prípadov sa v liečbe inhibítormi proteázy pokračovalo alebo bola po prerušení znovu začatá. Uvádza sa predpokladaná príčinná súvislosť, i keď mechanizmus účinku objasnený nebol. Hemofilickí pacienti preto musia byť upozornení na možnosť zvýšeného krvácania.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Boli vykonané interakčné štúdie s amprenavirom ako samostatným inhibítorom proteázy. Keď sa amprenavir podáva súčasne s ritonavírom, je možné, že profil metabolických liekových interakcií ritonaviru bude prevládať, pretože ritonavir je silnejším inhibítorom CYP3A4. Ritonavir tiež inhibuje CYP2D6 a indukuje CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 a glukuronosyltransferázu. Pred zahájením terapie s Agenerase a ritonavírom je preto potrebné riadiť sa kompletnými informáciami pre predpisovanie ritonaviru.

Amprenavir a ritonavir sú primárne metabolizované v pečeni enzýmom CYP3A4. Z tohto dôvodu liečivá, ktoré buď zdieľajú túto metabolickú cestu, alebo modifikujú aktivitu CYP3A4, môžu ovplyvňovať farmakokinetiku amprenaviru. Podobne, amprenavir a ritonavir môžu tiež ovplyvňovať farmakokinetiku iných liečiv zdieľajúcich rovnakú metabolickú cestu.

Kontraindikované kombinácie (pozri časť 4.3)

Substráty CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom

Agenerase sa nesmie podávať súčasne s liekmi s úzkou terapeutickou šírkou obsahujúcimi liečivá, ktoré sú substrátmi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4). Súčasné podanie môže mať za následok kompetitívnu inhibíciu metabolizmu týchto liečiv, čím zvyšuje ich plazmatické hladiny a vedie k závažným a / alebo život ohrozujúcim nežiaducim reakciám ako je srdcová arytmia (napr. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimozyd, chinidín, terfenadin) alebo periférny vazospazmus alebo ischémia (napr. ergotamín, dihydroergotamín) (pozri časť 4.3).

Substráty CYP2D6 s úzkym terapeutickým indexom

Agenerase s ritonavírom sa nesmú podávať súčasne s liekmi obsahujúcimi liečivá, ktoré sú vysoko závislé od metabolizmu CYP2D6 a u ktorých sú zvýšené plazmatické koncentrácie spojené so závažnými a / alebo život ohrozujúcimi nežiaducimi reakciami. Tieto liečivá zahŕňajú flekainid a propafenon (pozri časť 4.3).

Rifampicín

Rifampicín je silne účinný induktor CYP3A4 a ukázalo sa, že spôsobuje 82 % zníženie plazmatickej koncentrácie AUC amprenaviru, ktoré môže viesť k virologickému zlyhaniu a vzniku rezistencie. Počas pokusov o prekonanie zníženej expozície zvýšením dávky iných inhibítorov proteázy s ritonavírom sa pozoroval vysoký výskyt pečenej reakcií. Kombinácia rifampicínu s Agenerase so súbežnou nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

Hladina amprenaviru v sére môže byť znížená pri súčasnom podávaní liekov rastlinného pôvodu s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*). Je to dôsledkom toho, že ľubovník bodkovaný indukuje enzýmy metabolizujúce lieky. Rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného sa preto nesmú kombinovať s Agenerase. Ak pacient už ľubovník bodkovaný užíva, je potrebné skontrolovať hladinu amprenaviru, ak je to možné aj vírusovú hladinu a zastaviť ďalšie podávanie ľubovníka bodkovaného. Hladina amprenaviru sa po prerušení podávania ľubovníka bodkovaného môže zvýšiť. Je možné, že bude potrebné upraviť dávku amprenaviru. Indukujúci účinok môže pretrvávajúť najmenej počas 2 týždňov po prerušení liečby ľubovníkom bodkovaným.

Iné kombinácie

Pozor! Nasledujúce údaje o interakciách boli získané od dospelých pacientov.

Antiretrovirotiká

Inhibítory proteázy (PIs):

Indinavir: Keď bol s amprenavirom podávaný indinavir, hodnota AUC indinaviru bola znížená o 38%, C_{min} o 27% a C_{max} o 22%. Klinický význam týchto zmien nie je známy. Hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 33%, C_{min} o 25% a C_{max} o 18%. Pri podávaní kombinácie indinaviru s amprenavirom nie je potrebná úprava dávky ani jedného lieku.

Saquinavir: Keď bol s amprenavirom podávaný saquinavir, hodnota AUC saquinaviru bola znížená o 19%, C_{min} o 48% a hodnota C_{max} bola zvýšená o 21%. Klinický význam týchto zmien nie je známy. Hodnota AUC amprenaviru bola znížená o 32%, C_{min} o 14% a C_{max} o 37%. Pri podávaní kombinácie saquinaviru s amprenavirom nie je potrebná úprava dávky ani jedného lieku.

Nelfinavir: Keď bol s amprenavirom podávaný nelfinavir, hodnota AUC nelfinaviru bola zvýšená o 15%, C_{min} o 14% a C_{max} o 12%. Hodnota C_{max} amprenaviru bola znížená o 14%, zatiaľ čo hodnota AUC bola zvýšená o 9% a C_{min} o 189%. Pri podávaní kombinácie nelfinaviru s amprenavirom nie je potrebná úprava dávky ani jedného lieku (pozri tiež efavirenz nižšie).

Ritonavir: Keď bol s kapsulami amprenaviru (600 mg dvakrát denne) súčasne podávaný ritonavir (100 mg dvakrát denne), hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 64% a hodnota C_{min} o 508% a hodnota C_{max} bola znížená o 30% oproti hodnotám dosiahnutým po dávkach kapsúl amprenaviru 1200 mg dvakrát denne. V klinických skúškach boli použité dávky amprenaviru 600 mg dvakrát denne a ritonaviru 100 mg dvakrát denne; potvrdzujúce bezpečnosť a účinnosť tohto režimu.

Lopinavir / ritonavir (Kaletra): v otvorenej, farmakokinetickej štúdii neskúmajúcej stav nalačno, bola hodnota AUC lopinaviru znížená o 38%, C_{max} o 28% a C_{min} o 52%, keď bol amprenavir (750 mg dvakrát denne) podávaný v kombinácii s Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir dvakrát denne). V rovnakej štúdii bola hodnota AUC amprenaviru zvýšená o 72%, C_{max} o 12% a C_{min} o 483% oproti hodnotám po štandardných dávkach amprenaviru (1200 mg dvakrát denne).

Hodnoty C_{min} amprenaviru v plazme dosiahnuté po podaní amprenaviru (600 mg dvakrát denne) v kombinácii s Kaletrou (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir dvakrát denne) sú približne o 40-50% nižšie ako po podaní amprenaviru (600 mg dvakrát denne) v kombinácii s ritonavírom 100 mg dvakrát denne. Pridanie dodatočného ritonaviru k režimu amprenavir + Kaletra zvyšuje hodnoty C_{min} lopinaviru, ale nie hodnoty C_{min} amprenaviru. Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania pre súčasné podávanie amprenaviru a Kaletry, ale odporúča sa pozorné sledovanie, pretože bezpečnosť a účinnosť tejto kombinácie je neznáma.

- **Nukleozidové analógy inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTIs):**

Zidovudín: Keď bol s amprenavirom podávaný zidovudín, hodnota AUC zidovudínu bola zvýšená o 31% a C_{max} o 40%. Hodnoty AUC a C_{max} amprenaviru neboli zmenené. V prípade podávania kombinácie zidovudínu s amprenavirom nie je ani pre jeden liek potrebná úprava dávky.

Lamivudín: Hodnoty AUC a C_{max} lamivudínu a amprenaviru neboli zmenené pri ich súčasnem podávaní. V prípade podávania kombinácie lamivudínu s amprenavirom nie je ani pre jeden liek potrebná úprava dávky.

Abakavir: Keď bol s amprenavirom podávaný abakavir, hodnoty AUC, C_{min} a C_{max} abakaviru neboli zmenené. Hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 29%, C_{min} o 27% a C_{max} o 47%. V prípade podávania kombinácie abakaviru s amprenavirom nie je ani pre jeden liek potrebná úprava dávky.

Didanozín: Neboli vykonané žiadne farmakokinetické štúdie pre podávanie Agenerase v kombinácii s didanozínom, avšak vzhľadom na antacidovú zložku v liekoch didanozínu sa odporúča, aby bol medzi užitím didanozínu a užitím Agenerase časový odstup najmenej jednej hodiny (pozri Antacida nižšie).

- **Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTIs):**

Efavirenz: Efavirenz spôsobil u dospelých zníženie v C_{max} , AUC, $C_{min,ss}$ amprenaviru približne o 40%. Ak sa amprenavir kombinuje s ritonavírom, účinok efavirenu je kompenzovaný farmakokinetickým posilňovacím účinkom ritonaviru. Preto, ak sa efavirenz podáva v kombinácii s amprenavirom (600 mg dvakrát denne) a ritonavírom (100 mg dvakrát denne), nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Okrem toho, pri podávaní efavirenu v kombinácii s amprenavirom a nelfinavirom nie je ani pre jeden liek potrebná úprava dávky.

Liečba efavirenzom v kombinácii s amprenavirom a saquinavirom sa neodporúča, pretože by sa znížila expozícia obidvomi inhibítormi proteázy.

Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania pre dávkovanie amprenaviru podávaného súčasne s iným inhibítorom proteázy a efavirenzom u detí. Takéto kombinácie sa nemajú používať u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Nevirapin: Účinok nevirapinu na iné inhibítory proteázy a obmedzené dostupné dôkazy poukazujú na to, že nevirapin môže znížiť sérové koncentrácie amprenaviru.

Delavirdin: Keď bol s amprenavirom podávaný delavirdin, hodnota AUC delavirdinu bola znížená o 61%, $C_{\max}$ o 47% a $C_{\min}$ o 88%. Hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 130%, $C_{\max}$ o 40% a $C_{\min}$ o 125%.

Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania pre dávkovanie amprenaviru podávaného súčasne s delavirdinom. Pokiaľ sa tieto dve liečivá majú použiť súčasne, odporúča sa opatrnosť, pretože delavirdin môže mať znížený účinok v dôsledku znížených a potenciálne subterapeutických plazmatických koncentrácií.

Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčanie pre dávkovanie amprenaviru a nízkej dávky ritonaviru podávaných súčasne s delavirdinom. Pokiaľ sa tieto dve liečivá majú použiť súčasne, odporúča sa opatrnosť a má sa vykonať pozorné klinické a virologické sledovanie, pretože je ťažké predpovedať účinok kombinácie amprenaviru a ritonaviru na delavirdin.

Antibiotiká /fungicída

Rifabutin: Výsledkom súčasného podávania amprenaviru s rifabutinom bolo 193%-né zvýšenie v AUC rifabutinu a zvýšenie nežiaducich udalostí spojených s rifabutinom. Zvýšenie plazmatických koncentrácií rifabutinu je pravdepodobne dôsledkom toho, že amprenavir inhibuje metabolizmus rifabutinu sprostredkovaný enzýmom CYP3A4. Ak je z klinického hľadiska potrebné súčasné podávanie rifabutinu s Agenerase, odporúča sa zredukovanie dávky rifabutinu aspoň na polovicu jeho odporúčenej dávky, aj keď nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje. Keď sa súčasne podáva ritonavir, môže dôjsť k väčšiemu zvýšeniu koncentrácie rifabutinu.

Klaritromycín: Pri súčasnom podávaní s amprenavirom neboli hodnoty AUC a $C_{\min}$ klarytromycínu zmenené a hodnota $C_{\max}$ bola znížená o 10%. Hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 18%, $C_{\min}$ o 39% a $C_{\max}$ o 15%. Pri podávaní kombinácie klarytromycínu s amprenavirom nie je ani pre jeden liek potrebná úprava dávky. Keď sa súčasne podáva ritonavir, môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácií klaritromycínu.

Erytromycín: Nebola vykonaná žiadna farmakokinetická štúdia kombinácie Agenerase s erytromycínom, plazmatické koncentrácie oboch liečiv však môžu byť pri súčasnom podávaní zvýšené.

Ketokonazol / Itrakonazol: Keď bol so samostatným amprenavirom podávaný ketokonazol, hodnota AUC ketokonazolu bola zvýšená o 44% a $C_{\max}$ o 19%. Hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 31% a hodnota $C_{\max}$ bola znížená o 16%. Očakáva sa, že koncentrácie itrakonazolu sa zvýšia rovnakým spôsobom ako u ketokonazolu. V prípade podávania kombinácie buď ketokonazolu, alebo itrakonazolu s amprenavirom nie je pre žiaden z liekov potrebná úprava dávky. Súčasné podávanie fosamprenaviru 700 mg s ritonavírom 100 mg dvakrát denne a ketokonazolu 200 mg jedenkrát denne zvýšilo $C_{\max}$ ketokonazolu o 25% a zvýšilo AUC(0- τ) na hodnoty 2,69-násobne vyššie ako sú hodnoty pozorované po podaní ketokonazolu 200 mg jedenkrát denne bez súčasne podaného fosamprenaviru s ritonavírom. $C_{\max}$, AUC a $C_{\min}$ amprenaviru zostali nezmenené. Pri podávaní s Agenerase s ritonavírom sa neodporúčajú vysoké dávky (> 200 mg/deň) ketokonazolu alebo itrakonazolu.

Iné možné interakcie

Nižšie uvedené liečivá, vrátane niektorých príkladov substrátov, inhibítorov alebo induktorov CYP3A4, môžu pri súčasnom podávaní s Agenerase viesť k interakciám. Klinický význam týchto možných interakcií nie je známy a nebol ani skúmaný. Pacienti majú preto byť monitorovaní z hľadiska toxických reakcií spojených s týmito liečivami v prípade ich podávania v kombinácii s Agenerase.

Antacidá: Na základe údajov získaných od iných inhibítorov proteázy sa odporúča, aby sa antacidá neužívali v rovnaký čas ako Agenerase, pretože by mohla byť narušená absorpcia amprenaviru. Odporúča sa, aby medzi užitím antacid a užitím Agenerase bol časový odstup najmenej jednej hodiny.

Antikonvulzívne liečivá: súčasné podávanie antikonvulzívnych liečiv, ktoré sú známe ako indukory enzýmov (fenytoín, fenobarbital, karbamazepín), s amprenavirom môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií amprenaviru. Tieto kombinácie sa musia používať opatrne a odporúča sa sledovanie terapeutických koncentrácií (pozri časť 4.4).

Blokátory kalciových kanálov: Amprenavir môže viesť k zvýšeným sérovým koncentráciám blokátorov kalciových kanálov ako sú amlodipín, diltiazem, felodipín, isradipín, nikardipín, nifedipín, nimodipín, nisoldipín a verapamil, čo môže eventuálne viesť k zosilneniu účinnosti a toxicity týchto liečiv.

Liečivá na terapiu erektilnej dysfunkcie: Na základe údajov získaných u iných inhibítorov proteázy je potrebná opatrnosť pri predpisovaní inhibítorov PDE5 (napr. sildenafilu a vardenafilu) pacientom užívajúcim Agenerase. Súčasné podávanie s Agenerase môže značne zvyšovať plazmatické koncentrácie inhibítora PDE5 a spojené nežiaduce udalosti, vrátane hypotenzie, zmien videnia a priapizmu (pozri časť 4.4).

Flutikazón propionát (interakcia s ritonavírom): v klinickej štúdii, v ktorej boli zdravým jedincom počas siedmich dní podávané 100 mg kapsuly ritonaviru dvakrát denne súčasne s intranazálnou dávkou 50 µg flutikazón propionátu (4-krát denne), signifikantne vzrástli plazmatické hladiny flutikazón propionátu, zatiaľ čo vlastné hladiny kortizolu poklesli približne o 86% (90% interval spoľahlivosti 82 – 89%). Väčšie účinky sa dajú očakávať, ak je flutikazón propionát inhalovaný. Systémové účinky kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek, boli hlásené u pacientov, ktorí užívali ritonavir a ktorým sa inhalačne alebo intranazálne podával flutikazón propionát; tieto účinky sa môžu vyskytnúť aj pri iných kortikosteroidoch, ktoré sú metabolizované dráhou cytochrómu P450 3A, napr. budesonid. V dôsledku toho sa neodporúča súčasné podávanie Agenerase s ritonavírom a týchto glukokortikoidov, pokiaľ potenciálny benefit liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť zníženie dávky glukokortikoidu s dôkladným monitorovaním lokálnych a systémových účinkov alebo prejsť na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom pre CYP3A4 (napr. beklometazón). Navyše, v prípade vysadzovania glukokortikoidov sa môže počas dlhšej doby postupne znižovať dávka. Účinky vysokej systémovej expozície flutikazónu na plazmatické hladiny ritonaviru zatiaľ nie sú známe.

Inhibítory HMG-CoA reduktázy: U inhibítorov HMG-CoA reduktázy, ktorých metabolizmus je vysoko závislý od CYP3A4, ako sú napr. lovastatín a simvastatín, sa očakávajú značne zvýšené plazmatické koncentrácie, keď sú podávané súčasne s Agenerase. Pretože zvýšené koncentrácie inhibítorov HMG-CoA reduktázy môžu spôsobiť myopatiu, vrátane rabdomyolýzy, kombinácia týchto liečiv s Agenerase sa neodporúča. Metabolizmus atorvastatínu je menej závislý od CYP3A4. Pri jeho použití s Agenerase sa má použiť najnižšia možná dávka atorvastatínu. Metabolizmus pravastatínu a fluvastatínu nie je závislý od CYP3A4 a interakcie s inhibítormi proteázy sa neočakávajú. Ak je liečba s inhibítorom HMG-CoA reduktázy indikovaná, odporúča sa pravastatín alebo fluvastatín.

Imunosupresíva: odporúča sa časté sledovanie terapeutických koncentrácií hladín imunosupresív, až kým sa hladiny nestabilizujú, pretože plazmatické koncentrácie cyklosporínu, rapamycínu a takrolimu sa pri súčasnom podaní s amprenavirom môžu zvýšiť (pozri časť 4.4).

Midazolam: midazolam je v rozsiahlej miere metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie s Agenerase s ritonavírom alebo bez ritonaviru môže spôsobiť veľké zvýšenie koncentrácie tohto benzodiazepínu. Neuskutočnila sa žiadna lieková interakčná štúdia skúmajúca súbežné podávanie Agenerase s benzodiazepínmi. Na základe údajov pre iné inhibítory CYP3A4 sa očakáva, že plazmatické koncentrácie midazolamu budú významne vyššie, keď sa midazolam podáva perorálne. Z tohto dôvodu sa Agenerase nemá podávať súbežne s perorálne podávaným midazolamom (pozri časť 4.3), pričom pri súbežnom podávaní Agenerase a parenterálneho midazolamu je potrebná opatrnosť. Údaje o súbežnom používaní parenterálneho midazolamu s inými inhibítormi proteázy

poukazujú na možné 3- až 4-násobné zvýšenie plazmatických hladín midazolamu. Ak sa Agenerase s ritonavírom alebo bez ritonavíru má podať súbežne s parenterálnym midazolamom, má sa tak urobiť na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom prostredí, v ktorom je zabezpečené dôkladné klinické sledovanie a vhodná liečba pre prípad útlmu dýchania a/alebo predĺženého sedatívneho účinku. Má sa zvážiť úprava dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac ako jedna dávka midazolamu.

Metadón a iné deriváty opiátov: Súčasné podávanie metadónu s amprenavirom vedie k zníženiu v $C_{\max}$ aktívneho enantioméru metadónu (R-enantiomér) o 25% a v AUC o 13%, zatiaľ čo hodnota $C_{\max}$ inaktívneho enantioméru metadónu (S-enantiomér) bola znížená o 48%, AUC o 40% a $C_{\min}$ o 23%. Keď je metadón súčasne podávaný s amprenavirom, je potrebné pacientov sledovať so zameraním sa na abstinenčný syndróm tzv. opiátového typu, najmä v prípade, ak sú podávané tiež nízke dávky ritonavíru.

Pri porovnaní s nepárovou historickou kontrolnou skupinou súčasné podávanie metadónu a amprenavíru viedlo k zníženiu v AUC amprenavíru v sére o 30%, v $C_{\max}$ o 27% a $C_{\min}$ o 25%. Nie je možné odporučiť úpravu dávky amprenavíru pri súčasnom podávaní amprenavíru s metadónom v dôsledku inherentnej nízkej spoľahlivosti nepárových historických kontrolných skupín.

Perorálne antikoagulancia: keď sa warfarín alebo iné perorálne antikoagulancia podávajú súčasne s Agenerase, odporúča sa zosilnené monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru kvôli možnému zníženiu alebo zvýšeniu ich antitrombotického účinku (pozri časť 4.4).

Steroidy: Estrogény a progestagény môžu interagovať s amprenavirom. Informácie, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, však nie sú dostatočné na stanovenie povahy interakcie. Súčasné podávanie 0,035 mg etinylestradiolu a 1,0 mg noretindrónu viedlo k zníženiu v AUC amprenavíru o 22% a v $C_{\min}$ o 20%, hodnota $C_{\max}$ zostáva nezmenená. Hodnota $C_{\min}$ etinylestradiolu bola zvýšená o 32%, zatiaľ čo hodnota AUC noretindrónu bola zvýšená o 18% a $C_{\min}$ o 45%. Ženám vo fertilnom veku sa odporúčajú alternatívne metódy antikoncepcie. Keď sa súčasne podáva ritonavir, nie je možné predpovedať účinok na koncentrácie hormonálnej antikoncepcie, preto sa odporúčajú aj alternatívne metódy antikoncepcie.

Tricyklické antidepresíva: odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich reakcií tricyklických antidepresív, keď sa podávajú (napríklad desipramín a nortriptylín) súčasne s Agenerase (pozri časť 4.4).

Paroxetín: plazmatické koncentrácie paroxetínu sa môžu významne znížiť pri súbežnom podávaní s amprenavirom a ritonavírom. Mechanizmus tejto interakcie zostáva neznámy. Na základe historického porovnania sa zistilo, že farmakokinetické parametre amprenavíru sa nezmenili pôsobením paroxetínu. Preto ak sa paroxetín podáva súbežne s Agenerase a ritonavírom, odporúčaný prístup spočíva v titracii dávky paroxetínu vychádzajúcej z klinického hodnotenia odpovede na liečbu s antidepresívami. Okrem toho, pacienti na stabilnej dávke paroxetínu, ktorí začnú liečbu s Agenerase a ritonavírom, sa majú sledovať kvôli odpovedi na liečbu s antidepresívami.

Ďalšie liečivá: Amprenavir môže zvyšovať plazmatické koncentrácie ďalších liečiv. Patria sem liečivá, ako: klozapín, cimetidín, dapson a loratadín. Niektoré látky (napr. lidokaín (podaný systémovo) a halofantrín) podávané s Agenerase môžu spôsobiť závažné nežiaduce reakcie. Súčasné použitie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita: Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití amprenavíru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Tento liek sa počas gravidity má užívať len po dôslednom zvážení možných prínosov oproti potencionálnemu riziku pre plod.

Laktácia: V mlieku potkanov bola zistená látka súvisiaca s amprenavirom, ale nie je známe, či sa amprenavir vylučuje do ľudského mlieka. V reprodukčnej štúdii u gravidných potkanov, ktorým bol amprenavir podávaný od doby uterínnej implantácie a počas laktácie, bola zistená redukcia prírastku hmotnosti mláďat počas dojčenského obdobia. Systémová expozícia, ktorej boli vystavené zvieracie matky potomkov s týmto nálezom, bola podobná expozícii, ktorej sú vystavení ľudia po podaní odporúčanej dávky. Následný vývoj potomkov, vrátane fertility a reprodukčnej schopnosti, nebol ovplyvnený podávaním amprenaviru ich matkám.

Matkám liečeným Agenerase sa preto odporúča, aby svoje deti nedojčili. Okrem toho sa odporúča, aby ženy infikované vírusom HIV nedojčili kvôli zabráneniu prenosu HIV.

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť Agenerase bola skúmaná u dospelých a u detí vo veku najmenej 4 rokov v kontrolovaných klinických štúdiách v kombinácii s rôznymi inými antiretrovirotikami. Nežiaduce udalosti považované za súvisiace s použitím Agenerase sú gastrointestinálne symptómy, exantém a orálna/periorálna parestézia. Väčšina nežiaducich účinkov spojená s liečbou Agenerase bola čo do závažnosti mierneho alebo stredne závažného stupňa, skorého nástupu a len zriedka viedla k obmedzeniu liečby. U mnohých z týchto udalostí nie je jasné, či sú spojené s Agenerase, s inými liečivami súčasne používanými v liečbe HIV alebo či sú spôsobené vlastným chorobným procesom.

U detí je profil bezpečnosti podobný ako u dospelých.

Nežiaduce účinky sú nižšie uvedené podľa telesného systému, triedy orgánu a frekvencie MedDRA. Používané kategórie frekvencie sú:

Veľmi časté	≥ 1 z 10
Časté	≥ 1 zo 100 a < 1 z 10
Menej časté	≥ 1 z 1000 a < 1 zo 100
Zriedkavé	≥ 1 z 10 000 a < 1 z 1000

Kategórie frekvencie pre udalosti uvedené nižšie sa zakladajú na klinických skúškach a postmarketingových údajoch.

Väčšina nižšie uvedených nežiaducich udalostí pochádza z dvoch klinických skúšok (PROAB3001, PROAB3006), ktoré zahŕňali jedincov predtým neliečených PI užívajúcich Agenerase 1200 mg dvakrát denne. Udalosti (stupeň 2-4) hlásené skúšajúcimi pre štúdiu ako udalosti, ktoré je možné pripísať skúmanému lieku a vyskytujúce sa u > 1% pacientov, sú zahrnuté rovnako ako aj laboratórne abnormality stupňa 3-4 vznikajúce počas liečby. Všimnite si, že východiskové miery v skupinách s komparátorom sa nevzali do úvahy.

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté:	Hypercholesterolémia
Časté:	Vzostup triglyceridov, vzostup amylázy, abnormálna redistribúcia tuku, anorexia
Menej časté:	Hyperglykémia

Vzostup triglyceridov, vzostup amylázy a hyperglykémia (stupeň 3-4) boli hlásené hlavne u pacientov s abnormálnymi východiskovými hodnotami.

Vzostupy cholesterolu boli stupňa intenzity 3-4.

Kombinovaná antiretrovírusová terapia bola u pacientov s HIV spojená s redistribúciou telesného tuku (lipodystrofiou), ktorá zahŕňala stratu periférneho podkožného tuku a podkožného tuku v oblasti tváre, zvýšený intraabdominálny a viscerálny tuk, hypertrofiu prsníkov a kumuláciu dorzocervikálneho tuku (tzv. byvolí hrb).

Príznaky abnormálnej redistribúcie tuku neboli pri užívaní amprenaviru časté v PROAB3001. U 113 (< 1%) jedincov predtým neliečených antiretrovirotikami, ktorí boli liečení amprenavirom v kombinácii s lamivudínom/zidovudínom po strednú dobu 36 týždňov, bol hlásený len jeden prípad (byvolieho hrba). V štúdiu PROAB3006, ktorej sa zúčastnili pacienti po predchádzajúcej liečbe NRTI, teraz liečení po strednú dobu 56 týždňov rôznymi NRTIs v kombinácii buď s amprenavirom alebo indinavirom, bolo vo vetve amprenavir/NRTIs (245 jedincov) hlásených 7 prípadov (3%) a vo vetve indinavir/NRTIs (241 jedincov) 27 prípadov (11%) redistribúcie tuku ($p < 0,001$).

Kombinovaná antiretrovírusová terapia bola spojená s metabolickými abnormalitami ako sú hypertriglyceridémia, hypercholesterolémia, inzulínová rezistencia, hyperglykémia a hyperlaktatémia (pozri časť 4.4).

Psychiatrické poruchy a ochorenia

Časté: Poruchy nálady, depresívne poruchy

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: Bolesť hlavy

Časté: Orálna/periorálna parestézia, tremory, poruchy spánku

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: Hnačka, nauzea, plynatosť, davenie

Časté: Abdominálna bolesť, abdominálny diskomfort, príznaky dyspepsie, riedka stolica

Ochorenia pečene a žlčových ciest

Časté: Vzostup transamináz

Menej časté: Hyperbilirubinémia

Vzostup transamináz a hyperbilirubinémia (stupeň 3-4) boli hlásené hlavne u pacientov s abnormálnymi východiskovými hodnotami. Takmer všetci jedinci s abnormálnymi hodnotami funkčných testov pečene boli súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B alebo C.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: Exantém

Menej časté: Angioedém

Zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm

Exantémy boli zvyčajne mierne až stredne ťažké, erytematózne alebo makulopapulózne kožné erupcie s pruritom alebo bez neho, objavujúce sa počas druhého týždňa liečby a ustupujúce spontánne v priebehu dvoch týždňov bez prerušenia liečby amprenavirom. Vyššia incidencia exantému bola hlásená u pacientov liečených amprenavirom v kombinácii s efavirenzom. Ťažké alebo život ohrozujúce kožné reakcie sa vyskytovali aj u pacientov liečených amprenavirom (pozri časť 4.4).

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Pri podávaní inhibítorov proteázy, obzvlášť v kombinácii s nukleozidovými analógmi, bol hlásený vzostup CPK, myalgia, myozitída a zriedkavo rabdomyolýza.

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: Únava

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

U pacientov po predchádzajúcej liečbe PI užívajúcich kapsuly Agenerase 600 mg dvakrát denne a nízku dávku ritonaviru, 100 mg dvakrát denne, bola povaha a frekvencia nežiaducich udalostí (stupeň 2-4) a laboratórne abnormality stupňa 3/4 podobné nežiaducim udalostiam pozorovaným pri užívaní samostatného Agenerase, s výnimkou vzostupu hladín triglyceridov a vzostupu hladín CPK, ktoré boli veľmi časté u pacientov užívajúcich Agenerase a nízku dávku ritonaviru.

4.9 Predávkovanie

O predávkovaní Agenerase existujú len obmedzené údaje. Pri predávkovaní má byť pacient monitorovaný so zameraním sa na prejavy toxicity (pozri časť 4.8) a v prípade potreby mu má byť poskytnutá štandardná podporná liečba. Pretože amprenavir sa vo veľkej miere viaže na proteíny, nie je pravdepodobné, že by pre zníženie hladiny amprenaviru v krvi bola prospešná dialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitor proteázy. ATC kód: J05A E05.

Mechanizmus účinku

Amprenavir je kompetitívnym inhibítorom HIV-1 proteázy. Amprenavir sa viaže na aktívne miesto HIV-1 proteázy a tým zabraňuje spracovaniu vírusových polypeptidových prekursorov Gag a Gag-Pol, čo vedie k tvorbe nezrelých neinfekčných vírusových častíc. Antivírusová aktivita pozorovaná u fosamprenaviru *in vitro* je dôsledkom prítomnosti stopových množstiev amprenaviru.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Antivírusová aktivita amprenaviru voči HIV-1 IIIB *in vitro* bola vyhodnotená v akútnych aj chronicky infikovaných lymfoblastových bunkových líniiach (MT-4, CEM-CCRF, H9) a v periférnych krvných lymfocytoch. 50% inhibičná koncentrácia (IC₅₀) amprenaviru bola v rozsahu od 0,012 do 0,08 µM v akútne infikovaných bunkách a 0,41 µM v chronicky infikovaných bunkách (1 µM = 0,50 µg/ml). Vzťah medzi *in vitro* anti-HIV-1 aktivitou amprenaviru a inhibíciou replikácie HIV-1 u ľudí nebol stanovený.

Rezistencia

In vitro

Počas experimentov sériového pasážovania *in vitro* boli vyselektované izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou na amprenavir. Znížená citlivosť na amprenavir bola spojená s vírusom, u ktorého sa vytvorili mutácie I50V alebo I84V alebo V32I+I47V alebo I54M.

In vivo

a) Pacienti bez predchádzajúcej ART alebo bez predchádzajúcej liečby PI

(Poznámka: Agenerase nie je schválený na liečbu pacientov bez predchádzajúcej ART alebo bez predchádzajúcej liečby PI.)

V programoch vývoja amprenaviru/fosamprenaviru sa hodnotili rôzne režimy so súbežným podávaním ritonaviru alebo bez neho. Analýza vzoriek hodnotiaca virologické zlyhanie pri všetkých týchto režimoch určila štyri hlavné cesty vzniku rezistencie: V32I+I47V, I50V, I54L/M a I84V. Ďalšie pozorované mutácie, ktoré môžu prispievať k rezistencii boli: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V a I93L.

Keď boli pacienti bez predchádzajúcej antiretrovírusovej terapie (ART) liečení súčasne schválenými dávkami fosamprenaviru/ritonaviru, a to v rámci iných režimov s PI posilnenými ritonavírom, popísané mutácie boli pozorované ojedinelo. U šesťnástich zo 434 pacientov bez predchádzajúcej ART, ktorí užívali fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denne v štúdií ESS100732, došlo k virologickému zlyhaniu do 48. týždňa a u 14 izolátov bol určený genotyp. Tri zo 14 izolátov mali mutácie v proteáze spojené s rezistenciou. Jedna mutácia spojená s rezistenciou bola pozorovaná u každého z týchto 3 izolátov: K20K/R, I54I/L a I93I/L.

Genotypová analýza izolátov od 13 zo 14 pediatrických pacientov s virologickým zlyhaním z 59 zúčastnených pacientov bez predchádzajúcej liečby PI preukázala schémy rezistencie podobné ako schémy rezistencie pozorované u dospelých.

b) Pacienti po predchádzajúcej liečbe PI

Amprenavir

V štúdiách u pacientov po predchádzajúcej liečbe PI, PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg dvakrát denne, v podštúdií A u 80 pacientov a v podštúdií B u 37 pacientov), vznikli u pacientov s virologickým zlyhaním nasledujúce mutácie: 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 a I93L/M.

Fosamprenavir

V štúdiách u pacientov po predchádzajúcej liečbe PI, APV30003 a v jej predĺžení, APV30005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg dvakrát denne: n=107), vznikli u pacientov, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu počas 96 týždňov, nasledujúce mutácie: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V a L90M.

V pediatrických štúdiách APV20003 a APV29005 boli 67 pacienti po predchádzajúcej liečbe PI liečení fosamprenavirom / ritonavírom a z 22 virologických zlyhaní s určeným genotypom izolátov sa u deviatich pacientov zistili mutácie v proteáze, ktoré vznikli počas liečby. Profily mutácií boli podobné ako profily mutácií popísané u dospelých po predchádzajúcej liečbe PI liečených fosamprenavirom / ritonavírom.

Analýzy založené na testovaní genotypovej rezistencie.

Na odhadnutie aktivity amprenaviru / ritonaviru alebo fosamprenaviru / ritonaviru u jedincov s izolátmi rezistentnými na PI sa môžu použiť interpretačné systémy pre genotypovú rezistenciu. Súčasný (júl 2006) ANRS AC-11 algoritmus pre fosamprenavir / ritonavir definuje rezistenciu ako prítomnosť mutácií V32I+I47A/V, alebo I50V, alebo aspoň štyroch mutácií spomedzi: L10F/I/V,

L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V a L90M, spolu so zvýšenou fenotypovou rezistenciou na fosamprenavir s ritonavírom ako aj so zníženou pravdepodobnosťou virologickej odpovede (rezistencia). Závěry o významnosti konkrétnych mutácií alebo schém mutácií sa menia pri získaní ďalších údajov a pri analýze výsledkov testu na rezistenciu sa odporúča vždy preštudovať aktuálne interpretačné systémy.

Analýzy založené na testovaní fenotypovej rezistencie.

Na odhadnutie aktivity amprenaviru / ritonaviru alebo fosamprenaviru / ritonaviru u pacientov s izolátmi rezistentnými na PI sa môžu použiť klinicky overené interpretačné systémy pre fenotypovú rezistenciu v súvislosti s údajmi o genotypovej rezistencii. Diagnostické spoločnosti testujúce rezistenciu vyvinuli hraničné hodnoty fenotypovej rezistencie na FPV/RTV, ktoré sa môžu použiť na interpretáciu výsledkov testov rezistencie.

Skrížená rezistencia

Počas experimentov sériového pasážovania *in vitro* boli vyselektované izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou na amprenavir. Znížená citlivosť na amprenavir bola spojená s vírusom, u ktorého sa vytvorili mutácie I50V alebo I84V alebo V32I+I47V alebo I54M. Každá z týchto štyroch schém genetických zmien spojených so zníženou citlivosťou na amprenavir vedie k čiastočnej skríženej rezistencii na ritonavir, zatiaľ čo citlivosť na indinavir, nelfinavir a saquinavir obvykle zostáva zachovaná. V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje o skríženej rezistencii medzi amprenavirom a inými inhibítormi proteázy týkajúce sa všetkých 4 ciest vzniku rezistencie na fosamprenavir, a to buď samostatnej alebo v kombinácii s inými mutáciami. Na základe údajov získaných u dvadsiatichpiatich pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby, u ktorých zlyhala liečba režimom obsahujúcim fosamprenavir (pri zaradení do štúdie jeden z týchto pacientov vykazoval rezistenciu na lopinavir a sachinavir a ďalší pacient vykazoval rezistenciu na tipranavir), cesty vzniku rezistencie spojené s amprenavirom vedú k obmedzenej skríženej rezistencii na atazanavir/ritonavir (tri z 25 izolátov), darunavir/ritonavir (štyri z 25 izolátov), indinavir/ritonavir (jeden z 25 izolátov), lopinavir/ritonavir (tri z 24 izolátov), sachinavir (tri z 24 izolátov) a tipranavir/ritonavir (štyri z 24 izolátov). Amprenavir si naopak zachováva aktivitu voči niektorým izolátom s rezistenciou na iné inhibitory proteázy a táto zachovaná aktivita závisí od počtu a typu mutácií spôsobujúcich rezistenciu na proteázu prítomných v izolátoch.

Čím dlhšie sa v liečbe režimom obsahujúcim zlyhávajúci PI pokračuje, tým viac stúpa počet kľúčových mutácií spôsobujúcich rezistenciu na PI. Z tohto dôvodu sa odporúča včasné ukončenie podávania zlyhávajúceho liečiva, aby sa zabránilo kumulácii viacpočetných mutácií, ktoré by mohli byť škodlivé pre následný záchranný režim.

Výskyt skríženej rezistencie medzi amprenavirom a inhibítormi reverznej transkriptázy je nepravdepodobný vzhľadom na odlišnosť cieľových enzýmov.

Agenerase sa neodporúča v monoterapii, pretože by došlo k rýchlemu vzniku rezistentného vírusu.

Klinické skúsenosti:

Dospeli po predchádzajúcej liečbe PI, kapsuly posilneného Agenerase

Dôkazy o účinnosti Agenerase v kombinácii s ritonavírom 100 mg dvakrát denne vychádzajú zo štúdie PRO30017, randomizovanej, otvorenej štúdie, v ktorej dospeli po predchádzajúcej liečbe PI s virologickým zlyhaním (vírusová záťaž ≥ 1000 kópií/ml) dostávali buď Agenerase (600 mg dvakrát denne) v kombinácii s ritonavírom (100 mg dvakrát denne) a nukleozidové analógy (NRTI), alebo PIs v štandardnom režime starostlivosti (standard of care, SOC), najmä posilnené nízkymi dávkami RTV.

Do podštúdie A štúdie PRO30017 bolo zahrnutých stošesťdesiattri (163) pacientov s vírusom citlivým na Agenerase, s aspoň jedným ďalším PI a s aspoň jedným NRTI. Primárna analýza hodnotila neinferioritu APV/r oproti skupine SOC PI s ohľadom na časovo váženú priemernú zmenu od

východiskovej hodnoty vírusovej záťaže v plazme (HIV-1 RNA) (AAUCMB) v 16. týždni s použitím marginálnej hodnoty neinferiority 0,4 log₁₀ kópií/ml.

Výsledky v 16. týždni

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV(20%)	Rozdiel liečby
<i>Východiskové charakteristiky</i>			
Stredná hodnota HIV-1 RNA (log ₁₀ kópií/ml) (rozmedzie)	4,11 (2,51-5,97)	4,10 (2,34-6,07)	
Stredný počet CD4 (bunky/ml) (rozmedzie)	265 (8-837)	322 (36-955)	
Predchádzajúci počet užívaných PIs [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Stredný počet primárnych PI-mutácií ¹	1,0 (rozmedzie 0-2)	1,0 (rozmedzie 0-2)	
Predchádzajúci počet užívaných NRTIs [n (%)]			
≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Výsledky^a</i>			
Priemerná plazmatická HIV-1 RNA AAUCMB (log ₁₀ kópií/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250; 0,335) ^c
Hodnota HIV-1 RNA pod 400 kópií/ml (%)	66	70	6 (-21; 9) ^c

^a (Exponovaná) populácia všetkých randomizovaných pacientov ("Intent To Treat"): Pozorovaná analýza

^b Priemerný stratifikovaný rozdiel

^c 95% interval spoľahlivosti

¹ Primárne mutácie boli definované podľa IAS USA v čase pôvodnej analýzy, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Deti po predchádzajúcej intenzívnej liečbe, neposilnený Agenerase

Dôkazy o účinnosti neposilneného Agenerase vychádzajú z dvoch nekontrolovaných klinických štúdií zahŕňajúcich 288 HIV-infikovaných detí vo veku 2 až 18 rokov, z ktorých 152 bolo predtým liečených PI. Štúdie hodnotili perorálny roztok a kapsuly Agenerase v dávkach 15 mg/kg trikrát denne, 20 mg/kg trikrát denne, 20 mg/kg dvakrát denne a 22,5 mg/kg dvakrát denne, aj keď väčšina užívala 20 mg/kg dvakrát denne. Deti vo veku najmenej 13 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 50 kg užívali 1200 mg Agenerase dvakrát denne. Súčasná nízka dávka ritonaviru nebola podávaná a väčšina jedincov predtým liečených PI bola predtým vystavená najmenej jednému (78%) alebo dvom (42%) NRTIs súčasne podávaným s Agenerase. V 48. týždni malo približne 25% zo zaradených detí hodnotu plazmatickej HIV-1 RNA < 10 000 kópií/ml a 9% < 400 kópií/ml s priemernou zmenou od východiskového počtu CD4+ buniek v hodnote 26 buniek/mm³ (n=74).

Na základe týchto údajov sa má pri optimalizovaní liečby detí predtým liečených PI pozorne zvážiť očakávaný prínos neposilneného Agenerase.

Nie sú k dispozícii údaje o účinnosti neposilneného Agenerase u detí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia: Amprenavir sa po perorálnom podaní rýchlo a dobre vstrebáva. Absolútna biologická dostupnosť nie je známa, pretože neexistuje vnútrožilová lieková forma, ktorá by bola prijateľná pre použitie u človeka. Približne 90% perorálne podanej dávky rádioaktívne označeného amprenaviru bolo vylúčené do moču a stolice, predovšetkým vo forme metabolitov amprenaviru.

Priemerný čas (t_{max}) do dosiahnutia maximálnych sérových koncentrácií amprenaviru po perorálnom podaní je u liekovej formy kapsúl 1-2 hodiny a u liekovej formy perorálneho roztoku 0,5-1 hodina. Druhý vrchol bol pozorovaný po 10 až 12 hodinách a môže predstavovať buď oneskorenú absorpciu, alebo enterohepatálnu recirkuláciu.

Pri terapeutickom dávkovaní (1200 mg dvakrát denne) je priemerná maximálna koncentrácia v ustálenom stave ($C_{max,ss}$) u kapsúl amprenaviru 5,36 µg/ml (0,92-9,81) a minimálna koncentrácia v ustálenom stave ($C_{min,ss}$) je 0,28 µg/ml (0,12-0,51). Priemerná hodnota AUC v dávkovacom intervale 12 hodín je 18,46 µg.h/ml (3,02-32,95). Dokázalo sa, že kapsuly s obsahom 50 mg a 150 mg amprenaviru sú bioekvivalentné. Biologická dostupnosť amprenaviru z perorálneho roztoku je pri rovnakých dávkach nižšia ako z kapsúl, s hodnotou AUC nižšou asi o 14% a hodnotou C_{max} nižšou asi o 19% (pozri časť 4.2).

Keď bol s amprenavirom (600 mg dvakrát denne) súčasne podávaný ritonavir (100 mg dvakrát denne), hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 64% a hodnota C_{min} o 508% a hodnota C_{max} bola znížená o 30% oproti hodnotám dosiahnutým po dávkach amprenaviru 1200 mg dvakrát denne.

Hoci podanie amprenaviru s jedlom má za následok 25% zníženie v AUC, neovplyvnilo koncentráciu amprenaviru 12 hodín po podaní (C_{12}). I keď jedlo ovplyvňuje rozsah a rýchlosť absorpcie, minimálna koncentrácia v ustálenom stave ($C_{min,ss}$) nebola jedlom ovplyvnená.

Distribúcia : Zdanlivý distribučný objem je približne 430 litrov (6 l/kg pri predpokladanej telesnej hmotnosti 70 kg), čo svedčí o veľkom distribučnom objeme s voľnou penetráciou amprenaviru zo systémovej cirkulácie do tkanív. Koncentrácia amprenaviru v mozgovomiechovom moku je v porovnaní s plazmatickou koncentráciou menšia ako 1%.

Väzba amprenaviru na proteíny je v štúdiách *in vitro* približne 90%. Amprenavir sa primárne viaže na kyslý alfa-1-glykoproteín (AAG), ale aj na albumín. Ukázalo sa, že počas antiretrovírusovej liečby klesajú koncentrácie AAG. Táto zmena spôsobuje zníženie celkovej koncentrácie liečiva v plazme, množstvo voľného na proteíny neviazaného amprenaviru, ktorý predstavuje vlastný účinný podiel liečiva, sa však pravdepodobne nezmení. Zatiaľ čo absolútne koncentrácie voľného liečiva zostávajú konštantné, percento voľného liečiva z jeho celkovej koncentrácie v plazme bude kolísať, a to úmerne k tomu, ako v priebehu dávkovacieho intervalu celková koncentrácia v ustálenom stave postupne prechádza z $C_{max,ss}$ až k $C_{min,ss}$. Toto bude viesť ku kolísaniu zdanlivého distribučného objemu celkového množstva liečiva, ale distribučný objem voľného podielu liečiva sa nezmení.

U liečiv primárne viazaných na AAG nie sú zvyčajne pozorované klinicky významné interakcie spočívajúce vo vytesňovaní z väzby na proteíny, a preto je tento typ interakcií u amprenaviru vysoko nepravdepodobný.

Metabolizmus: Amprenavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. Obličkami sa v nezmenenej forme vylučuje menej ako 3% podanej dávky. Hlavná cesta metabolizácie vedie cez enzým CYP3A4 cytochrómu P450. Amprenavir je substrátom a inhibítorom CYP3A4, preto liečivá, ktoré sú induktormi, inhibítormi alebo substrátmi CYP3A4, sa v prípade súčasného podávania s Agenerase musia používať s opatrnosťou (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Eliminácia: Plazmatický polčas eliminácie amprenaviru je v rozsahu od 7,1 do 10,6 hodín. Plazmatický polčas amprenaviru je zvýšený, keď sú kapsuly Agenerase súčasne podávané s ritonavírom. Po opakovanom perorálnom podávaní amprenaviru (1200 mg dvakrát denne) nedochádza k významnej kumulácii liečiva. Hlavnou cestou vylučovania amprenaviru je hepatálny metabolizmus a v nezmenenej forme sa močom vylúči menej ako 3% podanej dávky. Vo forme metabolitov a v metabolicky nezmenenej forme je možné dokázať približne 14% podanej dávky amprenaviru v moči a asi 75% v stolici.

Zvláštne skupiny pacientov:

Pediatrickí pacienti: Farmakokinetika amprenaviru u detí (vo veku 4 rokov a starších) je podobná ako u dospelých. Dávka amprenaviru 20 mg/kg dvakrát denne a 15 mg/kg trikrát denne podávaná v liekovej forme kapsúl Agenerase viedla k podobnej dennej expozícii amprenaviru, akej sú vystavení dospelí pri dávkovaní 1200 mg dvakrát denne. Biologická dostupnosť amprenaviru z perorálneho roztoku je o 14% nižšia ako z kapsúl, preto sa kapsuly Agenerase a perorálny roztok nedajú vzájomne zamieňať v pomere miligram ku miligramu.

Starší pacienti: Farmakokinetika amprenaviru u pacientov starších ako 65 rokov nebola skúmaná.

Porucha funkcie obličiek: Pacienti s poruchou funkcie obličiek neboli špecificky skúmaní. V nezmenenej forme sa močom vylúči menej ako 3% terapeutickú dávku amprenaviru. Vplyv poruchy funkcie obličiek na elimináciu amprenaviru preto musí byť minimálny a nie je potrebné upravovať počiatočnú dávku. Renálny klírens ritonaviru je tiež zanedbateľný; vplyv poruchy funkcie obličiek na elimináciu amprenaviru a ritonaviru preto musí byť minimálny.

Porucha funkcie pečene: Farmakokinetika amprenaviru je u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene významne zmenená. Hodnota AUC sa u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene zvýšila takmer trojnásobne a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene štvornásobne. Klírens sa znížil podobným spôsobom ako AUC, preto sa dávka u týchto pacientov má zredukovať (pozri časť 4.2). Tieto dávkovacie režimy poskytnú plazmatické hladiny amprenaviru porovnateľné s hladinami dosiahnutými u zdravých jedincov, ktorým bola podávaná 1200 mg dávka dvakrát denne bez súčasného podávania ritonaviru.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V dlhodobých štúdiách karcinogenity s amprenavirom u myší a potkanov, boli u samcov zistené benígne hepatocelulárne adenómy pri podávaní v expozičných hladinách zodpovedajúcich 2-násobku (myši) alebo 3,8-násobku (potkany) expozičných hladín, ktoré sa u človeka dosiahnu po podávaní samostatného amprenaviru 1200 mg dvakrát denne. U samcov myší boli zmenené hepatocelulárne ložiská pozorované pri dávkach, ktoré boli najmenej 2-násobkom expozície dosiahnutej pri podávaní terapeutickú dávku u človeka.

Vyšší výskyt hepatocelulárneho karcinómu bol pozorovaný vo všetkých skupinách samcov myší liečených amprenavirom. Toto zvýšenie sa však podľa príslušných testov štatisticky významne nelíšilo od kontrolnej skupiny samcov myší. Mechanizmus hepatocelulárnych adenómov a karcinómov zistený v týchto štúdiách nebol objasnený a význam pozorovaných účinkov u človeka nie je jasný. Existuje však málo dôkazov z údajov o expozícii u človeka získaných z klinických štúdií i z používania na trhu, ktoré by svedčili o tom, že tieto zistenia sú klinicky významné.

V súbore testov *in vitro* a *in vivo*, zahŕňajúcich test reverzibility bakteriálnej mutácie (Amesov test), test lymfomových buniek myší, mikronukleárny test na potkanoch a test chromozómových aberácií v ľudských lymfocytoch, amprenavir nevykázal mutagénne ani genotoxické pôsobenie.

V toxikologických štúdiách u dospelých zvierat boli klinicky relevantné nálezy väčšinou obmedzené na hepatálne a gastrointestinálne poruchy. Prejavy hepatotoxicity pozostávali zo zvýšených hladín pečeňových enzýmov, zo zvýšenia hmotnosti pečene a mikroskopických náleзов, vrátane známok nekrózy hepatocytov. Takáto hepatotoxicita môže byť v klinickej praxi monitorovaná a detegovaná

stanovovaním aktivity AST, ALT a alkalickej fosfatázy. U pacientov liečených v klinických štúdiách však významné známky hepatotoxicity neboli pozorované, a to ani počas podávania Agenerase, ani po jeho vysadení.

Amprenavir neovplyvňoval fertilitu.

V štúdiách na zvieratách nebola dokázaná lokálna toxicita ani senzibilizujúci potenciál, boli však zistené mierne dráždivé účinky na oka kráľika.

Výsledkom štúdií toxicity u mláďat liečených od štvrtého dňa života bola vysoká mortalita kontrolných zvierat, ako aj zvierat užívajúcich amprenavir. Výsledky naznačujú, že mláďatá nemajú dostatočne vyvinuté metabolické dráhy, umožňujúce im vylučovať amprenavir alebo niektoré kritické zložky prípravku (napr. propylénglykol, PEG 400). Nie je však možné vylúčiť ani možnosť anafylaktickej reakcie spojenej s PEG 400. Účinnosť a bezpečnosť amprenaviru u detí mladších ako 4 roky nebola ešte v klinických štúdiách dokázaná.

U gravidných myši, králikov a potkanov neboli hlásené vážne účinky na embryofetálny vývoj. Pri systémových expozíciách významne nižších (králiky) alebo nevýznamne vyšších (potkany) ako sa očakávali pri terapeutickom dávkovaní u človeka, však boli pozorované početné malé zmeny, ktoré zahŕňali elongáciu týmusu a malé zmeny skeletu svedčiace o oneskorenom vývoji. U králikov a potkanov bol pozorovaný nárast hmotnosti placenty závislý od dávky, čo naznačuje možné účinky na funkciu placenty. Ženám vo fertilnom veku užívajúcim Agenerase sa preto odporúča používanie efektívnej antikoncepcie (napr. bariérové metódy).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obal kapsuly:

želatína,
glycerol,
roztok D sorbitolu (E420) a sorbitánov,
oxid titaničitý,
červený atrament.

Obsah kapsuly:

D-alfa-tokoferolmakrogol-1000-hydrogénsukcinát (TPGS),
makrogol 400 (PEG 400),
propylénglykol.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biele fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) obsahujúce 480 kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/148/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. október 2000

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Agenerase 150 mg mäkké kapsuly.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 150 mg amprenaviru.

Pomocné látky:
Sorbitol (E420)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula.

Podlhovastá, matná, sivobiela, s krémovým nádychom, potlačená nápisom „GX CC2“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Agenerase je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovirotikami na liečbu dospelých a detí starších ako 4 roky infikovaných vírusom HIV-1, ktorí už boli liečení inhibítorom proteázy (PI). Kapsuly Agenerase sa normálne majú podávať s nízkou dávkou ritonaviru ako činiteľom, ktorý zvyšuje farmakokinetiku amprenaviru (pozri časti 4.2 a 4.5). Voľba amprenaviru sa má zakladať na individuálnom testovaní vírusovej rezistencie a na posúdení predchádzajúcej liečby pacienta (pozri časť 5.1).

U pacientov predtým neliečených PI nebol prínos Agenerase posilneného ritonavírom preukázaný (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami v liečení HIV infekcie.

Všetci pacienti majú byť dôsledne upozornení na dôležitosť dodržiavania odporúčaného dávkovacieho režimu.

Agenerase sa podáva perorálne a môže sa užívať s jedlom alebo nalačno.

Agenerase je dostupný aj vo forme perorálneho roztoku, ktorý je určený pre deti alebo dospelých, ktorí nie sú schopní prehĺtať kapsuly. Biologická dostupnosť amprenaviru z perorálneho roztoku je o 14% nižšia ako z kapsúl, preto sa kapsuly a perorálny roztok nedajú vzájomne zamieňať v pomere miligram ku miligramu (pozri časť 5.2).

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov (s hmotnosťou viac ako 50 kg): Odporúčaná dávka kapsúl Agenerase je 600 mg dvakrát denne s ritonavírom, 100 mg dvakrát denne, v kombinácii s inými antiretrovirotikami.

Ak sa kapsuly Agenerase používajú bez posilňujúceho účinku ritonaviru, majú sa použiť vyššie dávky Agenerase (1200 mg dvakrát denne).

Deti (4 až 12-ročné) a pacienti s hmotnosťou nižšou ako 50 kg: Odporúčaná dávka kapsúl Agenerase je 20 mg/kg telesnej hmotnosti dvakrát denne v kombinácii s inými antiretrovirotikami, pričom sa nemá prekročiť celková denná dávka 2400 mg (pozri časť 5.1).

Farmakokinetika, účinnosť a bezpečnosť Agenerase v kombinácii s nízkymi dávkami ritonaviru alebo iných inhibítorov proteázy neboli doposiaľ u detí zhodnotené, preto sa u detí takéto kombinácie nemajú používať.

Deti mladšie ako 4 roky: Agenerase sa neodporúča používať u detí mladších ako 4 roky kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 5.2).

Starší pacienti: Farmakokinetika, účinnosť a bezpečnosť amprenaviru nebola u pacientov starších ako 65 rokov skúmaná (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek: U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene: Amprenavir sa metabolizuje hlavne v pečeni. U pacientov s poruchou funkcie pečene je preto kapsuly Agenerase potrebné podávať s opatnosťou. Klinická účinnosť a bezpečnosť u tejto skupiny pacientov nebola stanovená. Pre jedincov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii farmakokinetické údaje týkajúce sa použitia kapsúl Agenerase bez posilňujúceho účinku ritonaviru. Na základe farmakokinetických údajov sa dávka kapsúl Agenerase má zredukovať na 450 mg dvakrát denne u dospelých pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a na 300 mg dvakrát denne u dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Agenerase sa neodporúča u detí s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

U pacientov s poruchou funkcie pečene nebolo použitie amprenaviru v kombinácii s ritonavírom skúmané. Nie je možné stanoviť žiadne odporúčania pre dávkovanie týkajúce sa tejto kombinácie. Súčasné podávanie sa u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene má používať s opatnosťou a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je kontraindikované (pozri časť 4.3).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

Agenerase sa nesmie súčasne podávať s liečivami s úzkou terapeutickou šírkou, ktoré sú substrátmi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4). Výsledkom súčasného podávania môže byť kompetitívna inhibícia metabolizmu týchto liečiv a môžu vzniknúť závažné a/alebo život ohrozujúce nežiaduce udalosti, ako napr. srdcová arytmia (napr. amiodaron, bepridil, chinidín, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozyd), útlm dýchania a/alebo predĺžený sedatívny účinok (napr. perorálny triazolam a perorálny midazolam (upozornenie týkajúce sa parenterálne podávaného midazolamu, pozri časť 4.5)) alebo periférny vazospazmus alebo ischémia a ischémia ďalších tkanív, vrátane cerebrálnej ischémie alebo ischémie myokardu (napr. deriváty námeľových alkaloidov).

Agenerase v kombinácii s ritonavírom je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Kombinácia rifampicínu s Agenerase so súbežnou nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikovaná (pozri časť 4.5).

Agenerase s ritonavírom sa nesmie podávať súčasne s liekmi s úzkou terapeutickou šírkou, ktoré sú vysoko závislé od metabolizmu CYP2D6, napr. flekainidom a propafenonom (pozri časť 4.5).

Počas užívania amprenaviru sa nesmú používať rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) kvôli riziku znížených plazmatických koncentrácií a znížených klinických účinkov amprenaviru (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti majú byť upozornení, že Agenerase alebo iná v súčasnosti používaná antiretrovírusová liečba nelieči HIV, a že počas užívania sa môžu u nich vyskytnúť oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcie. U súčasnej antiretrovírusovej liečby vrátane Agenerase neboli dokázané preventívne účinky pred rizikom prenosu HIV na iných prostredníctvom pohlavného styku alebo kontamináciou krvi. Je preto potrebné naďalej dodržiavať príslušné opatrenia.

Na základe súčasných farmakodynamických údajov sa amprenavir má používať v kombinácii s aspoň dvoma inými antiretrovírotikami. Keď sa amprenavir podáva v monoterapii, rýchlo vznikajú rezistentné vírusy (pozri časť 5.1). Kapsuly Agenerase sa normálne majú podávať v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru a v kombinácii s inými antiretrovírotikami (pozri časť 4.2).

Ochorenie pečene: Bezpečnosť a účinnosť amprenaviru nebola stanovená u pacientov s významnými základnými poruchami pečene. Kapsuly Agenerase sú kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, ak sa používajú v kombinácii s ritonavírom (pozri časť 4.3). U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C a liečených kombinovanou antiretrovírusovou terapiou existuje zvýšené riziko ťažkých a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich udalostí. V prípade súčasnej antiretrovírusovej liečby hepatitídy B alebo C sa, prosím, riadte aj príslušnými informáciami pre tieto lieky.

Pacienti s existujúcou dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy, majú počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie zvýšenú frekvenciu abnormalít funkcie pečene a majú sa monitorovať v súlade so štandardným postupom. V prípade, že u takýchto pacientov existujú dôkazy o zhoršovaní ochorenia pečene, sa musí zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Lieky - interakcie

Súčasná aplikácia Agenerase s ritonavírom a flutikazónu alebo iných glukokortikoidov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 sa neodporúča, pokiaľ potenciálny benefit liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (pozri časť 4.5).

Inhibitory HMG-CoA reductázy, lovastatín a simvastatín, sú vysoko závislé od CYP3A4 pokiaľ ide o ich metabolizmus. Súčasné použitie Agenerase so simvastatínom alebo lovastatínom sa preto neodporúča kvôli zvýšenému riziku myopatie, vrátane rhabdomyolýzy. Opatrnosť je potrebná aj v prípade, ak sa Agenerase používa súčasne s atorvastatínom, ktorý je v menšom rozsahu metabolizovaný enzýmom cytochrómu CYP3A4. V takomto prípade sa má zvážiť zredukovaná dávka atorvastatínu. Ak je indikovaná liečba inhibítorom HMG-CoA reductázy, odporúča sa pravastatín alebo fluvastatín (pozri časť 4.5).

Pre niektoré liečivá, ktoré môžu spôsobiť závažné alebo život ohrozujúce účinky, ako je karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, tricyklické antidepresíva a warfarín (monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru /International Normalised Ratio/), je dostupné monitorovanie ich koncentrácie, čo má minimalizovať potenciálne ohrozenie bezpečnosti pri súčasnom podávaní.

Použitie Agenerase súčasne s halofantrinom alebo lidokaínom (systémovým) sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Antikonvulzíva (karbamazepín, fenobarbital, fenytoín) sa musia používať opatrne. Agenerase môže byť menej účinný z dôvodu znížených plazmatických koncentrácií amprenaviru u pacientov, ktorí súčasne užívajú tieto lieky (pozri časť 4.5).

Keď sa súčasne s Agenerase podávajú imunosupresívne lieky (cyklosporín, takrolimus, rapamycín), odporúča sa sledovanie ich terapeutických koncentrácií (pozri časť 4.5).

Keď sa Agenerase používa súčasne s inhibítormi PDE5 (napr. sildenafilom a vardenafilom), odporúča sa opatrnosť (pozri časť 4.5).

Keď sa Agenerase používa súčasne s delavirdinom, odporúča sa opatrnosť (pozri časť 4.5).

Odporúča sa zníženie dávkovania rifabutinu najmenej o 50%, keď sa podáva s Agenerase. Ďalšia redukcia dávky môže byť potrebná, keď sa súčasne podáva ritonavir (pozri časť 4.5).

V dôsledku možných metabolických interakcií s amprenavirom môže byť zmenená účinnosť hormonálnych kontraceptív. Pre nedostatok informácií nie je možné predpovedať povahu týchto interakcií. Ženám vo fertilnom veku sa preto odporúčajú alternatívne spoľahlivé metódy antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Súčasné podávanie amprenaviru s metadónom vedie k zníženiu koncentrácií metadónu. Preto je pri súčasnom podávaní metadónu s amprenavirom potrebné pacientov sledovať so zameraním sa na abstinenčný syndróm tzv. opiátového typu, najmä v prípade, ak sú podávané tiež nízke dávky ritonaviru. V súčasnosti nie je možné stanoviť odporúčania týkajúce sa úpravy dávky amprenaviru pre prípad, keď je amprenavir súčasne podávaný s metadónom.

Kapsuly Agenerase obsahujú vitamín E (109 IU/150 mg kapsula), preto sa neodporúča prídavná suplementácia vitamínu E.

Kapsuly Agenerase obsahujú aj sorbitol (E420). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami s intoleranciou fruktózy nesmú užívať tento liek.

V dôsledku možného rizika toxicity z vysokého obsahu propylénglykolu v perorálnom roztoku Agenerase je táto forma kontraindikovaná u detí mladších ako štyri roky a má byť používaná s opatrnosťou aj u niektorých ďalších skupín pacientov. Kompletné informácie pre predpisovanie tejto liekovej formy sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku pre perorálny roztok Agenerase.

Exantém/kožné reakcie

Väčšina pacientov s miernym alebo stredne ťažkým exantémom môže pokračovať v užívaní Agenerase. Vhodné antihistaminiká (napr. cetirizín dihydrochlorid) môžu zredukovať pruritus a urýchliť vymiznutie exantému. Liečba Agenerase má byť natrvalo zastavená v prípade exantému sprevádzaného systémovými alebo alergickými symptómami, alebo ak sú postihnuté aj sliznice (pozri časť 4.8).

Hyperglykémia

U niektorých pacientov liečených antiretrovirotikami, vrátane inhibítorov proteázy, bol hlásený novovzniknutý diabetes mellitus, hyperglykémia alebo exacerbácie existujúceho diabetes mellitus. U niektorých z nich bola hyperglykémia ťažká a v niektorých prípadoch bola tiež spojená s ketoacidózou. Mnohí z týchto pacientov trpeli súčasne viacerými ochoreniami, z ktorých niektoré vyžadovali liečbu látkami, ktoré boli spojené s rozvojom diabetes mellitus alebo hyperglykémie. Pred začiatkom liečby s Agenerase a v pravidelných intervaloch počas liečby je potrebné vykonávať testy na hladinu glukózy v krvi.

Lipodystrofia

Kombinovaná antiretrovirosová terapia bola u pacientov s HIV spojená s redistribúciou telesného tuku (lipodystrofiou). Dlhodobé následky týchto udalostí v súčasnosti nie sú známe. Znalosti o tomto mechanizme nie sú kompletne. Súvislosť medzi viscerálnou lipomatózou a inhibítormi proteázy a lipoatrofiou a nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy je hypotetická. Vyššie riziko lipodystrofie súviselo s individuálnymi faktormi ako sú starší vek, a s faktormi súvisiacimi s liekmi

ako napr. dlhšie trvanie antiretrovírusovej terapie a súvisiace metabolické poruchy. Klinické vyšetrenie má zahŕňať vyhodnotenie fyzických znakov redistribúcie tuku.

Zvýšenie hladiny lipidov

Liečba amprenavirom vedla k zvýšeniu koncentrácie triglyceridov a cholesterolu. Testy na triglyceridy a cholesterol sa majú vykonávať pred začiatkom liečby s Agenerase a v pravidelných intervaloch počas liečby, pozri časť 4.8.

Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Hemofilickí pacienti

U pacientov s hemofiliou typu A a B liečených inhibítormi proteázy boli hlásené prípady zvýšeného krvácania, vrátane spontánnych kožných hematómov a hemartróz. Niektorým pacientom bol podaný ďalší faktor VIII. U viac ako polovice hlásených prípadov sa v liečbe inhibítormi proteázy pokračovalo alebo bola po prerušení znovu začatá. Uvádza sa predpokladaná príčinná súvislosť, i keď mechanizmus účinku objasnený nebol. Hemofilickí pacienti preto musia byť upozornení na možnosť zvýšeného krvácania.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Boli vykonané interakčné štúdie s amprenavirom ako samostatným inhibítorm proteázy. Keď sa amprenavir podáva súčasne s ritonavirom, je možné, že profil metabolických liekových interakcií ritonaviru bude prevládať, pretože ritonavir je silnejším inhibítorm CYP3A4. Ritonavir tiež inhibuje CYP2D6 a indukuje CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 a glukuronosyltransferázu. Pred zahájením terapie s Agenerase a ritonavirom je preto potrebné riadiť sa kompletnými informáciami pre predpisovanie ritonaviru.

Amprenavir a ritonavir sú primárne metabolizované v pečeni enzýmom CYP3A4. Z tohto dôvodu liečivá, ktoré buď zdieľajú túto metabolickú cestu, alebo modifikujú aktivitu CYP3A4, môžu ovplyvňovať farmakokinetiku amprenaviru. Podobne, amprenavir a ritonavir môžu tiež ovplyvňovať farmakokinetiku iných liečiv zdieľajúcich rovnakú metabolickú cestu.

Kontraindikované kombinácie (pozri časť 4.3)

Substráty CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom

Agenerase sa nesmie podávať súčasne s liekmi s úzkou terapeutickou šírkou obsahujúcimi liečivá, ktoré sú substrátmi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4). Súčasné podanie môže mať za následok kompetitívnu inhibíciu metabolizmu týchto liečiv, čím zvyšuje ich plazmatické hladiny a vedie k závažným a / alebo život ohrozujúcim nežiaducim reakciám ako je srdcová arytmia (napr. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimoqid, chinidín, terfenadin) alebo periférny vazospazmus alebo ischémia (napr. ergotamín, dihydroergotamín) (pozri časť 4.3).

Substráty CYP2D6 s úzkym terapeutickým indexom

Agenerase s ritonavírom sa nesmú podávať súčasne s liekmi obsahujúcimi liečivá, ktoré sú vysoko závislé od metabolizmu CYP2D6 a u ktorých sú zvýšené plazmatické koncentrácie spojené so závažnými a / alebo život ohrozujúcimi nežiaducimi reakciami. Tieto liečivá zahŕňajú flekainid a propafenon (pozri časť 4.3).

Rifampicín

Rifampicín je silne účinný induktor CYP3A4 a ukázalo sa, že spôsobuje 82 % zníženie plazmatickej koncentrácie AUC amprenaviru, ktoré môže viesť k virologickému zlyhaniu a vzniku rezistencie. Počas pokusov o prekonanie zníženej expozície zvýšením dávky iných inhibítorov proteázy s ritonavírom sa pozoroval vysoký výskyt pečenej reakcií. Kombinácia rifampicínu s Agenerase so súbežnou nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

Hladina amprenaviru v sére môže byť znížená pri súčasnom podávaní liekov rastlinného pôvodu s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*). Je to dôsledkom toho, že ľubovník bodkovaný indukuje enzýmy metabolizujúce lieky. Rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného sa preto nesmú kombinovať s Agenerase. Ak pacient už ľubovník bodkovaný užíva, je potrebné skontrolovať hladinu amprenaviru, ak je to možné aj vírusovú hladinu a zastaviť ďalšie podávanie ľubovníka bodkovaného. Hladina amprenaviru sa po prerušení podávania ľubovníka bodkovaného môže zvýšiť. Je možné, že bude potrebné upraviť dávku amprenaviru. Indukujúci účinok môže pretrvávajúť najmenej počas 2 týždňov po prerušení liečby ľubovníkom bodkovaným.

Iné kombinácie

Pozor! Nasledujúce údaje o interakciách boli získané od dospelých pacientov.

Antiretrovirotiká

Inhibítory proteázy (PIs):

Indinavir: Keď bol s amprenavirom podávaný indinavir, hodnota AUC indinaviru bola znížená o 38%, C_{min} o 27% a C_{max} o 22%. Klinický význam týchto zmien nie je známy. Hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 33%, C_{min} o 25% a C_{max} o 18%. Pri podávaní kombinácie indinaviru s amprenavirom nie je potrebná úprava dávky ani jedného lieku.

Saquinavir: Keď bol s amprenavirom podávaný saquinavir, hodnota AUC saquinaviru bola znížená o 19%, C_{min} o 48% a hodnota C_{max} bola zvýšená o 21%. Klinický význam týchto zmien nie je známy. Hodnota AUC amprenaviru bola znížená o 32%, C_{min} o 14% a C_{max} o 37%. Pri podávaní kombinácie saquinaviru s amprenavirom nie je potrebná úprava dávky ani jedného lieku.

Nelfinavir: Keď bol s amprenavirom podávaný nelfinavir, hodnota AUC nelfinaviru bola zvýšená o 15%, C_{min} o 14% a C_{max} o 12%. Hodnota C_{max} amprenaviru bola znížená o 14%, zatiaľ čo hodnota AUC bola zvýšená o 9% a C_{min} o 189%. Pri podávaní kombinácie nelfinaviru s amprenavirom nie je potrebná úprava dávky ani jedného lieku (pozri tiež efavirenz nižšie).

Ritonavir: Keď bol s kapsulami amprenaviru (600 mg dvakrát denne) súčasne podávaný ritonavir (100 mg dvakrát denne), hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 64% a hodnota C_{min} o 508% a hodnota C_{max} bola znížená o 30% oproti hodnotám dosiahnutým po dávkach kapsúl amprenaviru 1200 mg dvakrát denne. V klinických skúškach boli použité dávky amprenaviru 600 mg dvakrát denne a ritonaviru 100 mg dvakrát denne; potvrdzujúce bezpečnosť a účinnosť tohto režimu.

Lopinavir / ritonavir (Kaletra): v otvorenej, farmakokinetickej štúdii neskúmajúcej stav nalačno, bola hodnota AUC lopinaviru znížená o 38%, C_{max} o 28% a C_{min} o 52%, keď bol amprenavir (750 mg dvakrát denne) podávaný v kombinácii s Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir dvakrát denne). V rovnakej štúdii bola hodnota AUC amprenaviru zvýšená o 72%, C_{max} o 12% a C_{min} o 483% oproti hodnotám po štandardných dávkach amprenaviru (1200 mg dvakrát denne).

Hodnoty C_{min} amprenaviru v plazme dosiahnuté po podaní amprenaviru (600 mg dvakrát denne) v kombinácii s Kaletrou (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir dvakrát denne) sú približne o 40-50% nižšie ako po podaní amprenaviru (600 mg dvakrát denne) v kombinácii s ritonavírom 100 mg dvakrát denne. Pridanie dodatočného ritonaviru k režimu amprenavir + Kaletra zvyšuje hodnoty C_{min} lopinaviru, ale nie hodnoty C_{min} amprenaviru. Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania pre súčasné podávanie amprenaviru a Kaletry, ale odporúča sa pozorné sledovanie, pretože bezpečnosť a účinnosť tejto kombinácie je neznáma.

- **Nukleozidové analógy inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTIs):**

Zidovudín: Keď bol s amprenavirom podávaný zidovudín, hodnota AUC zidovudínu bola zvýšená o 31% a C_{max} o 40%. Hodnoty AUC a C_{max} amprenaviru neboli zmenené. V prípade podávania kombinácie zidovudínu s amprenavirom nie je ani pre jeden liek potrebná úprava dávky.

Lamivudín: Hodnoty AUC a C_{max} lamivudínu a amprenaviru neboli zmenené pri ich súčasnom podávaní. V prípade podávania kombinácie lamivudínu s amprenavirom nie je ani pre jeden liek potrebná úprava dávky.

Abakavir: Keď bol s amprenavirom podávaný abakavir, hodnoty AUC, C_{min} a C_{max} abakaviru neboli zmenené. Hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 29%, C_{min} o 27% a C_{max} o 47%. V prípade podávania kombinácie abakaviru s amprenavirom nie je ani pre jeden liek potrebná úprava dávky.

Didanozín: Neboli vykonané žiadne farmakokinetické štúdie pre podávanie Agenerase v kombinácii s didanozínom, avšak vzhľadom na antacidovú zložku v liekoch didanozínu sa odporúča, aby bol medzi užitím didanozínu a užitím Agenerase časový odstup najmenej jednej hodiny (pozri Antacida nižšie).

- **Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTIs):**

Efavirenz: Efavirenz spôsobil u dospelých zníženie v C_{max} , AUC, $C_{min,ss}$ amprenaviru približne o 40%. Ak sa amprenavir kombinuje s ritonavírom, účinok efavirenu je kompenzovaný farmakokinetickým posilňovacím účinkom ritonaviru. Preto, ak sa efavirenz podáva v kombinácii s amprenavirom (600 mg dvakrát denne) a ritonavírom (100 mg dvakrát denne), nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Okrem toho, pri podávaní efavirenu v kombinácii s amprenavirom a nelfinavirom nie je ani pre jeden liek potrebná úprava dávky.

Liečba efavirenzom v kombinácii s amprenavirom a saquinavirom sa neodporúča, pretože by sa znížila expozícia obidvomi inhibítormi proteázy.

Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania pre dávkovanie amprenaviru podávaného súčasne s iným inhibítorom proteázy a efavirenzom u detí. Takéto kombinácie sa nemajú používať u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Nevirapin: Účinok nevirapinu na iné inhibítory proteázy a obmedzené dostupné dôkazy poukazujú na to, že nevirapin môže znížiť sérové koncentrácie amprenaviru.

Delavirdin: Keď bol s amprenavirom podávaný delavirdin, hodnota AUC delavirdinu bola znížená o 61%, $C_{\max}$ o 47% a $C_{\min}$ o 88%. Hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 130%, $C_{\max}$ o 40% a $C_{\min}$ o 125%.

Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania pre dávkovanie amprenaviru podávaného súčasne s delavirdinom. Pokiaľ sa tieto dve liečivá majú použiť súčasne, odporúča sa opatrnosť, pretože delavirdin môže mať znížený účinok v dôsledku znížených a potenciálne subterapeutických plazmatických koncentrácií.

Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčanie pre dávkovanie amprenaviru a nízkej dávky ritonaviru podávaných súčasne s delavirdinom. Pokiaľ sa tieto dve liečivá majú použiť súčasne, odporúča sa opatrnosť a má sa vykonať pozorné klinické a virologické sledovanie, pretože je ťažké predpovedať účinok kombinácie amprenaviru a ritonaviru na delavirdin.

Antibiotiká /fungicída

Rifabutin: Výsledkom súčasného podávania amprenaviru s rifabutinom bolo 193%-né zvýšenie v AUC rifabutinu a zvýšenie nežiaducich udalostí spojených s rifabutinom. Zvýšenie plazmatických koncentrácií rifabutinu je pravdepodobne dôsledkom toho, že amprenavir inhibuje metabolizmus rifabutinu sprostredkovaný enzýmom CYP3A4. Ak je z klinického hľadiska potrebné súčasné podávanie rifabutinu s Agenerase, odporúča sa zredukovanie dávky rifabutinu aspoň na polovicu jeho odporúčenej dávky, aj keď nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje. Keď sa súčasne podáva ritonavir, môže dôjsť k väčšiemu zvýšeniu koncentrácie rifabutinu.

Klaritromycín: Pri súčasnom podávaní s amprenavirom neboli hodnoty AUC a $C_{\min}$ klarytromycínu zmenené a hodnota $C_{\max}$ bola znížená o 10%. Hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 18%, $C_{\min}$ o 39% a $C_{\max}$ o 15%. Pri podávaní kombinácie klarytromycínu s amprenavirom nie je ani pre jeden liek potrebná úprava dávky. Keď sa súčasne podáva ritonavir, môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácií klaritromycínu.

Erytromycín: Nebola vykonaná žiadna farmakokinetická štúdia kombinácie Agenerase s erytromycínom, plazmatické koncentrácie oboch liečiv však môžu byť pri súčasnom podávaní zvýšené.

Ketokonazol / Itrakonazol: Keď bol so samostatným amprenavirom podávaný ketokonazol, hodnota AUC ketokonazolu bola zvýšená o 44% a $C_{\max}$ o 19%. Hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 31% a hodnota $C_{\max}$ bola znížená o 16%. Očakáva sa, že koncentrácie itrakonazolu sa zvýšia rovnakým spôsobom ako u ketokonazolu. V prípade podávania kombinácie buď ketokonazolu, alebo itrakonazolu s amprenavirom nie je pre žiaden z liekov potrebná úprava dávky. Súčasné podávanie fosamprenaviru 700 mg s ritonavírom 100 mg dvakrát denne a ketokonazolu 200 mg jedenkrát denne zvýšilo $C_{\max}$ ketokonazolu o 25% a zvýšilo AUC(0- τ) na hodnoty 2,69-násobne vyššie ako sú hodnoty pozorované po podaní ketokonazolu 200 mg jedenkrát denne bez súčasne podaného fosamprenaviru s ritonavírom. $C_{\max}$, AUC a $C_{\min}$ amprenaviru zostali nezmenené. Pri podávaní s Agenerase s ritonavírom sa neodporúčajú vysoké dávky (> 200 mg/deň) ketokonazolu alebo itrakonazolu.

Iné možné interakcie

Nižšie uvedené liečivá, vrátane niektorých príkladov substrátov, inhibítorov alebo induktorov CYP3A4, môžu pri súčasnom podávaní s Agenerase viesť k interakciám. Klinický význam týchto možných interakcií nie je známy a nebol ani skúmaný. Pacienti majú preto byť monitorovaní z hľadiska toxických reakcií spojených s týmito liečivami v prípade ich podávania v kombinácii s Agenerase.

Antacidá: Na základe údajov získaných od iných inhibítorov proteázy sa odporúča, aby sa antacidá neužívali v rovnaký čas ako Agenerase, pretože by mohla byť narušená absorpcia amprenaviru. Odporúča sa, aby medzi užitím antacid a užitím Agenerase bol časový odstup najmenej jednej hodiny.

Antikonvulzívne liečivá: súčasné podávanie antikonvulzívnych liečiv, ktoré sú známe ako induktory enzýmov (fenytoín, fenobarbital, karbamazepín), s amprenavirom môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií amprenaviru. Tieto kombinácie sa musia používať opatrne a odporúča sa sledovanie terapeutických koncentrácií (pozri časť 4.4).

Blokátory kalciových kanálov: Amprenavir môže viesť k zvýšeným sérovým koncentráciám blokátorov kalciových kanálov ako sú amlodipín, diltiazem, felodipín, isradipín, nikardipín, nifedipín, nimodipín, nisoldipín a verapamil, čo môže eventuálne viesť k zosilneniu účinnosti a toxicity týchto liečiv.

Liečivá na terapiu erektilnej dysfunkcie: Na základe údajov získaných u iných inhibítorov proteázy je potrebná opatrnosť pri predpisovaní inhibítorov PDE5 (napr. sildenafilu a vardenafilu) pacientom užívajúcim Agenerase. Súčasné podávanie s Agenerase môže značne zvyšovať plazmatické koncentrácie inhibítora PDE5 a spojené nežiaduce udalosti, vrátane hypotenzie, zmien videnia a priapizmu (pozri časť 4.4).

Flutikazón propionát (interakcia s ritonavírom): v klinickej štúdii, v ktorej boli zdravým jedincom počas siedmich dní podávané 100 mg kapsuly ritonaviru dvakrát denne súčasne s intranazálnou dávkou 50 µg flutikazón propionátu (4-krát denne), signifikantne vzrástli plazmatické hladiny flutikazón propionátu, zatiaľ čo vlastné hladiny kortizolu poklesli približne o 86% (90% interval spoľahlivosti 82 – 89%). Väčšie účinky sa dajú očakávať, ak je flutikazón propionát inhalovaný. Systémové účinky kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek, boli hlásené u pacientov, ktorí užívali ritonavir a ktorým sa inhalačne alebo intranazálne podával flutikazón propionát; tieto účinky sa môžu vyskytnúť aj pri iných kortikosteroidoch, ktoré sú metabolizované dráhou cytochrómu P450 3A, napr. budesonid. V dôsledku toho sa neodporúča súčasné podávanie Agenerase s ritonavírom a týchto glukokortikoidov, pokiaľ potenciálny benefit liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť zníženie dávky glukokortikoidu s dôkladným monitorovaním lokálnych a systémových účinkov alebo prejsť na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom pre CYP3A4 (napr. beklometazón). Navyše, v prípade vysadzovania glukokortikoidov sa môže počas dlhšej doby postupne znižovať dávka. Účinky vysokej systémovej expozície flutikazónu na plazmatické hladiny ritonaviru zatiaľ nie sú známe.

Inhibítory HMG-CoA reduktázy: U inhibítorov HMG-CoA reduktázy, ktorých metabolizmus je vysoko závislý od CYP3A4, ako sú napr. lovastatín a simvastatín, sa očakávajú značne zvýšené plazmatické koncentrácie, keď sú podávané súčasne s Agenerase. Pretože zvýšené koncentrácie inhibítorov HMG-CoA reduktázy môžu spôsobiť myopatiu, vrátane rabdomyolýzy, kombinácia týchto liečiv s Agenerase sa neodporúča. Metabolizmus atorvastatínu je menej závislý od CYP3A4. Pri jeho použití s Agenerase sa má použiť najnižšia možná dávka atorvastatínu. Metabolizmus pravastatínu a fluvastatínu nie je závislý od CYP3A4 a interakcie s inhibítormi proteázy sa neočakávajú. Ak je liečba s inhibítorom HMG-CoA reduktázy indikovaná, odporúča sa pravastatín alebo fluvastatín.

Imunosupresíva: odporúča sa časté sledovanie terapeutických koncentrácií hladín imunosupresív, až kým sa hladiny nestabilizujú, pretože plazmatické koncentrácie cyklosporínu, rapamycínu a takrolimu sa pri súčasnom podaní s amprenavirom môžu zvýšiť (pozri časť 4.4).

Midazolam: midazolam je v rozsiahlej miere metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie s Agenerase s ritonavírom alebo bez ritonaviru môže spôsobiť veľké zvýšenie koncentrácie tohto benzodiazepínu. Neuskutočnila sa žiadna lieková interakčná štúdia skúmajúca súbežné podávanie Agenerase s benzodiazepínmi. Na základe údajov pre iné inhibítory CYP3A4 sa očakáva, že plazmatické koncentrácie midazolamu budú významne vyššie, keď sa midazolam podáva perorálne. Z tohto dôvodu sa Agenerase nemá podávať súbežne s perorálne podávaným midazolamom (pozri časť 4.3), pričom pri súbežnom podávaní Agenerase a parenterálneho midazolamu je potrebná opatrnosť. Údaje o súbežnom používaní parenterálneho midazolamu s inými inhibítormi proteázy

poukazujú na možné 3- až 4-násobné zvýšenie plazmatických hladín midazolamu. Ak sa Agenerase s ritonavírom alebo bez ritonavíru má podať súbežne s parenterálnym midazolamom, má sa tak urobiť na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom prostredí, v ktorom je zabezpečené dôkladné klinické sledovanie a vhodná liečba pre prípad útlmu dýchania a/alebo predĺženého sedatívneho účinku. Má sa zvážiť úprava dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac ako jedna dávka midazolamu.

Metadón a iné deriváty opiátov: Súčasné podávanie metadónu s amprenavirom vedie k zníženiu v $C_{\max}$ aktívneho enantioméru metadónu (R-enantiomér) o 25% a v AUC o 13%, zatiaľ čo hodnota $C_{\max}$ inaktívneho enantioméru metadónu (S-enantiomér) bola znížená o 48%, AUC o 40% a $C_{\min}$ o 23%. Keď je metadón súčasne podávaný s amprenavirom, je potrebné pacientov sledovať so zameraním sa na abstinenčný syndróm tzv. opiátového typu, najmä v prípade, ak sú podávané tiež nízke dávky ritonavíru.

Pri porovnaní s nepárovou historickou kontrolnou skupinou súčasné podávanie metadónu a amprenavíru viedlo k zníženiu v AUC amprenavíru v sére o 30%, v $C_{\max}$ o 27% a $C_{\min}$ o 25%. Nie je možné odporučiť úpravu dávky amprenavíru pri súčasnom podávaní amprenavíru s metadónom v dôsledku inherentnej nízkej spoľahlivosti nepárových historických kontrolných skupín.

Perorálne antikoagulancia: keď sa warfarín alebo iné perorálne antikoagulancia podávajú súčasne s Agenerase, odporúča sa zosilnené monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru kvôli možnému zníženiu alebo zvýšeniu ich antitrombotického účinku (pozri časť 4.4).

Steroidy: Estrogény a progestagény môžu interagovať s amprenavirom. Informácie, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, však nie sú dostatočné na stanovenie povahy interakcie. Súčasné podávanie 0,035 mg etinylestradiolu a 1,0 mg noretindrónu viedlo k zníženiu v AUC amprenavíru o 22% a v $C_{\min}$ o 20%, hodnota $C_{\max}$ zostáva nezmenená. Hodnota $C_{\min}$ etinylestradiolu bola zvýšená o 32%, zatiaľ čo hodnota AUC noretindrónu bola zvýšená o 18% a $C_{\min}$ o 45%. Ženám vo fertilnom veku sa odporúčajú alternatívne metódy antikoncepcie. Keď sa súčasne podáva ritonavir, nie je možné predpovedať účinok na koncentrácie hormonálnej antikoncepcie, preto sa odporúčajú aj alternatívne metódy antikoncepcie.

Tricyklické antidepresíva: odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich reakcií tricyklických antidepresív, keď sa podávajú (napríklad desipramín a nortriptylín) súčasne s Agenerase (pozri časť 4.4).

Paroxetín: plazmatické koncentrácie paroxetínu sa môžu významne znížiť pri súbežnom podávaní s amprenavirom a ritonavírom. Mechanizmus tejto interakcie zostáva neznámy. Na základe historického porovnania sa zistilo, že farmakokinetické parametre amprenavíru sa nezmenili pôsobením paroxetínu. Preto ak sa paroxetín podáva súbežne s Agenerase a ritonavírom, odporúčaný prístup spočíva v titracii dávky paroxetínu vychádzajúcej z klinického hodnotenia odpovede na liečbu s antidepresívami. Okrem toho, pacienti na stabilnej dávke paroxetínu, ktorí začnú liečbu s Agenerase a ritonavírom, sa majú sledovať kvôli odpovedi na liečbu s antidepresívami.

Ďalšie liečivá: Amprenavir môže zvyšovať plazmatické koncentrácie ďalších liečiv. Patria sem liečivá, ako: klozapín, cimetidín, dapson a loratadín. Niektoré látky (napr. lidokaín (podaný systémovo) a halofantrín) podávané s Agenerase môžu spôsobiť závažné nežiaduce reakcie. Súčasné použitie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita: Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití amprenavíru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Tento liek sa počas gravidity má užívať len po dôslednom zvážení možných prínosov oproti potencionálnemu riziku pre plod.

Laktácia: V mlieku potkanov bola zistená látka súvisiaca s amprenavirom, ale nie je známe, či sa amprenavir vylučuje do ľudského mlieka. V reprodukčnej štúdii u gravidných potkanov, ktorým bol amprenavir podávaný od doby uterínnej implantácie a počas laktácie, bola zistená redukcia prírastku hmotnosti mláďat počas dojčenského obdobia. Systémová expozícia, ktorej boli vystavené zvieracie matky potomkov s týmto nálezom, bola podobná expozícii, ktorej sú vystavení ľudia po podaní odporúčanej dávky. Následný vývoj potomkov, vrátane fertility a reprodukčnej schopnosti, nebol ovplyvnený podávaním amprenaviru ich matkám.

Matkám liečeným Agenerase sa preto odporúča, aby svoje deti nedojčili. Okrem toho sa odporúča, aby ženy infikované vírusom HIV nedojčili kvôli zabráneniu prenosu HIV.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť Agenerase bola skúmaná u dospelých a u detí vo veku najmenej 4 rokov v kontrolovaných klinických štúdiách v kombinácii s rôznymi inými antiretrovirotikami. Nežiaduce udalosti považované za súvisiace s použitím Agenerase sú gastrointestinálne symptómy, exantém a orálna/periorálna parestézia. Väčšina nežiaducich účinkov spojená s liečbou Agenerase bola čo do závažnosti mierneho alebo stredne závažného stupňa, skorého nástupu a len zriedka viedla k obmedzeniu liečby. U mnohých z týchto udalostí nie je jasné, či sú spojené s Agenerase, s inými liečivami súčasne používanými v liečbe HIV alebo či sú spôsobené vlastným chorobným procesom.

U detí je profil bezpečnosti podobný ako u dospelých.

Nežiaduce účinky sú nižšie uvedené podľa telesného systému, triedy orgánu a frekvencie MedDRA. Používané kategórie frekvencie sú:

Veľmi časté	≥ 1 z 10
Časté	≥ 1 zo 100 a < 1 z 10
Menej časté	≥ 1 z 1000 a < 1 zo 100
Zriedkavé	≥ 1 z 10 000 a < 1 z 1000

Kategórie frekvencie pre udalosti uvedené nižšie sa zakladajú na klinických skúškach a postmarketingových údajoch.

Väčšina nižšie uvedených nežiaducich udalostí pochádza z dvoch klinických skúšok (PROAB3001, PROAB3006), ktoré zahŕňali jedincov predtým neliečených PI užívajúcich Agenerase 1200 mg dvakrát denne. Udalosti (stupeň 2-4) hlásené skúšajúcimi pre štúdiu ako udalosti, ktoré je možné pripísať skúmanému lieku a vyskytujúce sa u > 1% pacientov, sú zahrnuté rovnako ako aj laboratórne abnormality stupňa 3-4 vznikajúce počas liečby. Všimnite si, že východiskové miery v skupinách s komparátorom sa nevzali do úvahy.

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté:	Hypercholesterolémia
Časté:	Vzostup triglyceridov, vzostup amylázy, abnormálna redistribúcia tuku, anorexia
Menej časté:	Hyperglykémia

Vzostup triglyceridov, vzostup amylázy a hyperglykémia (stupeň 3-4) boli hlásené hlavne u pacientov s abnormálnymi východiskovými hodnotami.

Vzostupy cholesterolu boli stupňa intenzity 3-4.

Kombinovaná antiretrovírusová terapia bola u pacientov s HIV spojená s redistribúciou telesného tuku (lipodystrofiou), ktorá zahŕňala stratu periférneho podkožného tuku a podkožného tuku v oblasti tváre, zvýšený intraabdominálny a viscerálny tuk, hypertrofiu prsníkov a kumuláciu dorzocervikálneho tuku (tzv. byvolí hrb).

Príznaky abnormálnej redistribúcie tuku neboli pri užívaní amprenaviru časté v PROAB3001. U 113 (< 1%) jedincov predtým neliečených antiretrovirotikami, ktorí boli liečení amprenavirom v kombinácii s lamivudínom/zidovudínom po strednú dobu 36 týždňov, bol hlásený len jeden prípad (byvolieho hrba). V štúdiu PROAB3006, ktorej sa zúčastnili pacienti po predchádzajúcej liečbe NRTI, teraz liečení po strednú dobu 56 týždňov rôznymi NRTIs v kombinácii buď s amprenavirom alebo indinavirom, bolo vo vetve amprenavir/NRTIs (245 jedincov) hlásených 7 prípadov (3%) a vo vetve indinavir/NRTIs (241 jedincov) 27 prípadov (11%) redistribúcie tuku ($p < 0,001$).

Kombinovaná antiretrovírusová terapia bola spojená s metabolickými abnormalitami ako sú hypertriglyceridémia, hypercholesterolémia, inzulínová rezistencia, hyperglykémia a hyperlaktatémia (pozri časť 4.4).

Psychiatrické poruchy a ochorenia

Časté: Poruchy nálady, depresívne poruchy

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: Bolesť hlavy

Časté: Orálna/periorálna parestézia, tremory, poruchy spánku

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: Hnačka, nauzea, plynatosť, davenie

Časté: Abdominálna bolesť, abdominálny diskomfort, príznaky dyspepsie, riedka stolica

Ochorenia pečene a žlčových ciest

Časté: Vzostup transamináz

Menej časté: Hyperbilirubinémia

Vzostup transamináz a hyperbilirubinémia (stupeň 3-4) boli hlásené hlavne u pacientov s abnormálnymi východiskovými hodnotami. Takmer všetci jedinci s abnormálnymi hodnotami funkčných testov pečene boli súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B alebo C.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: Exantém

Menej časté: Angioedém

Zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm

Exantémy boli zvyčajne mierne až stredne ťažké, erytematózne alebo makulopapulózne kožné erupcie s pruritom alebo bez neho, objavujúce sa počas druhého týždňa liečby a ustupujúce spontánne v priebehu dvoch týždňov bez prerušenia liečby amprenavirom. Vyššia incidencia exantému bola hlásená u pacientov liečených amprenavirom v kombinácii s efavirenzom. Ťažké alebo život ohrozujúce kožné reakcie sa vyskytovali aj u pacientov liečených amprenavirom (pozri časť 4.4).

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Pri podávaní inhibítorov proteázy, obzvlášť v kombinácii s nukleozidovými analógmi, bol hlásený vzostup CPK, myalgia, myozitída a zriedkavo rabdomyolýza.

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: Únava

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

U pacientov po predchádzajúcej liečbe PI užívajúcich kapsuly Agenerase 600 mg dvakrát denne a nízku dávku ritonaviru, 100 mg dvakrát denne, bola povaha a frekvencia nežiaducich udalostí (stupeň 2-4) a laboratórne abnormality stupňa 3/4 podobné nežiaducim udalostiam pozorovaným pri užívaní samostatného Agenerase, s výnimkou vzostupu hladín triglyceridov a vzostupu hladín CPK, ktoré boli veľmi časté u pacientov užívajúcich Agenerase a nízku dávku ritonaviru.

4.9 Predávkovanie

O predávkovaní Agenerase existujú len obmedzené údaje. Pri predávkovaní má byť pacient monitorovaný so zameraním sa na prejavy toxicity (pozri časť 4.8) a v prípade potreby mu má byť poskytnutá štandardná podporná liečba. Pretože amprenavir sa vo veľkej miere viaže na proteíny, nie je pravdepodobné, že by pre zníženie hladiny amprenaviru v krvi bola prospešná dialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitor proteázy. ATC kód: J05A E05.

Mechanizmus účinku

Amprenavir je kompetitívnym inhibítorom HIV-1 proteázy. Amprenavir sa viaže na aktívne miesto HIV-1 proteázy a tým zabraňuje spracovaniu vírusových polypeptidových prekursorov Gag a Gag-Pol, čo vedie k tvorbe nezrelých neinfekčných vírusových častíc. Antivírusová aktivita pozorovaná u fosamprenaviru *in vitro* je dôsledkom prítomnosti stopových množstiev amprenaviru.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Antivírusová aktivita amprenaviru voči HIV-1 IIIB *in vitro* bola vyhodnotená v akútnych aj chronicky infikovaných lymfoblastových bunkových líniiach (MT-4, CEM-CCRF, H9) a v periférnych krvných lymfocytoch. 50% inhibičná koncentrácia (IC₅₀) amprenaviru bola v rozsahu od 0,012 do 0,08 µM v akútne infikovaných bunkách a 0,41 µM v chronicky infikovaných bunkách (1 µM = 0,50 µg/ml). Vzťah medzi *in vitro* anti-HIV-1 aktivitou amprenaviru a inhibíciou replikácie HIV-1 u ľudí nebol stanovený.

Rezistencia

In vitro

Počas experimentov sériového pasážovania *in vitro* boli vyselektované izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou na amprenavir. Znížená citlivosť na amprenavir bola spojená s vírusom, u ktorého sa vytvorili mutácie I50V alebo I84V alebo V32I+I47V alebo I54M.

In vivo

a) Pacienti bez predchádzajúcej ART alebo bez predchádzajúcej liečby PI

(Poznámka: Agenerase nie je schválený na liečbu pacientov bez predchádzajúcej ART alebo bez predchádzajúcej liečby PI.)

V programoch vývoja amprenaviru/fosamprenaviru sa hodnotili rôzne režimy so súbežným podávaním ritonaviru alebo bez neho. Analýza vzoriek hodnotiaca virologické zlyhanie pri všetkých týchto režimoch určila štyri hlavné cesty vzniku rezistencie: V32I+I47V, I50V, I54L/M a I84V. Ďalšie pozorované mutácie, ktoré môžu prispievať k rezistencii boli: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V a I93L.

Keď boli pacienti bez predchádzajúcej antiretrovírusovej terapie (ART) liečení súčasne schválenými dávkami fosamprenaviru/ritonaviru, a to v rámci iných režimov s PI posilnenými ritonavírom, popísané mutácie boli pozorované ojedinelo. U šesťnástich zo 434 pacientov bez predchádzajúcej ART, ktorí užívali fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denne v štúdií ESS100732, došlo k virologickému zlyhaniu do 48. týždňa a u 14 izolátov bol určený genotyp. Tri zo 14 izolátov mali mutácie v proteáze spojené s rezistenciou. Jedna mutácia spojená s rezistenciou bola pozorovaná u každého z týchto 3 izolátov: K20K/R, I54I/L a I93I/L.

Genotypová analýza izolátov od 13 zo 14 pediatrických pacientov s virologickým zlyhaním z 59 zúčastnených pacientov bez predchádzajúcej liečby PI preukázala schémy rezistencie podobné ako schémy rezistencie pozorované u dospelých.

b) Pacienti po predchádzajúcej liečbe PI

Amprenavir

V štúdiách u pacientov po predchádzajúcej liečbe PI, PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg dvakrát denne, v podštúdií A u 80 pacientov a v podštúdií B u 37 pacientov), vznikli u pacientov s virologickým zlyhaním nasledujúce mutácie: 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 a I93L/M.

Fosamprenavir

V štúdiách u pacientov po predchádzajúcej liečbe PI, APV30003 a v jej predĺžení, APV30005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg dvakrát denne: n=107), vznikli u pacientov, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu počas 96 týždňov, nasledujúce mutácie: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V a L90M.

V pediatrických štúdiách APV20003 a APV29005 boli 67 pacienti po predchádzajúcej liečbe PI liečení fosamprenavirom / ritonavírom a z 22 virologických zlyhaní s určeným genotypom izolátov sa u deviatich pacientov zistili mutácie v proteáze, ktoré vznikli počas liečby. Profily mutácií boli podobné ako profily mutácií popísané u dospelých po predchádzajúcej liečbe PI liečených fosamprenavirom / ritonavírom.

Analýzy založené na testovaní genotypovej rezistencie.

Na odhadnutie aktivity amprenaviru / ritonaviru alebo fosamprenaviru / ritonaviru u jedincov s izolátmi rezistentnými na PI sa môžu použiť interpretačné systémy pre genotypovú rezistenciu. Súčasný (júl 2006) ANRS AC-11 algoritmus pre fosamprenavir / ritonavir definuje rezistenciu ako prítomnosť mutácií V32I+I47A/V, alebo I50V, alebo aspoň štyroch mutácií spomedzi: L10F/I/V,

L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V a L90M, spolu so zvýšenou fenotypovou rezistenciou na fosamprenavir s ritonavírom ako aj so zníženou pravdepodobnosťou virologickej odpovede (rezistencia). Závěry o významnosti konkrétnych mutácií alebo schém mutácií sa menia pri získaní ďalších údajov a pri analýze výsledkov testu na rezistenciu sa odporúča vždy preštudovať aktuálne interpretačné systémy.

Analýzy založené na testovaní fenotypovej rezistencie.

Na odhadnutie aktivity amprenaviru / ritonaviru alebo fosamprenaviru / ritonaviru u pacientov s izolátmi rezistentnými na PI sa môžu použiť klinicky overené interpretačné systémy pre fenotypovú rezistenciu v súvislosti s údajmi o genotypovej rezistencii. Diagnostické spoločnosti testujúce rezistenciu vyvinuli hraničné hodnoty fenotypovej rezistencie na FPV/RTV, ktoré sa môžu použiť na interpretáciu výsledkov testov rezistencie.

Skrížená rezistencia

Počas experimentov sériového pasážovania *in vitro* boli vyselektované izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou na amprenavir. Znížená citlivosť na amprenavir bola spojená s vírusom, u ktorého sa vytvorili mutácie I50V alebo I84V alebo V32I+I47V alebo I54M. Každá z týchto štyroch schém genetických zmien spojených so zníženou citlivosťou na amprenavir vedie k čiastočnej skríženej rezistencii na ritonavir, zatiaľ čo citlivosť na indinavir, nelfinavir a saquinavir obvykle zostáva zachovaná. V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje o skríženej rezistencii medzi amprenavirom a inými inhibítormi proteázy týkajúce sa všetkých 4 ciest vzniku rezistencie na fosamprenavir, a to buď samostatnej alebo v kombinácii s inými mutáciami. Na základe údajov získaných u dvadsiatichpiatich pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby, u ktorých zlyhala liečba režimom obsahujúcim fosamprenavir (pri zaradení do štúdie jeden z týchto pacientov vykazoval rezistenciu na lopinavir a sachinavir a ďalší pacient vykazoval rezistenciu na tipranavir), cesty vzniku rezistencie spojené s amprenavirom vedú k obmedzenej skríženej rezistencii na atazanavir/ritonavir (tri z 25 izolátov), darunavir/ritonavir (štyri z 25 izolátov), indinavir/ritonavir (jeden z 25 izolátov), lopinavir/ritonavir (tri z 24 izolátov), sachinavir (tri z 24 izolátov) a tipranavir/ritonavir (štyri z 24 izolátov). Amprenavir si naopak zachováva aktivitu voči niektorým izolátom s rezistenciou na iné inhibitory proteázy a táto zachovaná aktivita závisí od počtu a typu mutácií spôsobujúcich rezistenciu na proteázu prítomných v izolátoch.

Čím dlhšie sa v liečbe režimom obsahujúcim zlyhávajúci PI pokračuje, tým viac stúpa počet kľúčových mutácií spôsobujúcich rezistenciu na PI. Z tohto dôvodu sa odporúča včasné ukončenie podávania zlyhávajúceho liečiva, aby sa zabránilo kumulácii viacpočetných mutácií, ktoré by mohli byť škodlivé pre následný záchranný režim.

Výskyt skríženej rezistencie medzi amprenavirom a inhibítormi reverznej transkriptázy je nepravdepodobný vzhľadom na odlišnosť cieľových enzýmov.

Agenerase sa neodporúča v monoterapii, pretože by došlo k rýchlemu vzniku rezistentného vírusu.

Klinické skúsenosti:

Dospeli po predchádzajúcej liečbe PI, kapsuly posilneného Agenerase

Dôkazy o účinnosti Agenerase v kombinácii s ritonavírom 100 mg dvakrát denne vychádzajú zo štúdie PRO30017, randomizovanej, otvorenej štúdie, v ktorej dospeli po predchádzajúcej liečbe PI s virologickým zlyhaním (vírusová záťaž ≥ 1000 kópií/ml) dostávali buď Agenerase (600 mg dvakrát denne) v kombinácii s ritonavírom (100 mg dvakrát denne) a nukleozidové analógy (NRTI), alebo PIs v štandardnom režime starostlivosti (standard of care, SOC), najmä posilnené nízkymi dávkami RTV.

Do podštúdie A štúdie PRO30017 bolo zahrnutých stošesťdesiattri (163) pacientov s vírusom citlivým na Agenerase, s aspoň jedným ďalším PI a s aspoň jedným NRTI. Primárna analýza hodnotila neinferioritu APV/r oproti skupine SOC PI s ohľadom na časovo váženú priemernú zmenu od

východiskovej hodnoty vírusovej záťaže v plazme (HIV-1 RNA) (AAUCMB) v 16. týždni s použitím marginálnej hodnoty neinferiority 0,4 log₁₀ kópií/ml.

Výsledky v 16. týždni

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV(20%)	Rozdiel liečby
<i>Východiskové charakteristiky</i>			
Stredná hodnota HIV-1 RNA (log ₁₀ kópií/ml) (rozmedzie)	4,11 (2,51-5,97)	4,10 (2,34-6,07)	
Stredný počet CD4 (bunky/ml) (rozmedzie)	265 (8-837)	322 (36-955)	
Predchádzajúci počet užívaných PIs [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Stredný počet primárnych PI-mutácií ¹	1,0 (rozmedzie 0-2)	1,0 (rozmedzie 0-2)	
Predchádzajúci počet užívaných NRTIs [n (%)]			
≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Výsledky</i> ^a			
Priemerná plazmatická HIV-1 RNA AAUCMB (log ₁₀ kópií/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250; 0,335) ^c
Hodnota HIV-1 RNA pod 400 kópií/ml (%)	66	70	6 (-21; 9) ^c

^a (Exponovaná) populácia všetkých randomizovaných pacientov ("Intent To Treat"): Pozorovaná analýza

^b Priemerný stratifikovaný rozdiel

^c 95% interval spoľahlivosti

¹ Primárne mutácie boli definované podľa IAS USA v čase pôvodnej analýzy, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Deti po predchádzajúcej intenzívnej liečbe, neposilnený Agenerase

Dôkazy o účinnosti neposilneného Agenerase vychádzajú z dvoch nekontrolovaných klinických štúdií zahŕňajúcich 288 HIV-infikovaných detí vo veku 2 až 18 rokov, z ktorých 152 bolo predtým liečených PI. Štúdie hodnotili perorálny roztok a kapsuly Agenerase v dávkach 15 mg/kg trikrát denne, 20 mg/kg trikrát denne, 20 mg/kg dvakrát denne a 22,5 mg/kg dvakrát denne, aj keď väčšina užívala 20 mg/kg dvakrát denne. Deti vo veku najmenej 13 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 50 kg užívali 1200 mg Agenerase dvakrát denne. Súčasná nízka dávka ritonaviru nebola podávaná a väčšina jedincov predtým liečených PI bola predtým vystavená najmenej jednému (78%) alebo dvom (42%) NRTIs súčasne podávaným s Agenerase. V 48. týždni malo približne 25% zo zaradených detí hodnotu plazmatickej HIV-1 RNA < 10 000 kópií/ml a 9% < 400 kópií/ml s priemernou zmenou od východiskového počtu CD4+ buniek v hodnote 26 buniek/mm³ (n=74).

Na základe týchto údajov sa má pri optimalizovaní liečby detí predtým liečených PI pozorne zvážiť očakávaný prínos neposilneného Agenerase.

Nie sú k dispozícii údaje o účinnosti neposilneného Agenerase u detí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia: Amprenavir sa po perorálnom podaní rýchlo a dobre vstrebáva. Absolútna biologická dostupnosť nie je známa, pretože neexistuje vnútrožilová lieková forma, ktorá by bola prijateľná pre použitie u človeka. Približne 90% perorálne podanej dávky rádioaktívne označeného amprenaviru bolo vylúčené do moču a stolice, predovšetkým vo forme metabolitov amprenaviru. Priemerný čas (t_{max}) do dosiahnutia maximálnych sérových koncentrácií amprenaviru po perorálnom podaní je u liekovej formy kapsúl 1-2 hodiny a u liekovej formy perorálneho roztoku 0,5-1 hodina. Druhý vrchol bol pozorovaný po 10 až 12 hodinách a môže predstavovať buď oneskorenú absorpciu, alebo enterohepatálnu recirkuláciu.

Pri terapeutickom dávkovaní (1200 mg dvakrát denne) je priemerná maximálna koncentrácia v ustálenom stave ($C_{max,ss}$) u kapsúl amprenaviru 5,36 $\mu\text{g/ml}$ (0,92-9,81) a minimálna koncentrácia v ustálenom stave ($C_{min,ss}$) je 0,28 $\mu\text{g/ml}$ (0,12-0,51). Priemerná hodnota AUC v dávkovacom intervale 12 hodín je 18,46 $\mu\text{g.h/ml}$ (3,02-32,95). Dokázalo sa, že kapsuly s obsahom 50 mg a 150 mg amprenaviru sú bioekvivalentné. Biologická dostupnosť amprenaviru z perorálneho roztoku je pri rovnakých dávkach nižšia ako z kapsúl, s hodnotou AUC nižšou asi o 14% a hodnotou C_{max} nižšou asi o 19% (pozri časť 4.2).

Keď bol s amprenavirom (600 mg dvakrát denne) súčasne podávaný ritonavir (100 mg dvakrát denne), hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 64% a hodnota C_{min} o 508% a hodnota C_{max} bola znížená o 30% oproti hodnotám dosiahnutým po dávkach amprenaviru 1200 mg dvakrát denne.

Hoci podanie amprenaviru s jedlom má za následok 25% zníženie v AUC, neovplyvnilo koncentráciu amprenaviru 12 hodín po podaní (C_{12}). I keď jedlo ovplyvňuje rozsah a rýchlosť absorpcie, minimálna koncentrácia v ustálenom stave ($C_{min,ss}$) nebola jedlom ovplyvnená.

Distribúcia : Zdanlivý distribučný objem je približne 430 litrov (6 l/kg pri predpokladanej telesnej hmotnosti 70 kg), čo svedčí o veľkom distribučnom objeme s voľnou penetráciou amprenaviru zo systémovej cirkulácie do tkanív. Koncentrácia amprenaviru v mozgovomiechovom moku je v porovnaní s plazmatickou koncentráciou menšia ako 1%.

Väzba amprenaviru na proteíny je v štúdiách *in vitro* približne 90%. Amprenavir sa primárne viaže na kyslý alfa-1-glykoproteín (AAG), ale aj na albumín. Ukázalo sa, že počas antiretrovírusovej liečby klesajú koncentrácie AAG. Táto zmena spôsobuje zníženie celkovej koncentrácie liečiva v plazme, množstvo voľného na proteíny neviazaného amprenaviru, ktorý predstavuje vlastný účinný podiel liečiva, sa však pravdepodobne nezmení. Zatiaľ čo absolútne koncentrácie voľného liečiva zostávajú konštantné, percento voľného liečiva z jeho celkovej koncentrácie v plazme bude kolísať, a to úmerne k tomu, ako v priebehu dávkovacieho intervalu celková koncentrácia v ustálenom stave postupne prechádza z $C_{max,ss}$ až k $C_{min,ss}$. Toto bude viesť ku kolísaniu zdanlivého distribučného objemu celkového množstva liečiva, ale distribučný objem voľného podielu liečiva sa nezmení.

U liečiv primárne viazaných na AAG nie sú zvyčajne pozorované klinicky významné interakcie spočívajúce vo vytesňovaní z väzby na proteíny, a preto je tento typ interakcií u amprenaviru vysoko nepravdepodobný.

Metabolizmus: Amprenavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. Obličkami sa v nezmenenej forme vylučuje menej ako 3% podanej dávky. Hlavná cesta metabolizácie vedie cez enzým CYP3A4 cytochrómu P450. Amprenavir je substrátom a inhibítorom CYP3A4, preto liečivá, ktoré sú induktormi, inhibítormi alebo substrátmi CYP3A4, sa v prípade súčasného podávania s Agenerase musia používať s opatrnosťou (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Eliminácia: Plazmatický polčas eliminácie amprenaviru je v rozsahu od 7,1 do 10,6 hodín. Plazmatický polčas amprenaviru je zvýšený, keď sú kapsuly Agenerase súčasne podávané s ritonavírom. Po opakovanom perorálnom podávaní amprenaviru (1200 mg dvakrát denne) nedochádza k významnej kumulácii liečiva. Hlavnou cestou vylučovania amprenaviru je hepatálny metabolizmus a v nezmenenej forme sa močom vylúči menej ako 3% podanej dávky. Vo forme metabolitov a v metabolicky nezmenenej forme je možné dokázať približne 14% podanej dávky amprenaviru v moči a asi 75% v stolici.

Zvláštne skupiny pacientov:

Pediatrickí pacienti: Farmakokinetika amprenaviru u detí (vo veku 4 rokov a starších) je podobná ako u dospelých. Dávka amprenaviru 20 mg/kg dvakrát denne a 15 mg/kg trikrát denne podávaná v liekovej forme kapsúl Agenerase viedla k podobnej dennej expozícii amprenaviru, akej sú vystavení dospelí pri dávkovaní 1200 mg dvakrát denne. Biologická dostupnosť amprenaviru z perorálneho roztoku je o 14% nižšia ako z kapsúl, preto sa kapsuly Agenerase a perorálny roztok nedajú vzájomne zamieňať v pomere miligram ku miligramu.

Starší pacienti: Farmakokinetika amprenaviru u pacientov starších ako 65 rokov nebola skúmaná.

Porucha funkcie obličiek: Pacienti s poruchou funkcie obličiek neboli špecificky skúmaní. V nezmenenej forme sa močom vylúči menej ako 3% terapeutickú dávku amprenaviru. Vplyv poruchy funkcie obličiek na elimináciu amprenaviru preto musí byť minimálny a nie je potrebné upravovať počiatočnú dávku. Renálny klírens ritonaviru je tiež zanedbateľný; vplyv poruchy funkcie obličiek na elimináciu amprenaviru a ritonaviru preto musí byť minimálny.

Porucha funkcie pečene: Farmakokinetika amprenaviru je u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene významne zmenená. Hodnota AUC sa u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene zvýšila takmer trojnásobne a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene štvornásobne. Klírens sa znížil podobným spôsobom ako AUC, preto sa dávka u týchto pacientov má zredukovať (pozri časť 4.2). Tieto dávkovacie režimy poskytnú plazmatické hladiny amprenaviru porovnateľné s hladinami dosiahnutými u zdravých jedincov, ktorým bola podávaná 1200 mg dávka dvakrát denne bez súčasného podávania ritonaviru.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V dlhodobých štúdiách karcinogenity s amprenavirom u myší a potkanov, boli u samcov zistené benígne hepatocelulárne adenómy pri podávaní v expozičných hladinách zodpovedajúcich 2-násobku (myši) alebo 3,8-násobku (potkany) expozičných hladín, ktoré sa u človeka dosiahnu po podávaní samostatného amprenaviru 1200 mg dvakrát denne. U samcov myší boli zmenené hepatocelulárne ložiská pozorované pri dávkach, ktoré boli najmenej 2-násobkom expozície dosiahnutej pri podávaní terapeutickú dávku u človeka.

Vyšší výskyt hepatocelulárneho karcinómu bol pozorovaný vo všetkých skupinách samcov myší liečených amprenavirom. Toto zvýšenie sa však podľa príslušných testov štatisticky významne nelíšilo od kontrolnej skupiny samcov myší. Mechanizmus hepatocelulárnych adenómov a karcinómov zistený v týchto štúdiách nebol objasnený a význam pozorovaných účinkov u človeka nie je jasný. Existuje však málo dôkazov z údajov o expozícii u človeka získaných z klinických štúdií i z používania na trhu, ktoré by svedčili o tom, že tieto zistenia sú klinicky významné.

V súbore testov *in vitro* a *in vivo*, zahŕňajúcich test reverzibility bakteriálnej mutácie (Amesov test), test lymfomových buniek myší, mikronukleárny test na potkanoch a test chromozómových aberácií v ľudských lymfocytoch, amprenavir nevykázal mutagénne ani genotoxické pôsobenie.

V toxikologických štúdiách u dospelých zvierat boli klinicky relevantné nálezy väčšinou obmedzené na hepatálne a gastrointestinálne poruchy. Prejavy hepatotoxicity pozostávali zo zvýšených hladín pečeňových enzýmov, zo zvýšenia hmotnosti pečene a mikroskopických náleзов, vrátane známok nekrózy hepatocytov. Takáto hepatotoxicita môže byť v klinickej praxi monitorovaná a detegovaná

stanovovaním aktivity AST, ALT a alkalické fosfatázy. U pacientov liečených v klinických štúdiách však významné známky hepatotoxicity neboli pozorované, a to ani počas podávania Agenerase, ani po jeho vysadení.

Amprenavir neovplyvňoval fertilitu.

V štúdiách na zvieratách nebola dokázaná lokálna toxicita ani senzibilizujúci potenciál, boli však zistené mierne dráždivé účinky na oka kráľika.

Výsledkom štúdií toxicity u mláďat liečených od štvrtého dňa života bola vysoká mortalita kontrolných zvierat, ako aj zvierat užívajúcich amprenavir. Výsledky naznačujú, že mláďatá nemajú dostatočne vyvinuté metabolické dráhy, umožňujúce im vylučovať amprenavir alebo niektoré kritické zložky prípravku (napr. propylénglykol, PEG 400). Nie je však možné vylúčiť ani možnosť anafylaktickej reakcie spojenej s PEG 400. Účinnosť a bezpečnosť amprenaviru u detí mladších ako 4 roky nebola ešte v klinických štúdiách dokázaná.

U gravidných myši, králikov a potkanov neboli hlásené vážne účinky na embryofetálny vývoj. Pri systémových expozíciách významne nižších (kráľiky) alebo nevýznamne vyšších (potkany) ako sa očakávali pri terapeutickom dávkovaní u človeka, však boli pozorované početné malé zmeny, ktoré zahŕňali elongáciu týmusu a malé zmeny skeletu svedčiace o oneskorenom vývoji. U králikova a potkanov bol pozorovaný nárast hmotnosti placenty závislý od dávky, čo naznačuje možné účinky na funkciu placenty. Ženám vo fertilnom veku užívajúcim Agenerase sa preto odporúča používanie efektívnej antikoncepcie (napr. bariérové metódy).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obal kapsuly:

želatína,
glycerol,
roztok D sorbitolu (E420) a sorbitánov,
oxid titaničitý,
červený atrament.

Obsah kapsuly:

D-alfa-tokoferolmakrogol-1000-hydrogénsukcinát (TPGS),
makrogol 400 (PEG 400),
propylénglykol.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedna alebo dve biele fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE), z ktorých každá obsahuje 240 kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. október 2000
Dátum posledného predĺženia: 17. november 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NÁZOV LIEKU

Agenerase 15 mg/ml perorálny roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Perorálny roztok Agenerase obsahuje 15 mg/ml amprenaviru.

Pomocné látky:

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Perorálny roztok je číry, slabo žltej až žltej farby s hroznovou príchuťou žuvačky a mäťovou príchuťou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálny roztok Agenerase je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovirotikami na liečbu dospelých a detí starších ako 4 roky infikovaných vírusom HIV-1, ktorí už boli liečení inhibítorom proteázy (PI). Voľba amprenaviru sa má zakladať na individuálnom testovaní vírusovej rezistencie a na posúdení predchádzajúcej liečby pacienta (pozri časť 5.1).

Prínos perorálneho roztoku Agenerase posilneného ritonavírom nebol preukázaný u pacientov doteraz neliečených PI ani u pacientov, ktorí už boli liečení PI.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami v liečení HIV infekcie.

Všetci pacienti majú byť dôsledne upozornení na dôležitosť dodržiavania odporúčaného dávkovacieho režimu.

Perorálny roztok Agenerase sa podáva perorálne a môže sa užívať s jedlom alebo nalačno.

Agenerase je dostupný aj vo forme kapsúl. Biologická dostupnosť amprenaviru z perorálneho roztoku Agenerase je o 14% nižšia ako z kapsúl, preto sa kapsuly a perorálny roztok nedajú vzájomne zamieňať v pomere miligram ku miligramu (pozri časť 5.2).

Pacienti majú prestať užívať perorálny roztok Agenerase len čo budú schopní prehĺtať kapsuly (pozri časť 4.4).

Deti vo veku 4 rokov a starší pacienti, ktorí nie sú schopní prehĺtať kapsuly Agenerase: Odporúčaná dávka perorálneho roztoku Agenerase je 17 mg (1,1 ml)/kg trikrát denne v kombinácii s inými antiretrovirotikami, pričom sa nemá prekročiť celková denná dávka 2800 mg.

Farmakokinetické interakcie medzi amprenavirom a nízkymi dávkami ritonavíru alebo iných inhibítorov proteázy neboli doposiaľ u detí zhodnotené. Okrem toho, keďže nie je možné stanoviť

žiadne odporúčania pre dávkovanie týkajúce sa súčasného použitia perorálneho roztoku Agenerase a nízkej dávky ritonaviru, u týchto populácií pacientov sa musí vyhnúť použitiu tejto kombinácie.

Deti mladšie ako 4 roky: Perorálny roztok Agenerase je u detí mladších ako 4 roky kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 5.3).

Starší pacienti: Farmakokinetika, účinnosť a bezpečnosť amprenaviru nebola u pacientov starších ako 65 rokov skúmaná (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek: Aj keď nie je potrebná žiadna úprava dávkovania pre amprenavir, perorálny roztok Agenerase je kontraindikovaný u pacientov so zlyhaním obličiek (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene: Perorálny roztok Agenerase je kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo so zlyhaním pečene (pozri časť 4.3) (Informácie pre predpisovanie pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku pre kapsuly Agenerase).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

Vzhľadom na potenciálne riziko toxického pôsobenia vyvolaného vysokým obsahom pomocnej látky propylénglykolu je perorálny roztok Agenerase kontraindikovaný u dojčiat a detí mladších ako 4 roky, gravidných žien, pacientov s poruchou funkcie pečene alebo zlyhaním pečene a u pacientov so zlyhaním obličiek. Perorálny roztok Agenerase je kontraindikovaný tiež u pacientov liečených disulfiramom alebo inými liečivami, ktoré znižujú metabolizmus alkoholu (napr. metronidazol) a liečivami obsahujúcimi alkohol (napr. perorálny roztok ritonaviru) alebo ďalšie množstvo propylénglykolu (pozri časť 4.4 a 5.1).

Agenerase sa nesmie súčasne podávať s liečivami s úzkou terapeutickou šírkou, ktoré sú substrátmi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4). Výsledkom súčasného podávania môže byť kompetitívna inhibícia metabolizmu týchto liečiv a môžu vzniknúť závažné a/alebo život ohrozujúce nežiaduce účinky, ako napr. srdcová arytmia (napr. amiodaron, bepridil, chinidín, terfenadín, astemizol, cisaprid, pimoizid), útlm dýchania a/alebo predĺžený sedatívny účinok (napr. perorálny triazolam a perorálny midazolam (upozornenie týkajúce sa parenterálne podávaného midazolamu, pozri časť 4.5)) alebo periférny vazospazmus alebo ischémia a ischémia ďalších tkanív, vrátane cerebrálnej ischémie alebo ischémie myokardu (napr. deriváty námeľových alkaloidov).

Kombinácia rifampicínu s Agenerase so súbežnou nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikovaná (pozri časť 4.5).

Počas užívania amprenaviru sa nesmú používať rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) kvôli riziku znížených plazmatických koncentrácií a znížených klinických účinkov amprenaviru (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti majú byť upozornení, že Agenerase alebo iná v súčasnosti používaná antiretrovírusová liečba nelieči HIV, a že počas užívania sa môžu u nich vyskytnúť oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV infekcie. U súčasnej antiretrovírusovej liečby vrátane Agenerase neboli dokázané preventívne účinky pred rizikom prenosu HIV na iných prostredníctvom pohlavného styku alebo kontamináciou krvi. Je preto potrebné naďalej dodržiavať príslušné opatrenia.

Na základe súčasných farmakodynamických údajov sa amprenavir má používať v kombinácii s aspoň dvoma inými antiretrovirotikami. Keď sa amprenavir podáva v monoterapii, rýchlo vznikajú rezistentné vírusy (pozri časť 5.1).

Ochorenie pečene: Amprenavir a pomocná látka propylénglykol sú metabolizované hlavne v pečeni, perorálny roztok Agenerase je kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo zlyhaním pečene (pozri časť 4.3).

Pacienti užívajúci perorálny roztok Agenerase, najmä tí, ktorí majú poruchu funkcie obličiek a pacienti so zníženou schopnosťou metabolizovať propylénglykol (napr. pacienti ázijského pôvodu) majú byť sledovaní so zameraním sa na nežiaduce účinky spojené s vysokým obsahom propylénglykolu (550 mg/ml), ako sú napr. záchvaty, stupor, tachykardia, hyperosmolarita, laktátová acidóza, toxicita obličiek, hemolýza. Pacienti so zlyhaním obličiek, poruchou funkcie pečene alebo zlyhaním pečene, deti a gravidné ženy, pozri časť 4.3. Súčasné podávanie perorálneho roztoku Agenerase s disulfiramom alebo inými liečivami, ktoré znižujú metabolizmus alkoholu (napr. metronidazol) alebo liečivami, ktoré obsahujú alkohol (napr. perorálny roztok ritonaviru) alebo ďalšie množstvo propylénglykolu je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Lieky - interakcie

Súčasné použitie Agenerase s ritonavírom a flutikazónu alebo iných glukokortikoidov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 sa neodporúča, pokiaľ potenciálny benefit liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (pozri časť 4.5).

Inhibítory HMG-CoA reductázy, lovastatín a simvastatín, sú vysoko závislé od CYP3A4 pokiaľ ide o ich metabolizmus. Súčasné použitie Agenerase so simvastatínom alebo lovastatínom sa preto neodporúča kvôli zvýšenému riziku myopatie, vrátane rhabdomyolýzy. Opatrnosť je potrebná aj v prípade, ak sa Agenerase používa súčasne s atorvastatínom, ktorý je v menšom rozsahu metabolizovaný enzýmom cytochrómu CYP3A4. V takomto prípade sa má zvážiť zredukovaná dávka atorvastatínu. Ak je indikovaná liečba inhibítorom HMG-CoA reductázy, odporúča sa pravastatín alebo fluvastatín (pozri časť 4.5).

Pre niektoré liečivá, ktoré môžu spôsobiť závažné alebo život ohrozujúce účinky, ako je karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, tricyklické antidepresíva a warfarín (monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru /International Normalised Ratio/), je dostupné monitorovanie ich koncentrácie, čo má minimalizovať potenciálne ohrozenie bezpečnosti pri súčasnom podávaní.

Použitie Agenerase súčasne s halofantrinom alebo lidokaínom (systémovým) sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Antikonvulzíva (karbamazepín, fenobarbital, fenytoín) sa musia používať opatrne. Agenerase môže byť menej účinný z dôvodu znížených plazmatických koncentrácií amprenaviru u pacientov, ktorí súčasne užívajú tieto lieky (pozri časť 4.5).

Keď sa súčasne s Agenerase podávajú imunosupresívne lieky (cyklosporín, takrolimus, rapamycín), odporúča sa sledovanie ich terapeutických koncentrácií (pozri časť 4.5).

Keď sa Agenerase používa súčasne s inhibítormi PDE5 (napr. sildenafilom a vardenafilom), odporúča sa opatrnosť (pozri časť 4.5).

Keď sa Agenerase používa súčasne s delavirdinom, odporúča sa opatrnosť (pozri časť 4.5).

Odporúča sa zníženie dávkovania rifabutinu najmenej o 50%, keď sa podáva s Agenerase (pozri časť 4.5).

V dôsledku možných metabolických interakcií s amprenavirom môže byť zmenená účinnosť hormonálnych kontraceptív. Pre nedostatok informácií nie je možné predpovedať povahu týchto interakcií. Ženám vo fertilnom veku sa preto odporúčajú alternatívne spoľahlivé metódy antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Súčasné podávanie amprenaviru s metadónom vedie k zníženiu koncentrácií metadónu. Preto je pri súčasnom podávaní metadónu s amprenavirom potrebné pacientov sledovať so zameraním sa na abstinenčný syndróm tzv. opiátového typu, najmä v prípade, ak sú podávané tiež nízke dávky ritonaviru. V súčasnosti nie je možné stanoviť odporúčania týkajúce sa úpravy dávky amprenaviru pre prípad, keď je amprenavir súčasne podávaný s metadónom.

Perorálny roztok Agenerase obsahuje vitamín E (46 IU/ml), preto sa neodporúča prídavná suplementácia vitamínu E.

Perorálny roztok Agenerase obsahuje 1 mg draslíka na ml. Musí sa to vziať do úvahy pri predpisovaní pacientom so zníženou funkciou obličiek alebo pacientom na diéte s kontrolovaným príjmom draslíka.

Perorálny roztok Agenerase obsahuje aj 4 mg sodíka na ml. Musí sa to vziať do úvahy pri predpisovaní pacientom na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka.

Exantém/kožné reakcie

Väčšina pacientov s miernym alebo stredne ťažkým exantémom môže pokračovať v užívaní Agenerase. Vhodné antihistaminiká (napr. cetirizín dihydrochlorid) môžu zredukovať pruritus a urýchliť vymiznutie exantému. Liečba Agenerase má byť natrvalo zastavená v prípade exantému sprevádzaného systémovými alebo alergickými symptómami, alebo ak sú postihnuté aj sliznice (pozri časť 4.8).

Hyperglykémia

U niektorých pacientov liečených antiretrovirotikami, vrátane inhibítorov proteázy, bol hlásený novovzniknutý diabetes mellitus, hyperglykémia alebo exacerbácie existujúceho diabetes mellitus. U niektorých z nich bola hyperglykémia ťažká a v niektorých prípadoch bola tiež spojená s ketoacidózou. Mnohí z týchto pacientov trpeli súčasne viacerými ochoreniami, z ktorých niektoré vyžadovali liečbu látkami, ktoré boli spojené s rozvojom diabetes mellitus alebo hyperglykémie. Pred začiatkom liečby s Agenerase a v pravidelných intervaloch počas liečby je potrebné vykonávať testy na hladinu glukózy v krvi.

Lipodystrofia

Kombinovaná antiretrovírusová terapia bola u pacientov s HIV spojená s redistribúciou telesného tuku (lipodystrofiou). Dlhodobé následky týchto udalostí v súčasnosti nie sú známe. Znalosti o tomto mechanizme nie sú kompletne. Súvislosť medzi viscerálnou lipomatózou a inhibítormi proteázy a lipoatrofiou a nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy je hypotetická. Vyššie riziko lipodystrofie súviselo s individuálnymi faktormi ako sú starší vek, a s faktormi súvisiacimi s liekmi ako napr. dlhšie trvanie antiretrovírusovej terapie a súvisiace metabolické poruchy. Klinické vyšetrenie má zahŕňať vyhodnotenie fyzických znakov redistribúcie tuku.

Zvýšenie hladiny lipidov

Liečba amprenavirom viedla k zvýšeniu koncentrácie triglyceridov a cholesterolu. Testy na triglyceridy a cholesterol sa majú vykonávať pred začiatkom liečby s Agenerase a v pravidelných intervaloch počas liečby, pozri časť 4.8.

Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Hemofilickí pacienti

U pacientov s hemofiiliou typu A a B liečených inhibítormi proteázy boli hlásené prípady zvýšeného krvácania, vrátane spontánnych kožných hematómov a hemartróz. Niektorým pacientom bol podaný ďalší faktor VIII. U viac ako polovice hlásených prípadov sa v liečbe inhibítormi proteázy

pokračovalo alebo bola po prerušení znovu začatá. Udáva sa predpokladaná príčinná súvislosť, i keď mechanizmus účinku objasnený nebol. Hemofilickí pacienti preto musia byť upozornení na možnosť zvýšeného krvácania.

Syndróm imunitnej reaktívacie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis carinii*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Amprenavir je primárne metabolizovaný v pečeni enzýmom CYP3A4. Z tohto dôvodu liečivá, ktoré buď zdieľajú túto metabolickú cestu, alebo modifikujú aktivitu CYP3A4, môžu ovplyvňovať farmakokinetiku amprenaviru. Podobne, amprenavir môže tiež ovplyvňovať farmakokinetiku iných liečiv zdieľajúcich rovnakú metabolickú cestu.

Kontraindikované kombinácie (pozri časť 4.3)

Substráty CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom

Agenerase sa nesmie podávať súčasne s liekmi s úzkou terapeutickou šírkou obsahujúcimi liečivá, ktoré sú substrátmi cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4). Súčasné podanie môže mať za následok kompetitívnu inhibíciu metabolizmu týchto liečiv, čím zvyšuje ich plazmatické hladiny a vedie k závažným a / alebo život ohrozujúcim nežiaducim reakciám ako je srdcová arytmia (napr. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimozid, chinidín, terfenadin) alebo periférny vazospazmus alebo ischémia (napr. ergotamín, dihydroergotamín) (pozri časť 4.3).

Rifampicín

Rifampicín je silne účinný induktor CYP3A4 a ukázalo sa, že spôsobuje 82 % zníženie plazmatickej koncentrácie AUC amprenaviru, ktoré môže viesť k virologickému zlyhaniu a vzniku rezistencie. Počas pokusov o prekonanie zníženej expozície zvýšením dávky iných inhibítorov proteázy s ritonavírom sa pozoroval vysoký výskyt pečňových reakcií. Kombinácia rifampicínu s Agenerase so súbežnou nízkou dávkou ritonaviru je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

Hladina amprenaviru v sére môže byť znížená pri súčasnom podávaní liekov rastlinného pôvodu s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*). Je to dôsledkom toho, že ľubovník bodkovaný indukuje enzýmy metabolizujúce lieky. Rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného sa preto nesmú kombinovať s Agenerase. Ak pacient už ľubovník bodkovaný užíva, je potrebné skontrolovať hladinu amprenaviru, ak je to možné aj vírusovú hladinu a zastaviť ďalšie podávanie ľubovníka bodkovaného. Hladina amprenaviru sa po prerušení podávania ľubovníka bodkovaného môže zvýšiť. Je možné, že bude potrebné upraviť dávku amprenaviru. Indukujúci účinok môže pretrvávajúť najmenej počas 2 týždňov po prerušení liečby ľubovníkom bodkovaným.

- Iné kombinácie

Pozor! Nasledujúce údaje o interakciách boli získané od dospelých pacientov.

Antiretrovirotiká

- ***Inhibítory proteázy (PIs):***

Indinavir: Keď bol s amprenavirom podávaný indinavir, hodnota AUC indinaviru bola znížená o 38%, C_{min} o 27% a C_{max} o 22%. Klinický význam týchto zmien nie je známy. Hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 33%, C_{min} o 25% a C_{max} o 18%. Pri podávaní kombinácie indinaviru s amprenavirom nie je potrebná úprava dávky ani jedného lieku.

Saquinavir: Keď bol s amprenavirom podávaný saquinavir, hodnota AUC saquinaviru bola znížená o 19%, C_{min} o 48% a hodnota C_{max} bola zvýšená o 21%. Klinický význam týchto zmien nie je známy. Hodnota AUC amprenaviru bola znížená o 32%, C_{min} o 14% a C_{max} o 37%. Pri podávaní kombinácie saquinaviru s amprenavirom nie je potrebná úprava dávky ani jedného lieku.

Nelfinavir: Keď bol s amprenavirom podávaný nelfinavir, hodnota AUC nelfinaviru bola zvýšená o 15%, C_{min} o 14% a C_{max} o 12%. Hodnota C_{max} amprenaviru bola znížená o 14%, zatiaľ čo hodnota AUC bola zvýšená o 9% a C_{min} o 189%. Pri podávaní kombinácie nelfinaviru s amprenavirom nie je potrebná úprava dávky ani jedného lieku (pozri tiež efavirenz nižšie).

Ritonavir: Keď bol s kapsulami amprenaviru (600 mg dvakrát denne) súčasne podávaný ritonavir (100 mg dvakrát denne), hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 64% a hodnota C_{min} o 508% a hodnota C_{max} bola znížená o 30% oproti hodnotám dosiahnutým po dávkach kapsúl amprenaviru 1200 mg dvakrát denne. V klinických skúškach boli použité dávky amprenaviru 600 mg dvakrát denne a ritonaviru 100 mg dvakrát denne; potvrdzujúce bezpečnosť a účinnosť tohto režimu.

Perorálny roztok Agenerase a perorálny roztok ritonaviru sa nemajú podávať súčasne (pozri časť 4.3).

Lopinavir / ritonavir (Kaletra): v otvorenej, farmakokinetickej štúdii neskúmajúcej stav nalačno, bola hodnota AUC lopinaviru znížená o 38%, C_{max} o 28% a C_{min} o 52%, keď bol amprenavir (750 mg dvakrát denne) podávaný v kombinácii s Kaletra (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir dvakrát denne). V rovnakej štúdii bola hodnota AUC amprenaviru zvýšená o 72%, C_{max} o 12% a C_{min} o 483% oproti hodnotám po štandardných dávkach amprenaviru (1200 mg dvakrát denne).

Hodnoty C_{min} amprenaviru v plazme dosiahnuté po podaní amprenaviru (600 mg dvakrát denne) v kombinácii s Kaletrou (400 mg lopinavir + 100 mg ritonavir dvakrát denne) sú približne o 40-50% nižšie ako po podaní amprenaviru (600 mg dvakrát denne) v kombinácii s ritonavírom 100 mg dvakrát denne. Pridanie dodatočného ritonaviru k režimu amprenavir + Kaletra zvyšuje hodnoty C_{min} lopinaviru, ale nie hodnoty C_{min} amprenaviru. Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania týkajúce sa dávkovania pre súčasné podávanie amprenaviru a Kaletry, ale odporúča sa pozorné sledovanie, pretože bezpečnosť a účinnosť tejto kombinácie je neznáma.

- ***Nukleozidové analógy inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTIs):***

Zidovudín: Keď bol s amprenavirom podávaný zidovudín, hodnota AUC zidovudínu bola zvýšená o 31% a C_{max} o 40%. Hodnoty AUC a C_{max} amprenaviru neboli zmenené. V prípade podávania kombinácie zidovudínu s amprenavirom nie je ani pre jeden liek potrebná úprava dávky.

Lamivudín: Hodnoty AUC a C_{max} lamivudínu a amprenaviru neboli zmenené pri ich súčasnem podávaní. V prípade podávania kombinácie lamivudínu s amprenavirom nie je ani pre jeden liek potrebná úprava dávky.

Abakavir: Keď bol s amprenavirom podávaný abakavir, hodnoty AUC, C_{min} a C_{max} abakaviru neboli zmenené. Hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 29%, C_{min} o 27% a C_{max} o 47%. V prípade podávania kombinácie abakaviru s amprenavirom nie je ani pre jeden liek potrebná úprava dávky.

Didanozín: Neboli vykonané žiadne farmakokinetické štúdie pre podávanie Agenerase v kombinácii s didanozínom, avšak vzhľadom na antacidovú zložku v liekoch didanozínu sa odporúča, aby bol medzi užitím didanozínu a užitím Agenerase časový odstup najmenej jednej hodiny (pozri Antacidá nižšie).

- **Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTIs):**

Efavirenz: Efavirenz spôsobil u dospelých zníženie v C_{max} , AUC, $C_{min,ss}$ amprenaviru približne o 40%. Ak sa amprenavir kombinuje s ritonavírom, účinok efavirenu je kompenzovaný farmakokinetickým posilňovacím účinkom ritonaviru. Preto, ak sa efavirenz podáva v kombinácii s amprenavirom (600 mg dvakrát denne) a ritonavírom (100 mg dvakrát denne), nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Okrem toho, pri podávaní efavirenu v kombinácii s amprenavirom a nelfinavirom nie je ani pre jeden liek potrebná úprava dávky.

Liečba efavirenzom v kombinácii s amprenavirom a saquinavirom sa neodporúča, pretože by sa znížila expozícia obidvomi inhibítormi proteázy.

Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania pre dávkovanie amprenaviru podávaného súčasne s iným inhibítorom proteázy a efavirenzom u detí.

Nevirapin: Účinok nevirapinu na iné inhibítory proteázy a obmedzené dostupné dôkazy poukazujú na to, že nevirapin môže znížiť sérové koncentrácie amprenaviru.

Delavirdin: Keď bol s amprenavirom podávaný delavirdin, hodnota AUC delavirdinu bola znížená o 61%, C_{max} o 47% a C_{min} o 88%. Hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 130%, C_{max} o 40% a C_{min} o 125%.

Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania pre dávkovanie amprenaviru podávaného súčasne s delavirdinom. Pokiaľ sa tieto dve liečivá majú použiť súčasne, odporúča sa opatrnosť, pretože delavirdin môže mať znížený účinok v dôsledku znížených a potenciálne subterapeutických plazmatických koncentrácií.

Antibiotiká /fungicída

Rifabutin: Výsledkom súčasného podávania amprenaviru s rifabutínom bolo 193%-né zvýšenie v AUC rifabutínu a zvýšenie nežiaducich udalostí spojených s rifabutínom. Zvýšenie plazmatických koncentrácií rifabutínu je pravdepodobne dôsledkom toho, že amprenavir inhibuje metabolizmus rifabutínu sprostredkovaný enzýmom CYP3A4. Ak je z klinického hľadiska potrebné súčasné podávanie rifabutínu s Agenerase, odporúča sa zredukovanie dávky rifabutínu aspoň na polovicu jeho odporúčenej dávky, aj keď nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

Klaritromycín: Pri súčasnom podávaní s amprenavirom neboli hodnoty AUC a C_{min} klarytromycínu zmenené a hodnota C_{max} bola znížená o 10%. Hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 18%, C_{min} o 39% a C_{max} o 15%. Pri podávaní kombinácie klarytromycínu s amprenavirom nie je ani pre jeden liek potrebná úprava dávky.

Erytromycín: Nebola vykonaná žiadna farmakokinetická štúdia kombinácie Agenerase s erytromycínom, plazmatické koncentrácie oboch liečiv však môžu byť pri súčasnom podávaní zvýšené.

Ketokonazol / Itrakonazol: Keď bol s amprenavirom podávaný ketokonazol, hodnota AUC ketokonazolu bola zvýšená o 44% a $C_{\max}$ o 19%. Hodnota AUC amprenaviru bola zvýšená o 31% a hodnota $C_{\max}$ bola znížená o 16%. Očakáva sa, že koncentrácie itrakonazolu sa zvýšia rovnakým spôsobom ako u ketokonazolu. V prípade podávania kombinácie buď ketokonazolu, alebo itrakonazolu s amprenavirom nie je pre žiaden z liekov potrebná úprava dávky.

Metronidazol: Perorálny roztok Agenerase je kontraindikovaný u pacientov liečených metronidazolom (pozri časť 4.3).

Iné možné interakcie

Nižšie uvedené liečivá, vrátane niektorých príkladov substrátov, inhibítorov alebo induktorov CYP3A4, môžu pri súčasnom podávaní s Agenerase viesť k interakciám. Klinický význam týchto možných interakcií nie je známy a nebol ani skúmaný. Pacienti majú preto byť monitorovaní z hľadiska toxických reakcií spojených s týmito liečivami v prípade ich podávania v kombinácii s Agenerase.

Alkohol a inhibítory metabolismu alkoholu: Perorálny roztok Agenerase obsahuje propylénglykol (550 mg/ml), ktorý je metabolizovaný hlavne alkoholdehydrogenázou. Súčasné podávanie s disulfiramom alebo inými liečivami, ktoré znižujú metabolismus alkoholu (napr. metronidazol) alebo liečivami obsahujúcimi alkohol (napr. perorálny roztok ritonaviru) alebo propylénglykol je preto kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Antacidá: Na základe údajov získaných od iných inhibítorov proteázy sa odporúča, aby sa antacidá neužívali v rovnaký čas ako Agenerase, pretože by mohla byť narušená absorpcia amprenaviru. Odporúča sa, aby medzi užitím antacid a užitím Agenerase bol časový odstup najmenej jednej hodiny.

Antikonvulzívne liečivá: súčasné podávanie antikonvulzívnych liečiv, ktoré sú známe ako induktory enzýmov (fenytoín, fenobarbital, karbamazepín), s amprenavirom môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií amprenaviru. Tieto kombinácie sa musia používať opatrne a odporúča sa sledovanie terapeutických koncentrácií (pozri časť 4.4).

Blokátory kalciových kanálov: Amprenavir môže viesť k zvýšeným sérovým koncentráciám blokátorov kalciových kanálov ako sú amlodipín, diltiazem, felodipín, isradipín, nikardipín, nifedipín, nimodipín, nisoldipín a verapamil, čo môže eventuálne viesť k zosilneniu účinnosti a toxicity týchto liečiv.

Liečivá na terapiu erektilnej dysfunkcie: Na základe údajov získaných u iných inhibítorov proteázy je potrebná opatrnosť pri predpisovaní inhibítorov PDE5 (napr. sildenafilu a vardenafilu) pacientom užívajúcim Agenerase. Súčasné podávanie s Agenerase môže značne zvyšovať plazmatické koncentrácie inhibítora PDE a spojené nežiaduce udalosti, vrátane hypotenzie, zmien videnia a priapizmu (pozri časť 4.4).

Flutikazón propionát (interakcia s ritonavírom): v klinickej štúdii, v ktorej boli zdravým jedincom počas siedmich dní podávané 100 mg kapsuly ritonaviru dvakrát denne súčasne s intranazálnou dávkou 50 µg flutikazón propionátu (4-krát denne), signifikantne vzrástli plazmatické hladiny flutikazón propionátu, zatiaľ čo vlastné hladiny kortizolu poklesli približne o 86% (90% interval spoľahlivosti 82 – 89%). Väčšie účinky sa dajú očakávať, ak je flutikazón propionát inhalovaný. Systémové účinky kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek, boli hlásené u pacientov, ktorí užívali ritonavir a ktorým sa inhalačne alebo intranazálne podával flutikazón propionát; tieto účinky sa môžu vyskytnúť aj pri iných kortikosteroidoch, ktoré sú metabolizované dráhou cytochrómu P450 3A, napr. budesonid. V dôsledku toho sa neodporúča súčasné podávanie Agenerase s ritonavírom a týchto glukokortikoidov, pokiaľ potenciálny benefit liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť zníženie dávky glukokortikoidu s dôkladným monitorovaním lokálnych a systémových účinkov alebo prejsť na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom pre CYP3A4 (napr. beklometazón). Navyše, v prípade

vysadzovania glukokortikoidov sa môže počas dlhšej doby postupne znižovať dávka. Účinky vysokej systémovej expozície flutikazónu na plazmatické hladiny ritonaviru zatiaľ nie sú známe.

Inhibítory HMG-CoA reduktázy: U inhibítorov HMG-CoA reduktázy, ktorých metabolizmus je vysoko závislý od CYP3A4, ako sú napr. lovastatín a simvastatín, sa očakávajú značne zvýšené plazmatické koncentrácie, keď sú podávané súčasne s Agenerase. Pretože zvýšené koncentrácie inhibítorov HMG-CoA reduktázy môžu spôsobiť myopatiu, vrátane rhabdomyolýzy, kombinácia týchto liečiv s Agenerase sa neodporúča. Metabolizmus atorvastatínu je menej závislý od CYP3A4. Pri jeho použití s Agenerase sa má použiť najnižšia možná dávka atorvastatínu. Metabolizmus pravastatínu a fluvastatínu nie je závislý od CYP3A4 a interakcie s inhibítormi proteázy sa neočakávajú. Ak je liečba s inhibítorom HMG-CoA reduktázy indikovaná, odporúča sa pravastatín alebo fluvastatín.

Imunosupresíva: odporúča sa časté sledovanie terapeutických koncentrácií hladín imunosupresív, až kým sa hladiny nestabilizujú, pretože plazmatické koncentrácie cyklosporínu, rapamycínu a takrolimu sa pri súčasnom podaní s amprenavirom môžu zvýšiť (pozri časť 4.4).

Midazolam: midazolam je v rozsiahlej miere metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie s Agenerase s ritonavírom alebo bez ritonaviru môže spôsobiť veľké zvýšenie koncentrácie tohto benzodiazepínu. Neuskutočnila sa žiadna lieková interakčná štúdia skúmajúca súbežné podávanie Agenerase s benzodiazepínmi. Na základe údajov pre iné inhibítory CYP3A4 sa očakáva, že plazmatické koncentrácie midazolamu budú významne vyššie, keď sa midazolam podáva perorálne. Z tohto dôvodu sa Agenerase nemá podávať súbežne s perorálne podávaným midazolamom (pozri časť 4.3), pričom pri súbežnom podávaní Agenerase a parenterálneho midazolamu je potrebná opatrnosť. Údaje o súbežnom používaní parenterálneho midazolamu s inými inhibítormi proteázy poukazujú na možné 3- až 4-násobné zvýšenie plazmatických hladín midazolamu. Ak sa Agenerase s ritonavírom alebo bez ritonaviru má podať súbežne s parenterálnym midazolamom, má sa tak urobiť na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom prostredí, v ktorom je zabezpečené dôkladné klinické sledovanie a vhodná liečba pre prípad ťtľmu dýchania a/alebo predĺženého sedatívneho účinku. Má sa zvážiť úprava dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac ako jedna dávka midazolamu.

Metadón a iné deriváty opiátov: Súčasné podávanie metadónu s amprenavirom vedie k zníženiu v C_{max} aktívneho enantioméru metadónu (R-enantiomér) o 25% a v AUC o 13%, zatiaľ čo hodnota C_{max} inaktívneho enantioméru metadónu (S-enantiomér) bola znížená o 48%, AUC o 40% a C_{min} o 23%. Keď je metadón súčasne podávaný s amprenavirom, je potrebné pacientov sledovať so zameraním sa na abstinenčný syndróm tzv. opiátového typu, najmä v prípade, ak sú podávané tiež nízke dávky ritonaviru.

Pri porovnaní s nepárovou historickou kontrolnou skupinou súčasné podávanie metadónu a amprenaviru viedlo k zníženiu v AUC amprenaviru v sére o 30%, v C_{max} o 27% a C_{min} o 25%. Nie je možné odporúčať úpravu dávky amprenaviru pri súčasnom podávaní amprenaviru s metadónom v dôsledku inherentnej nízkej spoľahlivosti nepárových historických kontrolných skupín.

Perorálne antikoagulanciá: keď sa warfarín alebo iné perorálne antikoagulanciá podávajú súčasne s Agenerase, odporúča sa zosilnené monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru kvôli možnému zníženiu alebo zvýšeniu ich antitrombotického účinku (pozri časť 4.4).

Steroidy: Estrogény a progestagény môžu interagovať s amprenavirom. Informácie, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, však nie sú dostatočné na stanovenie povahy interakcie. Súčasné podávanie 0,035 mg etinylestradiolu a 1,0 mg noretindrónu viedlo k zníženiu v AUC amprenaviru o 22% a v C_{min} o 20%, hodnota C_{max} zostáva nezmenená. Hodnota C_{min} etinylestradiolu bola zvýšená o 32%, zatiaľ čo hodnota AUC noretindrónu bola zvýšená o 18% a C_{min} o 45%. Ženám vo fertilnom veku sa odporúčajú alternatívne metódy antikoncepcie.

Tricyklické antidepresíva: odporúča sa pozorné sledovanie terapeutických a nežiaducich reakcií tricyklických antidepresív, keď sa podávajú (napríklad desipramín a nortriptylín) súčasne s Agenerase (pozri časť 4.4).

Paroxetín: plazmatické koncentrácie paroxetínu sa môžu významne znížiť pri súbežnom podávaní s amprenavirom a ritonavirom. Mechanizmus tejto interakcie zostáva neznámy. Na základe historického porovnania sa zistilo, že farmakokinetické parametre amprenaviru sa nezmenili pôsobením paroxetínu. Preto ak sa paroxetín podáva súbežne s Agenerase a ritonavirom, odporúčaný prístup spočíva v titracii dávky paroxetínu vychádzajúcej z klinického hodnotenia odpovede na liečbu s antidepresívami. Okrem toho, pacienti na stabilnej dávke paroxetínu, ktorí začnú liečbu s Agenerase a ritonavirom, sa majú sledovať kvôli odpovedi na liečbu s antidepresívami.

Ďalšie liečivá: Amprenavir môže zvyšovať plazmatické koncentrácie ďalších liečiv. Patria sem liečivá, ako: klozapín, cimetidín, dapson a loratadín. Niektoré látky (napr. lidokaín (podaný systémovo) a halofantrín) podávané s Agenerase môžu spôsobiť závažné nežiaduce reakcie. Súčasné použitie sa neodporúča (pozri časť 4.4).

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita: Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití amprenaviru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Perorálny roztok Agenerase sa nemá používať počas gravidity kvôli potenciálnemu riziku toxického pôsobenia na plod vyvolaného obsahom propylénglykolu (pozri časť 4.3).

Laktácia: V mlieku potkanov bola zistená látka súvisiaca s amprenavirom, ale nie je známe, či sa amprenavir vylučuje do ľudského mlieka. V reprodukčnej štúdii u gravidných potkanov, ktorým bol amprenavir podávaný od doby uterínnej implantácie a počas laktácie, bola zistená redukcia prírastku hmotnosti mláďat počas dojčenského obdobia. Systémová expozícia, ktorej boli vystavené zvieracie matky potomkov s týmto nálezom, bola podobná expozícii, ktorej sú vystavení ľudia po podaní odporúčanej dávky. Následný vývoj potomkov, vrátane fertility a reprodukčnej schopnosti, nebol ovplyvnený podávaním amprenaviru ich matkám.

Matkám liečeným Agenerase sa preto odporúča, aby svoje deti nedojčili. Okrem toho sa odporúča, aby ženy infikované vírusom HIV nedojčili kvôli zabráneniu prenosu HIV.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnosť Agenerase bola skúmaná u dospelých a u detí vo veku najmenej 4 rokov v kontrolovaných klinických štúdiách v kombinácii s rôznymi inými antiretrovirotikami. Nežiaduce udalosti považované za súvisiace s použitím Agenerase sú gastrointestinálne symptómy, exantém a orálna/periorálna parestézia. Väčšina nežiaducich účinkov spojená s liečbou Agenerase bola čo do závažnosti mierneho alebo stredne závažného stupňa, skorého nástupu a len zriedka viedla k obmedzeniu liečby. U mnohých z týchto udalostí nie je jasné, či sú spojené s Agenerase, s inými liečivami súčasne používanými v liečbe HIV alebo či sú spôsobené vlastným chorobným procesom.

U detí je profil bezpečnosti podobný ako u dospelých.

Nežiaduce účinky sú nižšie uvedené podľa telesného systému, triedy orgánu a frekvencie MedDRA. Používané kategórie frekvencie sú:

Veľmi časté	≥ 1 z 10
Časté	≥ 1 zo 100 a < 1 z 10
Menej časté	≥ 1 z 1000 a < 1 zo 100
Zriedkavé	≥ 1 z 10 000 a < 1 z 1000

Kategórie frekvencie pre udalosti uvedené nižšie sa zakladajú na klinických skúškach a postmarketingových údajoch.

Väčšina nižšie uvedených nežiaducich udalostí pochádza z dvoch klinických skúšok (PROAB3001, PROAB3006), ktoré zahŕňali jedincov predtým neliečených PI užívajúcich Agenerase 1200 mg dvakrát denne. Udalosti (stupeň 2-4) hlásené skúšajúcimi pre štúdiu ako udalosti, ktoré je možné pripísať skúmanému lieku a vyskytujúce sa u > 1% pacientov, sú zahrnuté rovnako ako aj laboratórne abnormality stupňa 3-4 vznikajúce počas liečby. Všimnite si, že východiskové miery v skupinách s komparátorom sa nevzali do úvahy.

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté:	Hypercholesterolémia
Časté:	Vzostup triglyceridov, vzostup amylázy, abnormálna redistribúcia tuku, anorexia
Menej časté:	Hyperglykémia

Vzostup triglyceridov, vzostup amylázy a hyperglykémia (stupeň 3-4) boli hlásené hlavne u pacientov s abnormálnymi východiskovými hodnotami.

Vzostupy cholesterolu boli stupňa intenzity 3-4.

Kombinovaná antiretrovirová terapia bola u pacientov s HIV spojená s redistribúciou telesného tuku (lipodystrofiou), ktorá zahŕňala stratu periférneho podkožného tuku a podkožného tuku v oblasti tváre, zvýšený intraabdominálny a viscerálny tuk, hypertrofiu prsníkov a kumuláciu dorzocervikálneho tuku (tzv. byvolí hrb).

Príznaky abnormálnej redistribúcie tuku neboli pri užívaní amprenaviru časté v PROAB3001. U 113 (< 1 %) jedincov predtým neliečených antiretrovirovými liekmi, ktorí boli liečení amprenavirom v kombinácii s lamivudínom/zidovudínom po strednú dobu 36 týždňov, bol hlásený len jeden prípad (byvolieho hrba). V štúdiu PROAB3006, ktorej sa zúčastnili pacienti po predchádzajúcej liečbe NRTI, teraz liečení po strednú dobu 56 týždňov rôznymi NRTI v kombinácii buď s amprenavirom alebo indinavirom, bolo vo vetve amprenavir/NRTI (245 jedincov) hlásených 7 prípadov (3%) a vo vetve indinavir/NRTI (241 jedincov) 27 prípadov (11%) redistribúcie tuku ($p < 0,001$).

Kombinovaná antiretrovirová terapia bola spojená s metabolickými abnormalitami ako sú hypertriglyceridémia, hypercholesterolémia, inzulínová rezistencia, hyperglykémia a hyperlaktatémia (pozri časť 4.4).

Psychiatrické poruchy a ochorenia

Časté: Poruchy nálady, depresívne poruchy

Poruchy nervového systému

Veľmi časté:	Bolesť hlavy
Časté:	Orálna/periorálna parestézia, tremory, poruchy spánku

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté:	Hnačka, nauzea, plynatosť, dávenie
Časté:	Abdominálna bolesť, abdominálny diskomfort, príznaky dyspepsie, riedka stolica

Ochorenia pečene a žlčových ciest

Časté: Vzostup transamináz

Menej časté: Hyperbilirubinémia

Vzostup transamináz a hyperbilirubinémia (stupeň 3-4) boli hlásené hlavne u pacientov s abnormálnymi východiskovými hodnotami. Takmer všetci jedinci s abnormálnymi hodnotami funkčných testov pečene boli súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B alebo C.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: Exantém
Menej časté: Angioedém
Zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm

Exantémy boli zvyčajne mierne až stredne ťažké, erytematózne alebo makulopapulózne kožné erupcie s pruritom alebo bez neho, objavujúce sa počas druhého týždňa liečby a ustupujúce spontánne v priebehu dvoch týždňov bez prerušenia liečby amprenavirom. Vyššia incidencia exantému bola hlásená u pacientov liečených amprenavirom v kombinácii s efavirenzom. Ťažké alebo život ohrožujúce kožné reakcie sa vyskytovali aj u pacientov liečených amprenavirom (pozri časť 4.4).

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Pri podávaní inhibítorov proteázy, obzvlášť v kombinácii s nukleozidovými analógmi, bol hlásený vzostup CPK, myalgia, myozitída a zriedkavo rabdomyolýza.

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: Únava

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase zahájenia kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Obmedzené skúsenosti s perorálnym roztokom Agenerase naznačujú podobný profil bezpečnosti ako je u kapsúl.

U pacientov po predchádzajúcej liečbe PI užívajúcich kapsuly Agenerase 600 mg dvakrát denne a nízku dávku ritonaviru, 100 mg dvakrát denne, bola povaha a frekvencia nežiaducich udalostí (stupeň 2-4) a laboratórne abnormality stupňa 3/4 podobné nežiaducim udalostiam pozorovaným pri užívaní samostatného Agenerase, s výnimkou vzostupu hladín triglyceridov a vzostupu hladín CPK, ktoré boli veľmi časté u pacientov užívajúcich Agenerase a nízku dávku ritonaviru.

4.9 Predávkovanie

O predávkovaní Agenerase existujú len obmedzené údaje. Pri predávkovaní má byť pacient monitorovaný so zameraním sa na prejavy toxicity (pozri časť 4.8) a v prípade potreby mu má byť poskytnutá štandardná podporná liečba. Perorálny roztok Agenerase obsahuje veľké množstvo propylénglykolu (pozri časť 4.4). V prípade predávkovania sa odporúča monitorovanie acidobázickej rovnováhy a liečba acidobázických abnormalít. Propylénglykol sa môže odstrániť hemodialýzou. Pretože amprenavir sa vo veľkej miere viaže na proteíny, nie je pravdepodobné, že by pre zníženie hladiny amprenaviru v krvi bola prospešná dialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitor proteázy. ATC kód: J05A E05.

Mechanizmus účinku

Amprenavir je kompetitívnym inhibítorom HIV-1 proteázy. Amprenavir sa viaže na aktívne miesto HIV-1 proteázy a tým zabraňuje spracovaniu vírusových polypeptidových prekursorov Gag a Gag-Pol, čo vedie k tvorbe nezrelých neinfekčných vírusových častíc. Antivírusová aktivita pozorovaná u fosamprenaviru *in vitro* je dôsledkom prítomnosti stopových množstiev amprenaviru.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Antivírusová aktivita amprenaviru voči HIV-1 IIIB *in vitro* bola vyhodnotená v akútnych aj chronicky infikovaných lymfoblastových bunkových líniiach (MT-4, CEM-CCR5, H9) a v periférnych krvných lymfocytoch. 50% inhibičná koncentrácia (IC₅₀) amprenaviru bola v rozsahu od 0,012 do 0,08 µM v akútne infikovaných bunkách a 0,41 µM v chronicky infikovaných bunkách (1 µM = 0,50 µg/ml). Vzťah medzi *in vitro* anti-HIV-1 aktivitou amprenaviru a inhibíciou replikácie HIV-1 u ľudí nebol stanovený.

Rezistencia

In vitro

Počas experimentov sériového pasážovania *in vitro* boli vyselektované izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou na amprenavir. Znížená citlivosť na amprenavir bola spojená s vírusom, u ktorého sa vytvorili mutácie I50V alebo I84V alebo V32I+I47V alebo I54M.

In vivo

a) Pacienti bez predchádzajúcej ART alebo bez predchádzajúcej liečby PI

(Poznámka: Agenerase nie je schválený na liečbu pacientov bez predchádzajúcej ART alebo bez predchádzajúcej liečby PI.)

V programoch vývoja amprenaviru/fosamprenaviru sa hodnotili rôzne režimy so súbežným podávaním ritonaviru alebo bez neho. Analýza vzoriek hodnotiaca virologické zlyhanie pri všetkých týchto režimoch určila štyri hlavné cesty vzniku rezistencie: V32I+I47V, I50V, I54L/M a I84V. Ďalšie pozorované mutácie, ktoré môžu prispievať k rezistencii boli: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V a I93L.

Keď boli pacienti bez predchádzajúcej antiretrovírusovej terapie (ART) liečení súčasne schválenými dávkami fosamprenaviru/ritonaviru, a to v rámci iných režimov s PI posilnenými ritonavírom, popísané mutácie boli pozorované ojedinele. U šesťnástich zo 434 pacientov bez predchádzajúcej ART, ktorí užívali fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dvakrát denne v štúdií ESS100732, došlo k virologickému zlyhaniu do 48. týždňa a u 14 izolátov bol určený genotyp. Tri zo 14 izolátov mali mutácie v proteáze spojené s rezistenciou. Jedna mutácia spojená s rezistenciou bola pozorovaná u každého z týchto 3 izolátov: K20K/R, I54I/L a I93I/L.

Genotypová analýza izolátov od 13 zo 14 pediatrických pacientov s virologickým zlyhaním z 59 zúčastnených pacientov bez predchádzajúcej liečby PI preukázala schémy rezistencie podobné ako schémy rezistencie pozorované u dospelých.

b) Pacienti po predchádzajúcej liečbe PI

Amprenavir

V štúdiách u pacientov po predchádzajúcej liečbe PI, PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg dvakrát denne, v podštúdii A u 80 pacientov a v podštúdii B u 37 pacientov), vznikli u pacientov s virologickým zlyhaním nasledujúce mutácie: 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 a I93L/M.

Fosamprenavir

V štúdiách u pacientov po predchádzajúcej liečbe PI, APV30003 a v jej predĺžení, APV30005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg dvakrát denne: n=107), vznikli u pacientov, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu počas 96 týždňov, nasledujúce mutácie: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V a L90M.

V pediatrických štúdiách APV20003 a APV29005 boli 67 pacienti po predchádzajúcej liečbe PI liečení fosamprenavirom / ritonavírom a z 22 virologických zlyhaní s určeným genotypom izolátov sa u deviatich pacientov zistili mutácie v proteáze, ktoré vznikli počas liečby. Profily mutácií boli podobné ako profily mutácií popísané u dospelých po predchádzajúcej liečbe PI liečených fosamprenavirom / ritonavírom.

Analýzy založené na testovaní genotypovej rezistencie.

Na odhadnutie aktivity amprenavíru / ritonavíru alebo fosamprenavíru / ritonavíru u jedincov s izolátmi rezistentnými na PI sa môžu použiť interpretačné systémy pre genotypovú rezistenciu. Súčasný (júl 2006) ANRS AC-11 algoritmus pre fosamprenavir / ritonavir definuje rezistenciu ako prítomnosť mutácií V32I+I47A/V, alebo I50V, alebo aspoň štyroch mutácií spomedzi: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V a L90M, spolu so zvýšenou fenotypovou rezistenciou na fosamprenavir s ritonavírom ako aj so zníženou pravdepodobnosťou virologickej odpovede (rezistencia). Závěry o významnosti konkrétnych mutácií alebo schém mutácií sa menia pri získaní ďalších údajov a pri analýze výsledkov testu na rezistenciu sa odporúča vždy preštudovať aktuálne interpretačné systémy.

Analýzy založené na testovaní fenotypovej rezistencie.

Na odhadnutie aktivity amprenavíru / ritonavíru alebo fosamprenavíru / ritonavíru u pacientov s izolátmi rezistentnými na PI sa môžu použiť klinicky overené interpretačné systémy pre fenotypovú rezistenciu v súvislosti s údajmi o genotypovej rezistencii. Diagnostické spoločnosti testujúce rezistenciu vyvinuli hraničné hodnoty fenotypovej rezistencie na FPV/RTV, ktoré sa môžu použiť na interpretáciu výsledkov testov rezistencie

Skrížená rezistencia

Počas experimentov sériového pasážovania *in vitro* boli vyselektované izoláty HIV-1 so zníženou citlivosťou na amprenavir. Znížená citlivosť na amprenavir bola spojená s vírusom, u ktorého sa vytvorili mutácie I50V alebo I84V alebo V32I+I47V alebo I54M. Každá z týchto štyroch schém genetických zmien spojených so zníženou citlivosťou na amprenavir vedie k čiastočnej skríženej rezistencii na ritonavir, zatiaľ čo citlivosť na indinavir, nelfinavir a saquinavir obvykle zostáva zachovaná. V súčasnosti nie sú k dispozícii údaje o skríženej rezistencii medzi amprenavirom a inými inhibítormi proteázy týkajúce sa všetkých 4 ciest vzniku rezistencie na fosamprenavir, a to buď samostatnej alebo v kombinácii s inými mutáciami. Na základe údajov získaných u dvadsiatichpiatich pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby, u ktorých zlyhala liečba režimom obsahujúcim fosamprenavir (pri zaradení do štúdie jeden z týchto pacientov vykazoval rezistenciu na lopinavir a sachinavir a ďalší pacient vykazoval rezistenciu na tipranavir), cesty vzniku rezistencie spojené s amprenavirom vedú k obmedzenej skríženej rezistencii na atazanavir/ritonavir (tri z 25 izolátov), darunavir/ritonavir (štyri z 25 izolátov), indinavir/ritonavir (jeden z 25 izolátov), lopinavir/ritonavir (tri z 24 izolátov), sachinavir (tri z 24 izolátov) a tipranavir/ritonavir (štyri z 24

izolátov). Amprenavir si naopak zachováva aktivitu voči niektorým izolátom s rezistenciou na iné inhibitory proteázy a táto zachovaná aktivita závisí od počtu a typu mutácií spôsobujúcich rezistenciu na proteázu prítomných v izolátoch.

Čím dlhšie sa v liečbe režimom obsahujúcim zlyhávajúci PI pokračuje, tým viac stúpa počet kľúčových mutácií spôsobujúcich rezistenciu na PI. Z tohto dôvodu sa odporúča včasné ukončenie podávania zlyhávajúceho liečiva, aby sa zabránilo kumulácii viacpočetných mutácií, ktoré by mohli byť škodlivé pre následný záchranný režim.

Výskyt skríženej rezistencie medzi amprenavirom a inhibítormi reverznej transkriptázy je nepravdepodobný vzhľadom na odlišnosť cieľových enzýmov.

Agenerase sa neodporúča v monoterapii, pretože by došlo k rýchlemu vzniku rezistentného vírusu.

Klinické skúsenosti:

Dospelí po predchádzajúcej liečbe PI, kapsuly posilneného Agenerase

Dôkazy o účinnosti Agenerase v kombinácii s ritonavirom 100 mg dvakrát denne vychádzajú zo štúdie PRO30017, randomizovanej, otvorenej štúdie, v ktorej dospelí po predchádzajúcej liečbe PI s virologickým zlyhaním (vírusová záťaž ≥ 1000 kópií/ml) dostávali buď Agenerase (600 mg dvakrát denne) v kombinácii s ritonavirom (100 mg dvakrát denne) a nukleozidové analógy (NRTI), alebo PIs v štandardnom režime starostlivosti (standard of care, SOC), najmä posilnené nízkymi dávkami RTV.

Do podštúdie A štúdie PRO30017 bolo zahrnutých stošesťdesiattri (163) pacientov s vírusom citlivým na Agenerase, s aspoň jedným ďalším PI a s aspoň jedným NRTI. Primárna analýza hodnotila neinferioritu APV/r oproti skupine SOC PI s ohľadom na časovo váženú priemernú zmenu od východiskovej hodnoty vírusovej záťaže v plazme (HIV-1 RNA) (AAUCMB) v 16. týždni s použitím marginálnej hodnoty neinferiority 0,4 log₁₀ kópií/ml.

Výsledky v 16. týždni

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinavir / RTV (29%) Lopinavir / RTV (36%) Saquinavir / RTV(20%)	Rozdiel liečby
<i>Východiskové charakteristiky</i>			
Stredná hodnota HIV-1 RNA (log ₁₀ kópií/ml) (rozmedzie)	4,11 (2,51-5,97)	4,10 (2,34-6,07)	
Stredný počet CD4 (bunky/ml) (rozmedzie)	265 (8-837)	322 (36-955)	
Predchádzajúci počet užívaných PIs [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Stredný počet primárnych PI-mutácií ¹	1,0 (rozmedzie 0-2)	1,0 (rozmedzie 0-2)	
Predchádzajúci počet užívaných NRTIs [n (%)]			
≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Výsledky</i> ^a			
Priemerná plazmatická HIV-1 RNA AAUCMB (log ₁₀ kópií/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250; 0,335) ^c
Hodnota HIV-1 RNA pod 400 kópií/ml (%)	66	70	6 (-21; 9) ^c

^a (Exponovaná) populácia všetkých randomizovaných pacientov ("Intent To Treat"): Pozorovaná analýza

^b Priemerný stratifikovaný rozdiel

^c 95% interval spoľahlivosti

¹ Primárne mutácie boli definované podľa IAS USA v čase pôvodnej analýzy, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Deti po predchádzajúcej intenzívnej liečbe, neposilnený Agenerase

Dôkazy o účinnosti neposilneného Agenerase vychádzajú z dvoch nekontrolovaných klinických štúdií zahŕňajúcich 288 HIV-infikovaných detí vo veku 2 až 18 rokov, z ktorých 152 bolo predtým liečených PI. Štúdie hodnotili perorálny roztok a kapsuly Agenerase v dávkach 15 mg/kg trikrát denne, 20 mg/kg trikrát denne, 20 mg/kg dvakrát denne a 22,5 mg/kg dvakrát denne, aj keď väčšina užívala 20 mg/kg dvakrát denne. Deti vo veku najmenej 13 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 50 kg užívali 1200 mg Agenerase dvakrát denne. Súčasná nízka dávka ritonaviru nebola podávaná a väčšina jedincov predtým liečených PI bola predtým vystavená najmenej jednému (78%) alebo dvom (42%) NRTIs súčasne podávaným s Agenerase. V 48. týždni malo približne 25% zo zaradených detí hodnotu plazmatickej HIV-1 RNA < 10 000 kópií/ml a 9% < 400 kópií/ml s priemernou zmenou od východiskového počtu CD4+ buniek v hodnote 26 buniek/mm³ (n=74).

Na základe týchto údajov sa má pri optimalizovaní liečby detí predtým liečených PI pozorne zvážiť očakávaný prínos neposilneného Agenerase.

Nie sú k dispozícii údaje o účinnosti neposilneného Agenerase u detí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia: Amprenavir sa po perorálnom podaní rýchlo a dobre vstrebáva. Absolútna biologická dostupnosť nie je známa, pretože neexistuje vnútrožilová lieková forma, ktorá by bola prijateľná pre použitie u človeka. Približne 90% perorálne podanej dávky rádioaktívne označeného amprenaviru bolo vylúčené do moču a stolice, predovšetkým vo forme metabolitov amprenaviru. Priemerný čas (t_{max}) do dosiahnutia maximálnych sérových koncentrácií amprenaviru po perorálnom podaní je u liekovej formy kapsúl 1-2 hodiny a u liekovej formy perorálneho roztoku 0,5-1 hodina. Druhý vrchol bol pozorovaný po 10 až 12 hodinách a môže predstavovať buď oneskorenú absorpciou, alebo enterohepatálnu recirkuláciu.

Pri terapeutickom dávkovaní (1200 mg dvakrát denne) je priemerná maximálna koncentrácia v ustálenom stave ($C_{max,ss}$) u kapsúl amprenaviru 5,36 µg/ml (0,92-9,81) a minimálna koncentrácia v ustálenom stave ($C_{min,ss}$) je 0,28 µg/ml (0,12-0,51). Priemerná hodnota AUC v dávkovacom intervale 12 hodín je 18,46 µg.h/ml (3,02-32,95). Dokázalo sa, že kapsuly s obsahom 50 mg a 150 mg amprenaviru sú bioekvivalentné. Biologická dostupnosť amprenaviru z perorálneho roztoku je pri rovnakých dávkach nižšia ako z kapsúl, s hodnotou AUC nižšou asi o 14% a hodnotou C_{max} nižšou asi o 19% (pozri časť 4.2).

Hoci podanie amprenaviru s jedlom má za následok 25% zníženie v AUC, neovplyvnilo koncentráciu amprenaviru 12 hodín po podaní (C_{12}). I keď jedlo ovplyvňuje rozsah a rýchlosť absorpcie, minimálna koncentrácia v ustálenom stave ($C_{min,ss}$) nebola jedlom ovplyvnená.

Distribúcia : Zdanlivý distribučný objem je približne 430 litrov (6 l/kg pri predpokladanej telesnej hmotnosti 70 kg), čo svedčí o veľkom distribučnom objeme s voľnou penetráciou amprenaviru zo systémovej cirkulácie do tkanív. Koncentrácia amprenaviru v mozgovomiechovom moku je v porovnaní s plazmatickou koncentráciou menšia ako 1%.

Väzba amprenaviru na proteíny je v štúdiách *in vitro* približne 90%. Amprenavir sa primárne viaže na kyslý alfa-1-glykoproteín (AAG), ale aj na albumín. Ukázalo sa, že počas antiretrovírusovej liečby klesajú koncentrácie AAG. Táto zmena spôsobuje zníženie celkovej koncentrácie liečiva v plazme, množstvo voľného na proteíny neviazaného amprenaviru, ktorý predstavuje vlastný účinný podiel liečiva, sa však pravdepodobne nezmení. Zatiaľ čo absolútne koncentrácie voľného liečiva zostávajú konštantné, percento voľného liečiva z jeho celkovej koncentrácie v plazme bude kolísať, a to úmerne k tomu, ako v priebehu dávkovacieho intervalu celková koncentrácia v ustálenom stave postupne prechádza z $C_{max,ss}$ až k $C_{min,ss}$. Toto bude viesť ku kolísaniu zdanlivého distribučného objemu celkového množstva liečiva, ale distribučný objem voľného podielu liečiva sa nezmení.

U liečiv primárne viazaných na AAG nie sú zvyčajne pozorované klinicky významné interakcie spočívajúce vo vytesňovaní z väzby na proteíny, a preto je tento typ interakcií u amprenaviru vysoko nepravdepodobný.

Metabolizmus: Amprenavir sa metabolizuje predovšetkým v pečeni. Obličkami sa v nezmenenej forme vylučuje menej ako 3% podanej dávky. Hlavná cesta metabolizácie vedie cez enzým CYP3A4 cytochrómu P450. Amprenavir je substrátom a inhibítorom CYP3A4, preto liečivá, ktoré sú induktormi, inhibítormi alebo substrátmi CYP3A4, sa v prípade súčasného podávania s Agenerase musia používať s opatnosťou (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

Eliminácia: Plazmatický polčas eliminácie amprenaviru je v rozsahu od 7,1 do 10,6 hodín. Po opakovanom perorálnom podávaní amprenaviru (1200 mg dvakrát denne) nedochádza k významnej kumulácii liečiva. Hlavnou cestou vylučovania amprenaviru je hepatálny metabolizmus a v nezmenenej forme sa močom vylúči menej ako 3% podanej dávky. Vo forme metabolitov a v metabolicky nezmenenej forme je možné dokázať približne 14% podanej dávky amprenaviru v moči a asi 75% v stolici.

Zvláštne skupiny pacientov:

Pediatrickí pacienti: Farmakokinetika amprenaviru u detí (vo veku 4 rokov a starších) je podobná ako u dospelých. Dávka amprenaviru 20 mg/kg dvakrát denne a 15 mg/kg trikrát denne podávaná v liekovej forme kapsúl Agenerase viedla k podobnej dennej expozícii amprenaviru, akej sú vystavení dospelí pri dávkovaní 1200 mg dvakrát denne. Biologická dostupnosť amprenaviru z perorálneho roztoku je o 14% nižšia ako z kapsúl, preto sa kapsuly Agenerase a perorálny roztok nedajú vzájomne zamieňať v pomere miligram ku miligramu.

Starší pacienti: Farmakokinetika amprenaviru u pacientov starších ako 65 rokov nebola skúmaná.

Porucha funkcie obličiek: Pacienti s poruchou funkcie obličiek neboli špecificky skúmaní. V nezmenenej forme sa močom vylúči menej ako 3% terapeutickú dávku amprenaviru. Vplyv poruchy funkcie obličiek na elimináciu amprenaviru preto musí byť minimálny a nie je potrebné upravovať počiatočnú dávku.

Porucha funkcie pečene: Farmakokinetika amprenaviru je u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene významne zmenená. Hodnota AUC sa u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene zvýšila takmer trojnásobne a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene štvornásobne. Klírens sa znížil podobným spôsobom ako AUC. Perorálny roztok Agenerase sa nemá používať u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo zlyhaním pečene (pozri časť 4.3).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V dlhodobých štúdiách karcinogenity s amprenavirom u myší a potkanov, boli u samcov zistené benígne hepatocelulárne adenómy pri podávaní v expozičných hladinách zodpovedajúcich 2-násobku (myši) alebo 3,8-násobku (potkany) expozičných hladín, ktoré sa u človeka dosiahnu po podávaní samostatného amprenaviru 1200 mg dvakrát denne. U samcov myší boli zmenené hepatocelulárne ložiská pozorované pri dávkach, ktoré boli najmenej 2-násobkom expozície dosiahnutej pri podávaní terapeutickú dávku u človeka.

Vyšší výskyt hepatocelulárneho karcinómu bol pozorovaný vo všetkých skupinách samcov myší liečených amprenavirom. Toto zvýšenie sa však podľa príslušných testov štatisticky významne nelíšilo od kontrolnej skupiny samcov myší. Mechanizmus hepatocelulárnych adenómov a karcinómov zistený v týchto štúdiách nebol objasnený a význam pozorovaných účinkov u človeka nie je jasný. Existuje však málo dôkazov z údajov o expozícii u človeka získaných z klinických štúdií i z používania na trhu, ktoré by svedčili o tom, že tieto zistenia sú klinicky významné.

V súbore testov *in vitro* a *in vivo*, zahŕňajúcich test reverzibility bakteriálnej mutácie (Amesov test), test lymfomových buniek myší, mikronukleárny test na potkanoch a test chromozómových aberácií v ľudských lymfocytoch, amprenavir nevykázal mutagénne ani genotoxické pôsobenie.

V toxikologických štúdiách u dospelých zvierat boli klinicky relevantné nálezy väčšinou obmedzené na hepatálne a gastrointestinálne poruchy. Prejavy hepatotoxicity pozostávali zo zvýšených hladín pečeňových enzýmov, zo zvýšenia hmotnosti pečene a mikroskopických nálezov, vrátane známk nekrózy hepatocytov. Takáto hepatotoxicita môže byť v klinickej praxi monitorovaná a detegovaná stanovovaním aktivity AST, ALT a alkalického fosfatázy. U pacientov liečených v klinických štúdiách však významné známky hepatotoxicity neboli pozorované, a to ani počas podávania Agenerase, ani po jeho vysadení.

Amprenavir neovplyvňoval fertilitu.

V štúdiách na zvieratách nebola dokázaná lokálna toxicita ani senzibilizujúci potenciál, boli však zistené mierne dráždivé účinky na oka králikov.

Výsledkom štúdií toxicity u mláďat liečených od štvrtého dňa života bola vysoká mortalita kontrolných zvierat, ako aj zvierat užívajúcich amprenavir. Výsledky naznačujú, že mláďatá nemajú

dostatočne vyvinuté metabolické dráhy, umožňujúce im vylučovať amprenavir alebo niektoré kritické zložky prípravku (napr. propylénglykol, PEG 400). Nie je však možné vylúčiť ani možnosť anafylaktickej reakcie spojenej s PEG 400. Účinnosť a bezpečnosť amprenaviru u detí mladších ako 4 roky nebola ešte v klinických štúdiách dokázaná.

U gravidných myši, králikov a potkanov neboli hlásené vážne účinky na embryofetálny vývoj. Pri systémových expozíciách významne nižších (králiky) alebo nevýznamne vyšších (potkany) ako sa očakávali pri terapeutickom dávkovaní u človeka, však boli pozorované početné malé zmeny, ktoré zahŕňali elongáciu týmusu a malé zmeny skeletu svedčiace o oneskorenom vývoji. U králikov a potkanov bol pozorovaný nárast hmotnosti placenty závislý od dávky, čo naznačuje možné účinky na funkciu placenty. Ženám vo fertilnom veku užívajúcim Agenerase sa preto odporúča používanie efektívnej antikoncepcie (napr. bariérové metódy).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Propylénglykol,
makrogol 400 (PEG 400),
D-alfa-tokoferolmakrogol-1000-hydrogénsukcinát,
draselná soľ acesulfamu,
sodná soľ sacharínu,
chlorid sodný,
umelá hroznová príchuť žuvačky,
prírodná mäťová príchuť,
mentol,
kyselina citrónová bezvodá,
dihydrát natriumcitrátu,
čistená voda.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Perorálny roztok znehodnoťte po uplynutí 15 dní od prvého otvorenia.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biele fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) obsahujúce 240 ml perorálneho roztoku. Súčasťou balenia je 20 ml odmerný pohár.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/148/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. október 2000
Dátum posledného predĺženia: 17. november 2005

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY REGISTRÁCIE**

**A. DRŽITEĽ POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÝ ZA
UVOĽNENIE ŠARŽE**

Mäkké kapsuly

- Glaxo Operations UK Limited, vystupujúca pod obchodným názvom ako Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Veľká Británia
Povolenie na výrobu vydal dňa 30. júna 1995 Medicine Control Agency, Market Towers,
1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, Veľká Británia.

Perorálny roztok

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

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať meno a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže

B. PODMIENKY REGISTRÁCIE

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, KTORÉ SA VZŤAHUJÚ NA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzovaním predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

- **PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU**

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA FLEAŠI**

1. NÁZOV LIEKU

Agenerase 50 mg mäkké kapsuly
Amprenavir

2. LIEČIVÁ

Každá kapsula obsahuje 50 mg amprenaviru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento liek obsahuje glycerol, sorbitol E420 a propylénglykol
Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľov

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

480 mäkkých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/148/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA FLEAŠI**

1. NÁZOV LIEKU

Agenerase 150 mg mäkké kapsuly
Amprenavir

2. LIEČIVÁ

Každá kapsula obsahuje 150 mg amprenaviru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento liek obsahuje glycerol, sorbitol E420 a propylénglykol
Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľov

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

240 mäkkých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/148/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Agenerase 150 mg mäkké kapsuly
Amprenavir

2. LIEČIVÁ

Každá kapsula obsahuje 150 mg amprenaviru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento liek obsahuje glycerol, sorbitol E420 a propylénglykol
Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľov

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Obsah balenia: Dve fľaše obsahujúce 240 mäkkých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/148/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ SKLADAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Agenerase 15 mg/ml perorálny roztok
Amprenavir

2. LIEČIVÁ

15 mg/ml amprenaviru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento liek obsahuje propylénglykol, draslík a sodík
Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľov

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Obsah fľaše: 240 ml perorálny roztok obsahujúci 15 mg/ml amprenaviru
Súčasťou balenia je 20 ml odmerný pohár.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Perorálny roztok znehodnoťte po uplynutí 15 dní od prvého otvorenia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/148/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK

1. NÁZOV LIEKU

Agenerase 15 mg/ml perorálny roztok
Amprenavir

2. LIEČIVÁ

15 mg/ml amprenaviru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tento liek obsahuje propylénglykol, draslík a sodík
Ďalšie informácie pozrite v písomnej informácii pre používateľov

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Obsah fľaše: 240 ml perorálny roztok obsahujúci 15 mg/ml amprenaviru
Súčasťou balenia je 20 ml odmerný pohár.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Perorálny roztok znehodnoťte po uplynutí 15 dní od prvého otvorenia.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/00/148/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
Agenerase 50 mg mäkké kapsuly
Amprenavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Agenerase a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Agenerase
3. Ako užívať Agenerase
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Agenerase
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE AGENERASE A NA ČO SA POUŽÍVA

Agenerase patrí do skupiny protívirusových liekov nazývaných inhibítory proteázy. Tieto lieky sa používajú na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

Agenerase sa používa na liečbu dospelých a detí starších ako 4 roky infikovaných vírusom HIV-1, ktorí už boli liečení inhibítorom proteázy. Agenerase sa predpisuje na používanie v kombinácii s inými antiretrovirusovými liekmi. Váš lekár Vám spravidla dá pokyn, aby ste kapsuly Agenerase užívali s nízkymi dávkami ritonaviru, aby posilnil účinnosť Agenerase. Voľba Agenerase sa bude zakladať na testovaní odolnosti, ktoré mohol Váš lekár vykonať a na posúdení Vašej predchádzajúcej liečby.

Prínos amprenaviru posilneného ritonavírom sa nedokázal u pacientov bez predchádzajúcej liečby PI.

2. SKÔR AKO UŽIJETE AGENERASE

Neužívajte Agenerase

- keď ste alergický (precitlivенý) na amprenavir alebo na niektorú z ďalších zložiek Agenerase.
- keď máte ťažké ochorenie pečene (pozri „Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Agenerase“)
- keď v súčasnosti užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:
 - astemizol alebo terfenadín (bežne používané na liečbu príznakov alergie – tieto lieky môžu byť dostupné bez lekárskeho predpisu)
 - pimoqid (používaný na liečbu schizofrénie)
 - cisaprid (používaný na zmiernenie niektorých žalúdočných problémov)
 - deriváty ergotu (používané na liečbu bolesti hlavy)
 - rifampicín (používaný na liečbu tuberkulózy)
 - amiodaron, chinidín (používané na liečbu abnormálneho srdcového tepu)
 - flekainid a propafenon (lieky na srdce)
 - triazolam a perorálny (užívaný ústami) midazolam (používané na zlepšenie spánku a / alebo na zmiernenie úzkosti)
 - bepridil (používaný na liečbu vysokého krvného tlaku).

- keď v súčasnosti užívate akékoľvek prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), pretože Agenerase by mohol prestať správne účinkovať (pozri „Užívanie/používanie iných liekov“).

Informujte vášho lekára, ak máte niektorý z týchto vymenovaných stavov, alebo ak užívate nejaký z vyššie uvedených liekov.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Agenerase

Bude potrebné, aby ste Agenerase užívali každý deň. Tento liek Vám pomáha kontrolovať Váš stav, ale nelieči infekciu HIV. Naďalej sa u Vás môžu rozvinúť ďalšie infekcie alebo ochorenia spojené s HIV ochorením. Preto musíte byť v pravidelnom kontakte s Vaším lekárom. Neprestávajte s užívaním lieku, pokiaľ sa najprv neporadíte s lekárom.

Ak Vám lekár odporučil, aby ste užívali kapsuly Agenerase spolu s nízkymi dávkami ritonaviru, používanými na zvýšenie účinku Agenerase, potom sa, prosím, uistite, že ste si pred začatím liečby starostlivo prečítali písomnú informáciu pre používateľov pre ritonavir.

V súčasnosti neexistujú dostatočné informácie k tomu, aby bolo možné odporúčať používanie Agenerase u detí mladších ako štyri roky. Tiež neexistujú dostatočné informácie k tomu, aby bolo možné odporúčať používanie kapsúl Agenerase posilnených ritonavírom u detí vo veku od 4 do 12 rokov alebo u akýchkoľvek pacientov, ktorí vážia menej ako päťdesiat kilogramov.

Agenerase sa môže vzájomne ovplyvňovať s ďalšími liekmi, ktoré užívate, preto je dôležité, aby ste si pred užitím tohto lieku prečítali odstavec „Užívanie/používanie iných liekov“.

Vášho lekára musíte informovať o akomkoľvek zdravotnom stave, ktorý máte, alebo ktorý ste mali.

- Porozprávajte sa, prosím, so svojim lekárom, ak máte v chorobopise ochorenie pečene. U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C a liečených antiretrovírusovými liekmi existuje zvýšené riziko ťažkých a potenciálne smrteľných nežiaducich účinkov týkajúcich sa pečene a môžu byť u nich potrebné krvné testy na sledovanie funkcie pečene.
- Použitie Agenerase spolu s ritonavírom nebolo skúmané u pacientov s ochorením pečene.
- Ak je Vaše ochorenie pečene ťažké, nesmiete používať túto kombináciu.
- Kapsuly Agenerase (bez posilňujúceho účinku ritonaviru) boli skúmané u pacientov s poruchou funkcie pečene. Ak trpíte ochorením pečene a Váš lekár rozhodne o použití neposilnených kapsúl Agenerase (to znamená bez ritonaviru), možno bude potrebné dávku Agenerase upraviť.
- U pacientov s hemofiliou boli počas užívania inhibítorov proteázy hlásené prípady zvýšeného krvácania. Dôvod tohto javu nie je známy. Možno bude potrebné, aby ste na kontrolu krvácania užívali doplnkové množstvo faktoru VIII.
- U pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou terapiou, sa môže vyskytnúť prerozdelenie, nahromadenie alebo strata tuku v tele. Ak spozorujete zmeny v telesnom tuku, obráťte sa na svojho lekára.
- U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a oportúnnou infekciou v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť známky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, prosím informujte o tom okamžite svojho lekára.
- Ak máte iné zdravotné problémy, poraďte sa so svojim lekárom.

Problémy s kosťami

U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protívírusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej protívírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

Nedokázalo sa, že liečba Agenerase znižuje riziko prenosu infekcie HIV na iné osoby pohlavným stykom alebo krvou. Naďalej musíte dbať o dostatočnú bezpečnosť, aby ste prenosu zabránili.

Užívanie/používanie iných liekov

Skôr ako začnete užívať Agenerase, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to **veľmi dôležité**, pretože užívanie niektorých druhov liekov v rovnakom čase ako užívanie Agenerase môže zosilniť alebo zoslabiť ich účinok, čo môže v niektorých prípadoch viesť k závažným zdravotným stavom.

Existujú niektoré lieky, ktoré **nesmiete** užívať s Agenerase (ďalšie informácie, prosím, pozri „Neužívajte Agenerase“).

Agenerase sa môže vzájomne ovplyvňovať s niektorými ďalšími liekmi. Nasledujúce lieky sa majú používať s Agenerase len na základe lekárskeho odporúčania: anestetiká (napr. lidokaín), antibiotiká (napr. rifabutin, klaritromycín, dapson a erytromycín), fungicídy (napr. ketokonazol, itrakonazol), antimalariká (napr. halofantrín), antikonvulzívne lieky (napr. karbamazepín, fenytoín a fenobarbital), blokátory kalciových kanálov (napr. amlodipín, diltiazem, felodipín, isradipín, nifedipín, nimodipín, nisoldipín a verapamil), lieky znižujúce cholesterol (napr. atorvastatín, lovastatín a simvastatín), lieky na terapiu erektilnej dysfunkcie (napr. sildenafil a vardenafil), nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy (napr. delavirdín, efavirenz a nevirapín), opiáty (napr. metadón), hormóny ako estrogény a progestagény (napr. hormonálna antikoncepcia ako sú „antikoncepčné tablety“), niektoré glukokortikoidy (napr. flutikazón propionát a budezonid), tricyklické antidepresíva (napr. desipramín a nortriptylín), sedatíva (napr. midazolam podávaný injekčne), paroxetín a ďalšie (napr. klopazín a loratadín).

Ak užívate niektoré lieky, ktoré môžu spôsobovať vážne vedľajšie účinky, ako sú karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, lidokaín, cyklosporín, takrolimus, rapamycín, tricyklické antidepresíva a warfarín, v rovnakom čase ako užívate Agenerase, Váš lekár môže vykonať ďalšie krvné testy, aby minimalizoval akékoľvek možné problémy súvisiace s bezpečnosťou lieku.

Ak užívate antikoncepčné tablety, odporúča sa, aby ste používali iný alternatívny spôsob antikoncepcie (napr. kondóm) na zabránenie gravidity počas užívania Agenerase. Výsledkom súčasného použitia Agenerase a antikoncepčnej tablety môže byť znížený terapeutický účinok Agenerase.

Užívanie Agenerase s jedlom a nápojmi

Kapsuly Agenerase sa majú prehltnúť vcelku a zapiť vodou alebo iným nápojom. Môžu sa užívať s jedlom alebo nalačno.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste gravidná, alebo ak graviditu plánujete v krátkom čase, musíte o tom informovať Vášho lekára. Bezpečné užívanie Agenerase počas gravidity nebolo dokázané. Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Počas užívania Agenerase sa dojčenie neodporúča. Odporúča sa, aby kvôli zabráneniu prenosu vírusu na dieťa HIV infikované matky nedojčili.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Agenerase na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak u vás Agenerase spôsobuje závrat, nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách kapsúl Agenerase

Tieto kapsuly obsahujú glycerol, ktorý vo vysokých dávkach môže spôsobiť nežiaduce účinky. Glycerol môže spôsobiť bolesť hlavy, žalúdočnú nevoľnosť a hnačku.

Tieto kapsuly obsahujú aj sorbitol. Ak Vám lekár povedal, že máte intoleranciu na niektoré cukry, obráťte sa na svojho lekára skôr, ako užijete tento liek.

Vzhľadom k tomu, že Agenerase obsahuje vitamín E, nesmiete užívať ďalšie prípravky s obsahom tohto vitamínu.

3. AKO UŽÍVAŤ AGENERASE

Vždy užívajte Agenerase presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak potrebujete užívať antacidum kvôli tráviacim ťažkostiam, alebo ak užívate liek obsahujúci antacidum (napr. didanozín), odporúča sa užívať ho s hodinovým odstupom pred alebo po užití Agenerase, pretože inak môže byť účinok Agenerase znížený.

- Kapsuly Agenerase prehltajte vcelku a zapite ich vodou alebo iným nápojom. Môžu sa užívať s jedlom alebo nalačno.
- *Dospelí a deti (vo veku 12 rokov a staršie) (s hmotnosťou vyššou ako 50 kg):* zvyčajná dávka kapsúl Agenerase je 600 mg dvakrát denne s ritonavírom 100 mg dvakrát denne, v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi. Ak Váš lekár rozhodne, že je pre Vás užívanie ritonavíru nevhodné, bude potrebné, aby ste užívali zvýšené dávky Agenerase (1200 mg dvakrát denne).
- *Deti (od 4 do 12 rokov) a pacienti s hmotnosťou nižšou ako 50 kg:* lekár vypočíta Vašu dávku podľa Vašej telesnej hmotnosti. Zvyčajná dávka kapsúl Agenerase je 20 mg na každý kg telesnej hmotnosti, dvakrát denne. Nesmiete užiť viac ako 2400 mg denne. V niektorých prípadoch môže lekár upraviť dávku Agenerase, ak sú s Agenerase súčasne podávané ďalšie lieky.

Na dosiahnutie úplného prínosu z liečby Agenerase je veľmi dôležité, aby ste užívali **celú** dennú dávku predpísanú lekárom.

Pre deti a dospelých, ktorí nie sú schopní prehĺtať kapsuly, je k dispozícii perorálny roztok Agenerase.

Ak užijete viac Agenerase ako máte

Ak ste užili väčšiu dávku Agenerase, ako Vám bola predpísaná, musíte okamžite kontaktovať Vášho lekára alebo lekárnika, ktorý Vám poskytne ďalšiu pomoc.

Ak zabudnete užiť Agenerase

Ak zabudnete užiť dávku Agenerase, užite ju hneď, ako ste si na to spomenuli, a potom pokračujte v užívaní, ako predtým. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Agenerase

Nesmiete prestať užívať Agenerase, pokiaľ sa neporadíte so svojím lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Agenerase môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. V prípade liečby HIV infekcie nie je vždy možné povedať, či nežiaduce účinky, ktoré sa objavujú sú spôsobené Agenerase, alebo inými liekmi, ktoré užívate v rovnakom čase alebo HIV ochorením. Pre tento dôvod je veľmi dôležité informovať Vášho lekára o akýchkoľvek zmenách vo Vašom zdraví.

Veľmi časté vedľajšie účinky (tieto môžu postihnúť viac ako 1 zo 100 liečených pacientov)

- Bolesť hlavy, pocit únavy.
- Hnačka, nevoľnosť, dávenie, nadúvanie.
- Kožné vyrážky (červené, vyvýšené alebo svrbivé) - Príležitostne sa môže vyskytnúť závažná kožná vyrážka, v dôsledku ktorej budete musieť prerušiť liečbu.
- Zvýšenie cholesterolu v krvi (typ tuku v krvi). Váš lekár bude sledovať hladinu Vášho tuku v krvi pred začatím liečby a počas liečby s Agenerase.

Časté vedľajšie účinky (tieto môžu postihnúť 1 až 10 zo 100 liečených pacientov)

- Vzostup hladín triglyceridov (typ tuku v krvi), zmeny v tvare tela kvôli rozloženiu tuku.
- Náladovosť, depresia, ťažkosti so spánkom, znížená chuť do jedla.
- Mravenčenie alebo znížená citlivosť v oblasti pier a úst, nekontrolované pohyby.
- Bolesť, nepríjemný pocit alebo nadmerné množstvo kyseliny v žalúdku, riedka stolica.
- Vzostup hladín enzýmov produkovaných pečeňou, ktoré sa nazývajú transaminázy, vzostup hladín enzýmu produkovaného pankreasom, ktorý sa nazýva amyláza.

Menej časté vedľajšie účinky (tieto môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 liečených pacientov)

- Vzostup hladín cukru v krvi. Váš lekár bude sledovať hladinu Vašej glukózy v krvi pred začatím liečby a počas liečby s Agenerase.
- Vzostup hladín látky nazývanej bilirubín v krvi.
- Opuch tváre, pier a jazyka (angioedém).

Zriedkavé vedľajšie účinky (tieto môžu postihnúť 1 z 1000 liečených pacientov)

- Ťažká alebo život ohrozujúca kožná reakcia (Stevensov-Johnsonov syndróm).

Ďalšie možné účinky

U pacientov s hemofiliou typu A a B boli počas užívania inhibítorov proteázy hlásené prípady zvýšeného krvácania. Pokiaľ k tomuto dôjde, okamžite vyhľadajte pomoc u svojho lekára.

Počas antiretrovírusovej liečby, najmä keď zahŕňala inhibítory proteázy alebo nenukleozidové analógy, bola hlásená bolesť svalov, bolestivosť alebo slabosť. V zriedkavých prípadoch boli tieto poruchy svalov závažné (rabdomyolýza).

Kombinovaná antiretrovírusová liečba môže spôsobiť zmeny v tvare tela v dôsledku zmien v rozložení tuku. Medzi tieto môže patriť strata tuku z nôh, rúk a tváre, zvýšené množstvo tuku v bruchu a iných vnútorných orgánoch, zväčšenie prsníkov a tukové hrče v zadnej časti krku („byvolí hrb“). Príčina a dlhodobé účinky týchto stavov na zdravie nie sú v súčasnosti známe. Kombinovaná antiretrovírusová liečba môže tiež spôsobiť vzostup množstva kyseliny mliečnej a cukru v krvi, hyperlipémiu (zvýšené množstvo tuku v krvi) a odolnosť (zníženú citlivosť) na inzulín.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ AGENERASE

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený, na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužívajte Agenerase po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekára ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Agenerase obsahuje

- Liečivo je amprenavir.
- Každá kapsula Agenerase obsahuje 50 mg amprenaviru.

Ďalšie zložky kapsuly sú D-alfa-tokoferolmakrogol-1000-hydrogénsukcinát (TPGS), makrogol 400 (polyetylén glykol 400) a propylén glykol. Obal kapsuly obsahuje želatínu, glycerol, roztok D sorbitolu a sorbitánov, oxid titaničitý a červený atrament.

Ako vyzerá Agenerase a obsah balenia

Agenerase 50 mg mäkké kapsuly sa dodávajú vo fľašiach z umelej hmoty obsahujúcich 480 mäkkých kapsúl. Tieto mäkké kapsuly sú podlhovasté, matné, sivobiele, s krémovým nádychom, potlačené nápisom GX CC1.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Výrobca

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Veľká Británia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
Agenerase 150 mg mäkké kapsuly
Amprenavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Agenerase a na čo sa používa
2. Skôr ako užíjete Agenerase
3. Ako užívať Agenerase
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Agenerase
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE AGENERASE A NA ČO SA POUŽÍVA

Agenerase patrí do skupiny protívirusových liekov nazývaných inhibítory proteázy. Tieto lieky sa používajú na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

Agenerase sa používa na liečbu dospelých a detí starších ako 4 roky infikovaných vírusom HIV-1, ktorí už boli liečení inhibítorom proteázy. Agenerase sa predpisuje na používanie v kombinácii s inými antiretrovirusovými liekmi. Váš lekár Vám spravidla dá pokyn, aby ste kapsuly Agenerase užívali s nízkymi dávkami ritonaviru, aby posilnil účinnosť Agenerase. Voľba Agenerase sa bude zakladať na testovaní odolnosti, ktoré mohol Váš lekár vykonať a na posúdení Vašej predchádzajúcej liečby.

Prínos amprenaviru posilneného ritonavírom sa nedokázal u pacientov bez predchádzajúcej liečby PI.

2. SKÔR AKO UŽIJETE AGENERASE

Neužívajte Agenerase

- keď ste alergický (precitlivенý) na amprenavir alebo na niektorú z ďalších zložiek Agenerase.
- keď máte ťažké ochorenie pečene (pozri „Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Agenerase“).
- keď v súčasnosti užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:
 - astemizol alebo terfenadín (bežne používané na liečbu príznakov alergie – tieto lieky môžu byť dostupné bez lekárskeho predpisu)
 - pimozid (používaný na liečbu schizofrénie)
 - cisaprid (používaný na zmiernenie niektorých žalúdočných problémov)
 - deriváty ergotu (používané na liečbu bolesti hlavy)
 - rifampicín (používaný na liečbu tuberkulózy)
 - amiodaron, chinidín (používané na liečbu abnormálneho srdcového tepu)
 - flekainid a propafenon (lieky na srdce)
 - triazolam a perorálny (užívaný ústami) midazolam (používané na zlepšenie spánku a / alebo na zmiernenie úzkosti)
 - bepridil (používaný na liečbu vysokého krvného tlaku).

- keď v súčasnosti užívate akékoľvek prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), pretože Agenerase by mohol prestať správne účinkovať (pozri „Užívanie/používanie iných liekov“).

Informujte vášho lekára, ak máte niektorý z týchto vymenovaných stavov, alebo ak užívate nejaký z vyššie uvedených liekov.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Agenerase

Bude potrebné, aby ste Agenerase užívali každý deň. Tento liek Vám pomáha kontrolovať Váš stav, ale nelieči infekciu HIV. Naďalej sa u Vás môžu rozvinúť ďalšie infekcie alebo ochorenia spojené s HIV ochorením. Preto musíte byť v pravidelnom kontakte s Vaším lekárom. Neprestávajte s užívaním lieku, pokiaľ sa najprv neporadíte s lekárom.

Ak Vám lekár odporučil, aby ste užívali kapsuly Agenerase spolu s nízkymi dávkami ritonaviru, používanými na zvýšenie účinku Agenerase, potom sa, prosím, uistite, že ste si pred začatím liečby starostlivo prečítali písomnú informáciu pre používateľov pre ritonavir.

V súčasnosti neexistujú dostatočné informácie k tomu, aby bolo možné odporúčať používanie Agenerase u detí mladších ako štyri roky. Tiež neexistujú dostatočné informácie k tomu, aby bolo možné odporúčať používanie kapsúl Agenerase posilnených ritonavírom u detí vo veku od 4 do 12 rokov alebo u akýchkoľvek pacientov, ktorí vážia menej ako päťdesiat kilogramov.

Agenerase sa môže vzájomne ovplyvňovať s ďalšími liekmi, ktoré užívate, preto je dôležité, aby ste si pred užitím tohto lieku prečítali odstavec „Užívanie/používanie iných liekov“.

Vášho lekára musíte informovať o akomkoľvek zdravotnom stave, ktorý máte, alebo ktorý ste mali.

- Porozprávajte sa, prosím, so svojim lekárom, ak máte v chorobopise ochorenie pečene. U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C a liečených antiretrovírusovými liekmi existuje zvýšené riziko ťažkých a potenciálne smrteľných nežiaducich účinkov týkajúcich sa pečene a môžu byť u nich potrebné krvné testy na sledovanie funkcie pečene.
- Použitie Agenerase spolu s ritonavírom nebolo skúmané u pacientov s ochorením pečene.
- Ak je Vaše ochorenie pečene ťažké, nesmiete používať túto kombináciu.
- Kapsuly Agenerase (bez posilňujúceho účinku ritonaviru) boli skúmané u pacientov s poruchou funkcie pečene. Ak trpíte ochorením pečene a Váš lekár rozhodne o použití neposilnených kapsúl Agenerase (to znamená bez ritonaviru), možno bude potrebné dávku Agenerase upraviť.
- U pacientov s hemofiliou boli počas užívania inhibítorov proteázy hlásené prípady zvýšeného krvácania. Dôvod tohto javu nie je známy. Možno bude potrebné, aby ste na kontrolu krvácania užívali doplnkové množstvo faktoru VIII.
- U pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou terapiou, sa môže vyskytnúť prerozdelenie, nahromadenie alebo strata tuku v tele. Ak spozorujete zmeny v telesnom tuku, obráťte sa na svojho lekára.
- U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a oportúnnou infekciou v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť známky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, prosím informujte o tom okamžite svojho lekára.
- Ak máte iné zdravotné problémy, poraďte sa so svojim lekárom.

Problémy s kosťami

U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protivírusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej protivírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

Nedokázalo sa, že liečba Agenerase znižuje riziko prenosu infekcie HIV na iné osoby pohlavným stykom alebo krvou. Naďalej musíte dbať o dostatočnú bezpečnosť, aby ste prenosu zabránili.

Užívanie/používanie iných liekov

Skôr ako začnete užívať Agenerase, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to **veľmi dôležité**, pretože užívanie niektorých druhov liekov v rovnakom čase ako užívanie Agenerase môže zosilniť alebo zoslabiť ich účinok, čo môže v niektorých prípadoch viesť k závažným zdravotným stavom.

Existujú niektoré lieky, ktoré **nesmiete** užívať s Agenerase (ďalšie informácie, prosím, pozri „Neužívajte Agenerase“).

Agenerase sa môže vzájomne ovplyvňovať s niektorými ďalšími liekmi. Nasledujúce lieky sa majú používať s Agenerase len na základe lekárskeho odporúčania: anestetiká (napr. lidokaín), antibiotiká (napr. rifabutin, klaritromycín, dapson a erytromycín), fungicídy (napr. ketokonazol, itraconazol), antimalariká (napr. halofantrín), antikonvulzívne lieky (napr. karbamazepín, fenytoín a fenobarbital), blokátory kalciových kanálov (napr. amlodipín, diltiazem, felodipín, isradipín, nifedipín, nimodipín, nisoldipín a verapamil), lieky znižujúce cholesterol (napr. atorvastatín, lovastatín a simvastatín), lieky na terapiu erektilnej dysfunkcie (napr. sildenafil a vardenafil), nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy (napr. delavirdín, efavirenz a nevirapín), opiáty (napr. metadón), hormóny ako estrogény a progestagény (napr. hormonálna antikoncepcia ako sú „antikoncepčné tablety“), niektoré glukokortikoidy (napr. flutikazón propionát a budezonid), tricyklické antidepresíva (napr. desipramín a nortriptylín), sedatíva (napr. midazolam podávaný injekčne), paroxetín a ďalšie (napr. klopazín a loratadín).

Ak užívate niektoré lieky, ktoré môžu spôsobovať vážne vedľajšie účinky, ako sú karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, lidokaín, cyklosporín, takrolimus, rapamycín, tricyklické antidepresíva a warfarín, v rovnakom čase ako užívate Agenerase, Váš lekár môže vykonať ďalšie krvné testy, aby minimalizoval akékoľvek možné problémy súvisiace s bezpečnosťou lieku.

Ak užívate antikoncepčné tablety, odporúča sa, aby ste používali iný alternatívny spôsob antikoncepcie (napr. kondóm) na zabránenie gravidity počas užívania Agenerase. Výsledkom súčasného použitia Agenerase a antikoncepčnej tablety môže byť znížený terapeutický účinok Agenerase.

Užívanie Agenerase s jedlom a nápojmi

Kapsuly Agenerase sa majú prehltnúť vcelku a zapiť vodou alebo iným nápojom. Môžu sa užívať s jedlom alebo nalačno.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste gravidná, alebo ak graviditu plánujete v krátkom čase, musíte o tom informovať Vášho lekára. Bezpečné užívanie Agenerase počas gravidity nebolo dokázané. Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Počas užívania Agenerase sa dojčenie neodporúča. Odporúča sa, aby kvôli zabráneniu prenosu vírusu na dieťa HIV infikované matky nedojčili.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Agenerase na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak u vás Agenerase spôsobuje závrat, nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách kapsúl Agenerase

Tieto kapsuly obsahujú glycerol, ktorý vo vysokých dávkach môže spôsobiť nežiaduce účinky. Glycerol môže spôsobiť bolesť hlavy, žalúdočnú nevoľnosť a hnačku.

Tieto kapsuly obsahujú aj sorbitol. Ak Vám lekár povedal, že máte intoleranciu na niektoré cukry, obráťte sa na svojho lekára skôr, ako užijete tento liek.

Vzhľadom k tomu, že Agenerase obsahuje vitamín E, nesmiete užívať ďalšie prípravky s obsahom tohto vitamínu.

3. AKO UŽÍVAŤ AGENERASE

Vždy užívajte Agenerase presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak potrebujete užívať antacidum kvôli tráviacim ťažkostiam, alebo ak užívate liek obsahujúci antacidum (napr. didanozín), odporúča sa užívať ho s hodinovým odstupom pred alebo po užití Agenerase, pretože inak môže byť účinok Agenerase znížený.

- Kapsuly Agenerase prehltajte vcelku a zapite ich vodou alebo iným nápojom. Môžu sa užívať s jedlom alebo nalačno.
- *Dospelí a deti (vo veku 12 rokov a staršie) (s hmotnosťou vyššou ako 50 kg):* zvyčajná dávka kapsúl Agenerase je 600 mg dvakrát denne s ritonavírom 100 mg dvakrát denne, v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi. Ak Váš lekár rozhodne, že je pre Vás užívanie ritonaviru nevhodné, bude potrebné, aby ste užívali zvýšené dávky Agenerase (1200 mg dvakrát denne).
- *Deti (od 4 do 12 rokov) a pacienti s hmotnosťou nižšou ako 50 kg:* lekár vypočíta Vašu dávku podľa Vašej telesnej hmotnosti. Zvyčajná dávka kapsúl Agenerase je 20 mg na každý kg telesnej hmotnosti, dvakrát denne. Nesmiete užiť viac ako 2400 mg denne. V niektorých prípadoch môže lekár upraviť dávku Agenerase, ak sú s Agenerase súčasne podávané ďalšie lieky.

Na dosiahnutie úplného prínosu z liečby Agenerase je veľmi dôležité, aby ste užívali **celú** dennú dávku predpísanú lekárom.

Pre deti a dospelých, ktorí nie sú schopní prehltáť kapsuly, je k dispozícii perorálny roztok Agenerase.

Ak užijete viac Agenerase ako máte

Ak ste užili väčšiu dávku Agenerase, ako Vám bola predpísaná, musíte okamžite kontaktovať Vášho lekára alebo lekárnika, ktorý Vám poskytne ďalšiu pomoc.

Ak zabudnete užiť Agenerase

Ak zabudnete užiť dávku Agenerase, užite ju hneď, ako ste si na to spomenuli, a potom pokračujte v užívaní, ako predtým. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Agenerase

Nesmiete prestať užívať Agenerase, pokiaľ sa neporadíte so svojím lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Agenerase môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. V prípade liečby HIV infekcie nie je vždy možné povedať, či nežiaduce účinky, ktoré sa objavujú sú spôsobené Agenerase, alebo inými liekmi, ktoré užívate v rovnakom čase alebo HIV ochorením. Pre tento dôvod je veľmi dôležité informovať Vášho lekára o akýchkoľvek zmenách vo Vašom zdraví.

Veľmi časté vedľajšie účinky (tieto môžu postihnúť viac ako 1 zo 100 liečených pacientov)

- Bolesť hlavy, pocit únavy.
- Hnačka, nevoľnosť, dávenie, nadúvanie.
- Kožné vyrážky (červené, vyvýšené alebo svrbivé) - Príležitostne sa môže vyskytnúť závažná kožná vyrážka, v dôsledku ktorej budete musieť prerušiť liečbu.
- Zvýšenie cholesterolu v krvi (typ tuku v krvi). Váš lekár bude sledovať hladinu Vášho tuku v krvi pred začatím liečby a počas liečby s Agenerase.

Časté vedľajšie účinky (tieto môžu postihnúť 1 až 10 zo 100 liečených pacientov)

- Vzostup hladín triglyceridov (typ tuku v krvi), zmeny v tvare tela kvôli rozloženiu tuku.
- Náladovosť, depresia, ťažkosti so spánkom, znížená chuť do jedla.
- Mravenčenie alebo znížená citlivosť v oblasti pier a úst, nekontrolované pohyby.
- Bolesť, nepríjemný pocit alebo nadmerné množstvo kyseliny v žalúdku, riedka stolica.
- Vzostup hladín enzýmov produkovaných pečeňou, ktoré sa nazývajú transaminázy, vzostup hladín enzýmu produkovaného pankreasom, ktorý sa nazýva amyláza.

Menej časté vedľajšie účinky (tieto môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 liečených pacientov)

- Vzostup hladín cukru v krvi. Váš lekár bude sledovať hladinu Vašej glukózy v krvi pred začatím liečby a počas liečby s Agenerase.
- Vzostup hladín látky nazývanej bilirubín v krvi.
- Opuch tváre, pier a jazyka (angioedém).

Zriedkavé vedľajšie účinky (tieto môžu postihnúť 1 z 1000 liečených pacientov)

- Ťažká alebo život ohrozujúca kožná reakcia (Stevensov-Johnsonov syndróm).

Ďalšie možné účinky

U pacientov s hemofiliou typu A a B boli počas užívania inhibítorov proteázy hlásené prípady zvýšeného krvácania. Pokiaľ k tomuto dôjde, okamžite vyhľadajte pomoc u svojho lekára.

Počas antiretrovírusovej liečby, najmä keď zahŕňala inhibítory proteázy alebo nenukleozidové analógy, bola hlásená bolesť svalov, bolestivosť alebo slabosť. V zriedkavých prípadoch boli tieto poruchy svalov závažné (rabdomyolýza).

Kombinovaná antiretrovírusová liečba môže spôsobiť zmeny v tvare tela v dôsledku zmien v rozložení tuku. Medzi tieto môže patriť strata tuku z nôh, rúk a tváre, zvýšené množstvo tuku v bruchu a iných vnútorných orgánoch, zväčšenie prsníkov a tukové hrče v zadnej časti krku („byvolí hrb“). Príčina a dlhodobé účinky týchto stavov na zdravie nie sú v súčasnosti známe. Kombinovaná antiretrovírusová liečba môže tiež spôsobiť vzostup množstva kyseliny mliečnej a cukru v krvi, hyperlipémiu (zvýšené množstvo tuku v krvi) a odolnosť (zníženú citlivosť) na inzulín.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ AGENERASE

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený, na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužívajte Agenerase po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekára ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Agenerase obsahuje

- Liečivo je amprenavir.
- Každá kapsula Agenerase obsahuje 150 mg amprenaviru.

Ďalšie zložky kapsuly sú D-alfa-tokoferolmakrogol-1000-hydrogénsukcinát (TPGS), makrogol 400 (polyetylén glykol 400) a propylén glykol. Obal kapsuly obsahuje želatínu, glycerol, roztok D sorbitolu a sorbitánov, oxid titaničitý a červený atrament.

Ako vyzerá Agenerase a obsah balenia

Agenerase 150 mg mäkké kapsuly sa dodávajú vo fľašiach z umelej hmoty obsahujúcich 240 mäkkých kapsúl. Tieto mäkké kapsuly sú podlhovasté, matné, sivobiele, s krémovým nádychom, potlačené nápisom GX CC2.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Výrobca

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Veľká Británia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
Agenerase 150 mg mäkké kapsuly
Amprenavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Agenerase a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Agenerase
3. Ako užívať Agenerase
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Agenerase
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE AGENERASE A NA ČO SA POUŽÍVA

Agenerase patrí do skupiny protívirusových liekov nazývaných inhibítory proteázy. Tieto lieky sa používajú na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

Agenerase sa používa na liečbu dospelých a detí starších ako 4 roky infikovaných vírusom HIV-1, ktorí už boli liečení inhibítorom proteázy. Agenerase sa predpisuje na používanie v kombinácii s inými antiretrovirusovými liekmi. Váš lekár Vám spravidla dá pokyn, aby ste kapsuly Agenerase užívali s nízkymi dávkami ritonaviru, aby posilnil účinnosť Agenerase. Voľba Agenerase sa bude zakladať na testovaní odolnosti, ktoré mohol Váš lekár vykonať a na posúdení Vašej predchádzajúcej liečby.

Prínos amprenaviru posilneného ritonavírom sa nedokázal u pacientov bez predchádzajúcej liečby PI.

2. SKÔR AKO UŽIJETE AGENERASE

Neužívajte Agenerase

- keď ste alergický (precitlivенý) na amprenavir alebo na niektorú z ďalších zložiek Agenerase.
- keď máte ťažké ochorenie pečene (pozri „Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Agenerase“).
- keď v súčasnosti užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:
 - astemizol alebo terfenadín (bežne používané na liečbu príznakov alergie – tieto lieky môžu byť dostupné bez lekárskeho predpisu)
 - pimoqid (používaný na liečbu schizofrénie)
 - cisaprid (používaný na zmiernenie niektorých žalúdočných problémov)
 - deriváty ergotu (používané na liečbu bolesti hlavy)
 - rifampicín (používaný na liečbu tuberkulózy)
 - amiodaron, chinidín (používané na liečbu abnormálneho srdcového tepu)
 - flekainid a propafenon (lieky na srdce)
 - triazolam a perorálny (užívaný ústami) midazolam (používané na zlepšenie spánku a / alebo na zmiernenie úzkosti)
 - bepridil (používaný na liečbu vysokého krvného tlaku).

- keď v súčasnosti užívate akékoľvek prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), pretože Agenerase by mohol prestať správne účinkovať (pozri „Užívanie/používanie iných liekov“).

Informujte vášho lekára, ak máte niektorý z týchto vymenovaných stavov, alebo ak užívate nejaký z vyššie uvedených liekov.

Buďte zvlášť opatrní pri užívaní Agenerase

Bude potrebné, aby ste Agenerase užívali každý deň. Tento liek Vám pomáha kontrolovať Váš stav, ale nelieči infekciu HIV. Naďalej sa u Vás môžu rozvinúť ďalšie infekcie alebo ochorenia spojené s HIV ochorením. Preto musíte byť v pravidelnom kontakte s Vaším lekárom. Neprestávajte s užívaním lieku, pokiaľ sa najprv neporadíte s lekárom.

Ak Vám lekár odporučil, aby ste užívali kapsuly Agenerase spolu s nízkymi dávkami ritonaviru, používanými na zvýšenie účinku Agenerase, potom sa, prosím, uistite, že ste si pred začatím liečby starostlivo prečítali písomnú informáciu pre používateľov pre ritonavir.

V súčasnosti neexistujú dostatočné informácie k tomu, aby bolo možné odporúčať používanie Agenerase u detí mladších ako štyri roky. Tiež neexistujú dostatočné informácie k tomu, aby bolo možné odporúčať používanie kapsúl Agenerase posilnených ritonavírom u detí vo veku od 4 do 12 rokov alebo u akýchkoľvek pacientov, ktorí vážia menej ako päťdesiat kilogramov

Agenerase sa môže vzájomne ovplyvňovať s ďalšími liekmi, ktoré užívate, preto je dôležité, aby ste si pred užitím tohto lieku prečítali odstavec „Užívanie/používanie iných liekov“.

Vášho lekára musíte informovať o akomkoľvek zdravotnom stave, ktorý máte, alebo ktorý ste mali.

- Porozprávajte sa, prosím, so svojim lekárom, ak máte v chorobopise ochorenie pečene. U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C a liečených antiretrovírusovými liekmi existuje zvýšené riziko ťažkých a potenciálne smrteľných nežiaducich účinkov týkajúcich sa pečene a môžu byť u nich potrebné krvné testy na sledovanie funkcie pečene.
- Použitie Agenerase spolu s ritonavírom nebolo skúmané u pacientov s ochorením pečene.
- Ak je Vaše ochorenie pečene ťažké, nesmiete používať túto kombináciu.
- Kapsuly Agenerase (bez posilňujúceho účinku ritonaviru) boli skúmané u pacientov s poruchou funkcie pečene. Ak trpíte ochorením pečene a Váš lekár rozhodne o použití neposilnených kapsúl Agenerase (to znamená bez ritonaviru), možno bude potrebné dávku Agenerase upraviť.
- U pacientov s hemofiliou boli počas užívania inhibítorov proteázy hlásené prípady zvýšeného krvácania. Dôvod tohto javu nie je známy. Možno bude potrebné, aby ste na kontrolu krvácania užívali doplnkové množstvo faktoru VIII.
- U pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou terapiou, sa môže vyskytnúť prerozdelenie, nahromadenie alebo strata tuku v tele. Ak spozorujete zmeny v telesnom tuku, obráťte sa na svojho lekára.
- U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a oportúnnou infekciou v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť známky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, prosím informujte o tom okamžite svojho lekára.
- Ak máte iné zdravotné problémy, poraďte sa so svojim lekárom.

Problémy s kosťami

U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protívírusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej protívírusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

Nedokázalo sa, že liečba Agenerase znižuje riziko prenosu infekcie HIV na iné osoby pohlavným stykom alebo krvou. Naďalej musíte dbať o dostatočnú bezpečnosť, aby ste prenosu zabránili.

Užívanie/používanie iných liekov

Skôr ako začnete užívať Agenerase, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to **veľmi dôležité**, pretože užívanie niektorých druhov liekov v rovnakom čase ako užívanie Agenerase môže zosilniť alebo zoslabiť ich účinok, čo môže v niektorých prípadoch viesť k závažným zdravotným stavom.

Existujú niektoré lieky, ktoré **nesmiete** užívať s Agenerase (ďalšie informácie, prosím, pozri „Neužívajte Agenerase“).

Agenerase sa môže vzájomne ovplyvňovať s niektorými ďalšími liekmi. Nasledujúce lieky sa majú používať s Agenerase len na základe lekárskeho odporúčania: anestetiká (napr. lidokaín), antibiotiká (napr. rifabutin, klaritromycín, dapson a erytromycín), fungicídy (napr. ketokonazol, itraconazol), antimalariká (napr. halofantrín), antikonvulzívne lieky (napr. karbamazepín, fenytoín a fenobarbital), blokátory kalciových kanálov (napr. amlodipín, diltiazem, felodipín, isradipín, nifedipín, nimodipín, nisoldipín a verapamil), lieky znižujúce cholesterol (napr. atorvastatín, lovastatín a simvastatín), lieky na terapiu erektilnej dysfunkcie (napr. sildenafil a vardenafil), nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy (napr. delavirdín, efavirenz a nevirapín), opiáty (napr. metadón), hormóny ako estrogény a progestagény (napr. hormonálna antikoncepcia ako sú „antikoncepčné tablety“), niektoré glukokortikoidy (napr. flutikazón propionát a budezonid), tricyklické antidepresíva (napr. desipramín a nortriptylín), sedatíva (napr. midazolam podávaný injekčne), paroxetín a ďalšie (napr. klopazín a loratadín).

Ak užívate niektoré lieky, ktoré môžu spôsobovať vážne vedľajšie účinky, ako sú karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, lidokaín, cyklosporín, takrolimus, rapamycín, tricyklické antidepresíva a warfarín, v rovnakom čase ako užívate Agenerase, Váš lekár môže vykonať ďalšie krvné testy, aby minimalizoval akékoľvek možné problémy súvisiace s bezpečnosťou lieku.

Ak užívate antikoncepčné tablety, odporúča sa, aby ste používali iný alternatívny spôsob antikoncepcie (napr. kondóm) na zabránenie gravidity počas užívania Agenerase. Výsledkom súčasného použitia Agenerase a antikoncepčnej tablety môže byť znížený terapeutický účinok Agenerase.

Užívanie Agenerase s jedlom a nápojmi

Kapsuly Agenerase sa majú prehltnúť vcelku a zapíť vodou alebo iným nápojom. Môžu sa užívať s jedlom alebo nalačno.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste gravidná, alebo ak graviditu plánujete v krátkom čase, musíte o tom informovať Vášho lekára. Bezpečné užívanie Agenerase počas gravidity nebolo dokázané. Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Počas užívania Agenerase sa dojčenie neodporúča. Odporúča sa, aby kvôli zabráneniu prenosu vírusu na dieťa HIV infikované matky nedojčili.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Agenerase na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak u vás Agenerase spôsobuje závrat, nevedzte vozidlo alebo neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách kapsúl Agenerase

Tieto kapsuly obsahujú glycerol, ktorý vo vysokých dávkach môže spôsobiť nežiaduce účinky. Glycerol môže spôsobiť bolesť hlavy, žalúdočnú nevoľnosť a hnačku.

Tieto kapsuly obsahujú aj sorbitol. Ak Vám lekár povedal, že máte intoleranciu na niektoré cukry, obráťte sa na svojho lekára skôr, ako užijete tento liek.

Vzhľadom k tomu, že Agenerase obsahuje vitamín E, nesmiete užívať ďalšie prípravky s obsahom tohto vitamínu.

3. AKO UŽÍVAŤ AGENERASE

Vždy užívajte Agenerase presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak potrebujete užívať antacidum kvôli tráviacim ťažkostiam, alebo ak užívate liek obsahujúci antacidum (napr. didanozín), odporúča sa užívať ho s hodinovým odstupom pred alebo po užití Agenerase, pretože inak môže byť účinok Agenerase znížený.

- Kapsuly Agenerase prehltajte vcelku a zapite ich vodou alebo iným nápojom. Môžu sa užívať s jedlom alebo nalačno.
- *Dospelí a deti (vo veku 12 rokov a staršie) (s hmotnosťou vyššou ako 50 kg):* zvyčajná dávka kapsúl Agenerase je 600 mg dvakrát denne s ritonavírom 100 mg dvakrát denne, v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi. Ak Váš lekár rozhodne, že je pre Vás užívanie ritonavíru nevhodné, bude potrebné, aby ste užívali zvýšené dávky Agenerase (1200 mg dvakrát denne).
- *Deti (od 4 do 12 rokov) a pacienti s hmotnosťou nižšou ako 50 kg:* lekár vypočíta Vašu dávku podľa Vašej telesnej hmotnosti. Zvyčajná dávka kapsúl Agenerase je 20 mg na každý kg telesnej hmotnosti, dvakrát denne. Nesmiete užiť viac ako 2400 mg denne. V niektorých prípadoch môže lekár upraviť dávku Agenerase, ak sú s Agenerase súčasne podávané ďalšie lieky.

Na dosiahnutie úplného prínosu z liečby Agenerase je veľmi dôležité, aby ste užívali **celú** dennú dávku predpísanú lekárom.

Pre deti a dospelých, ktorí nie sú schopní prehltáť kapsuly, je k dispozícii perorálny roztok Agenerase.

Ak užijete viac Agenerase ako máte

Ak ste užili väčšiu dávku Agenerase, ako Vám bola predpísaná, musíte okamžite kontaktovať Vášho lekára alebo lekárnika, ktorý Vám poskytne ďalšiu pomoc.

Ak zabudnete užiť Agenerase

Ak zabudnete užiť dávku Agenerase, užite ju hneď, ako ste si na to spomenuli, a potom pokračujte v užívaní, ako predtým. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Agenerase

Nesmiete prestať užívať Agenerase, pokiaľ sa neporadíte so svojím lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Agenerase môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. V prípade liečby HIV infekcie nie je vždy možné povedať, či nežiaduce účinky, ktoré sa objavujú sú spôsobené Agenerase, alebo inými liekmi, ktoré užívate v rovnakom čase alebo HIV ochorením. Pre tento dôvod je veľmi dôležité informovať Vášho lekára o akýchkoľvek zmenách vo Vašom zdraví.

Veľmi časté vedľajšie účinky (tieto môžu postihnúť viac ako 1 zo 100 liečených pacientov)

- Bolesť hlavy, pocit únavy.
- Hnačka, nevoľnosť, dávenie, nadúvanie.
- Kožné vyrážky (červené, vyvýšené alebo svrbivé) - Príležitostne sa môže vyskytnúť závažná kožná vyrážka, v dôsledku ktorej budete musieť prerušiť liečbu.
- Zvýšenie cholesterolu v krvi (typ tuku v krvi). Váš lekár bude sledovať hladinu Vášho tuku v krvi pred začatím liečby a počas liečby s Agenerase.

Časté vedľajšie účinky (tieto môžu postihnúť 1 až 10 zo 100 liečených pacientov)

- Vzostup hladín triglyceridov (typ tuku v krvi), zmeny v tvare tela kvôli rozloženiu tuku.
- Náladovosť, depresia, ťažkosti so spánkom, znížená chuť do jedla.
- Mravenčenie alebo znížená citlivosť v oblasti pier a úst, nekontrolované pohyby.
- Bolesť, nepríjemný pocit alebo nadmerné množstvo kyseliny v žalúdku, riedka stolica.
- Vzostup hladín enzýmov produkovaných pečeňou, ktoré sa nazývajú transaminázy, vzostup hladín enzýmu produkovaného pankreasom, ktorý sa nazýva amyláza.

Menej časté vedľajšie účinky (tieto môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 liečených pacientov)

- Vzostup hladín cukru v krvi. Váš lekár bude sledovať hladinu Vašej glukózy v krvi pred začatím liečby a počas liečby s Agenerase.
- Vzostup hladín látky nazývanej bilirubín v krvi.
- Opuch tváre, pier a jazyka (angioedém).

Zriedkavé vedľajšie účinky (tieto môžu postihnúť 1 z 1000 liečených pacientov)

- Ťažká alebo život ohrozujúca kožná reakcia (Stevensov-Johnsonov syndróm).

Ďalšie možné účinky

U pacientov s hemofiliou typu A a B boli počas užívania inhibítorov proteázy hlásené prípady zvýšeného krvácania. Pokiaľ k tomuto dôjde, okamžite vyhľadajte pomoc u svojho lekára.

Počas antiretrovírusovej liečby, najmä keď zahŕňala inhibítory proteázy alebo nenukleozidové analógy, bola hlásená bolesť svalov, bolestivosť alebo slabosť. V zriedkavých prípadoch boli tieto poruchy svalov závažné (rabdomyolýza).

Kombinovaná antiretrovírusová liečba môže spôsobiť zmeny v tvare tela v dôsledku zmien v rozložení tuku. Medzi tieto môže patriť strata tuku z nôh, rúk a tváre, zvýšené množstvo tuku v bruchu a iných vnútorných orgánoch, zväčšenie prsníkov a tukové hrče v zadnej časti krku („byvolí hrb“). Príčina a dlhodobé účinky týchto stavov na zdravie nie sú v súčasnosti známe. Kombinovaná antiretrovírusová liečba môže tiež spôsobiť vzostup množstva kyseliny mliečnej a cukru v krvi, hyperlipémiu (zvýšené množstvo tuku v krvi) a odolnosť (zníženú citlivosť) na inzulín.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ AGENERASE

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený, na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužívajte Agenerase po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekára ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Agenerase obsahuje

- Liečivo je amprenavir.
- Každá kapsula Agenerase obsahuje 150 mg amprenaviru.

Ďalšie zložky kapsuly sú D-alfa-tokoferolmakrogol-1000-hydrogénsukcinát (TPGS), makrogol 400 (polyetylén glykol 400) a propylén glykol. Obal kapsuly obsahuje želatínu, glycerol, roztok D sorbitolu a sorbitánov, oxid titaničitý a červený atrament.

Ako vyzerá Agenerase a obsah balenia

Agenerase 150 mg mäkké kapsuly sa dodávajú v balení s dvomi fľašami z umelej hmoty, z ktorých každá obsahuje 240 mäkkých kapsúl. Tieto mäkké kapsuly sú podlhovasté, matné, sivobiele, s krémovým nádychom, potlačené nápisom GX CC2.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Výrobca

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Veľká Británia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV
Agenerase 15 mg/ml perorálny roztok
Amprenavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete užívať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je Agenerase a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete Agenerase
3. Ako užívať Agenerase
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Agenerase
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE AGENERASE A NA ČO SA POUŽÍVA

Agenerase patrí do skupiny protívirusových liekov nazývaných inhibítory proteázy. Tieto lieky sa používajú na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV).

Agenerase sa používa na liečbu dospelých a detí starších ako 4 roky infikovaných vírusom HIV-1, ktorí už boli liečení inhibítorom proteázy. Agenerase sa predpisuje na používanie v kombinácii s inými antiretrovirusovými liekmi. Voľba Agenerase sa bude zakladať na testovaní odolnosti, ktoré mohol Váš lekár vykonať a na posúdení Vašej predchádzajúcej liečby.

Prínos perorálneho roztoku Agenerase posilneného ritonavírom nebol preukázaný u pacientov doteraz neliečených inhibítorom proteázy ani u pacientov, ktorí už boli liečení inhibítorom proteázy. Mali by ste začať užívať kapsuly Agenerase len čo ich budete schopný prehĺtať.

2. SKÔR AKO UŽIJETE AGENERASE

Neužívajte Agenerase

- keď ste alergický (precitlivý) na amprenavir alebo na niektorú z ďalších zložiek Agenerase.
- keď v súčasnosti užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:
 - astemizol alebo terfenadín (bežne používané na liečbu príznakov alergie – tieto lieky môžu byť dostupné bez lekárskeho predpisu)
 - pimoqid (používaný na liečbu schizofrénie)
 - cisaprid (používaný na zmiernenie niektorých žalúdočných problémov)
 - deriváty ergotu (používané na liečbu bolesti hlavy)
 - rifampicín (používaný na liečbu tuberkulózy)
 - amiodaron, chinidín (používané na liečbu abnormálneho srdcového tepu)
 - flekainid a propafenon (lieky na srdce)
 - triazolam a perorálny (užívaný ústami) midazolam (používané na zlepšenie spánku a / alebo na zmiernenie úzkosti)
 - bepridil (používaný na liečbu vysokého krvného tlaku).
- keď v súčasnosti užívate akékoľvek prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), pretože Agenerase by mohol prestať správne účinkovať (pozri „Užívanie/používanie iných liekov“).

Vzhľadom na potenciálne riziko toxického pôsobenia vyvolaného vysokým obsahom pomocnej látky propylénglykolu je perorálny roztok Agenerase kontraindikovaný u dojčiat a detí mladších ako 4 roky, gravidných žien, pacientov s poruchou funkcie pečene alebo zlyhaním pečene, u pacientov so zlyhaním obličiek a u pacientov liečených disulfiramom alebo metronidazolom alebo inými prípravkami obsahujúcimi alkohol (napr. perorálny roztok ritonaviru) alebo ďalšie množstvo propylénglykolu (pozri tiež Bud'te zvlášť opatrný pri užívaní Agenerase).

Informujte vášho lekára, ak máte niektorý z týchto vymenovaných stavov, alebo ak užívate nejaký z vyššie uvedených liekov.

Bud'te zvlášť opatrný pri užívaní Agenerase

Bude potrebné, aby ste Agenerase užívali každý deň. Tento liek Vám pomáha kontrolovať Váš stav, ale nelieči infekciu HIV. Naďalej sa u Vás môžu rozvinúť ďalšie infekcie alebo ochorenia spojené s HIV ochorením. Preto musíte byť v pravidelnom kontakte s Vaším lekárom. Neprestávajúte s užívaním lieku, pokiaľ sa najprv neporadíte s lekárom.

Nie je možné stanoviť žiadne odporúčania pre dávkovanie týkajúce sa používania nízkej dávky ritonaviru (normálne používaný s kapsulami Agenerase ako posilňovač účinku) spolu s perorálnym roztokom Agenerase. Preto sa musí tejto kombinácii zabrániť.

Agenerase sa môže vzájomne ovplyvňovať s ďalšími liekmi, ktoré užívate, preto je dôležité, aby ste si pred užitím tohto lieku prečítali odstavec "Užívanie/používanie iných liekov".

Perorálny roztok Agenerase sa má používať s opatrnosťou, ak máte obmedzenú aktivitu pečenných enzýmov, poruchu funkcie obličiek alebo vrodenú nižšiu schopnosť odbúravať alkohol (napr. ázijský pôvod), a to z dôvodu nežiaducich reakcií, ktoré môžu súvisieť s obsahom propylénglykolu v roztoku.

Z rovnakého dôvodu nesmiete počas užívania perorálneho roztoku Agenerase užívať disulfiram alebo iné liečivá, ktoré obmedzujú odbúravanie alkoholu (napr. metronidazol) alebo prípravky obsahujúce alkohol (napr. perorálny roztok ritonaviru) alebo ďalšie množstvo propylénglykolu (pozri tiež Neužívajte Agenerase).

Váš lekár Vás môže sledovať so zameraním sa na nežiaduce reakcie, ktoré by mohli súvisieť s obsahom propylénglykolu v perorálnom roztoku Agenerase, najmä ak máte ochorenie obličiek alebo pečene. Za určitých okolností môže byť tiež potrebné znova zvážiť, či má liečba perorálnym roztokom Agenerase pokračovať.

Perorálny roztok Agenerase musíte prestať užívať **len čo** budete schopný prehltnúť kapsuly Agenerase.

Vášho lekára musíte informovať o akomkoľvek zdravotnom stave, ktorý máte alebo ktorý ste mali.

- Ak máte, alebo ak ste mali ochorenie pečene, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.
- Perorálny roztok Agenerase sa nesmie užívať, ak trpíte nejakým ochorením pečene.
- Porozprávajte sa, prosím, so svojím lekárom, ak máte v chorobopise ochorenie pečene.
 - U pacientov s chronickou hepatitídou B alebo C a liečených antiretrovírusovými liekmi existuje zvýšené riziko ťažkých a potenciálne smrteľných nežiaducich účinkov týkajúcich sa pečene a môžu byť u nich potrebné krvné testy na sledovanie funkcie pečene.
- U pacientov s hemofiliou boli počas užívania inhibítorov proteázy hlásené prípady zvýšeného krvácania. Dôvod tohto javu nie je známy. Možno bude potrebné, aby ste na kontrolu krvácania užívali doplnkové množstvo faktoru VIII.
- U pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou antiretrovírusovou terapiou, sa môže vyskytnúť prerozdelenie, nahromadenie alebo strata tuku v tele. Ak spozorujete zmeny v telesnom tuku, obráťte sa na svojho lekára.
- U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou (AIDS) a oportúnnou infekciou v anamnéze sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť známky alebo príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením

imunitnej odpovede tela, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek zjavných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, prosím informujte o tom okamžite svojho lekára.

- Ak máte iné zdravotné problémy, poraďte sa so svojím lekárom.

Problémy s kosťami

U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protívirusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej protívirusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

Nedokázalo sa, že liečba Agenerase znižuje riziko prenosu infekcie HIV na iné osoby pohlavným stykom alebo krvou. Naďalej musíte dbať o dostatočnú bezpečnosť, aby ste prenosu zabránili.

Užívanie/používanie iných liekov

Skôr ako začnete užívať Agenerase, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to **veľmi dôležité**, pretože užívanie niektorých druhov liekov v rovnakom čase ako užívanie Agenerase môže zosilniť alebo zoslabiť ich účinok, čo môže v niektorých prípadoch viesť k závažným zdravotným stavom.

Existujú niektoré lieky, ktoré **nesmiete** užívať s Agenerase (ďalšie informácie, prosím, pozri „Neužívajte Agenerase“).

Agenerase sa môže vzájomne ovplyvňovať s niektorými ďalšími liekmi. Nasledujúce lieky sa majú používať s Agenerase len na základe lekárskeho odporúčania: anestetiká (napr. lidokaín), antibiotiká (napr. rifabutín, klaritromycín, dapson a erytromycín), fungicída (napr. ketokonazol, itraconazol), antimalariká (napr. halofantrín), antikonvulzívne lieky (napr. karbamazepín, fenytoín a fenobarbital), blokátory kalciových kanálov (napr. amlodipín, diltiazem, felodipín, isradipín, nikardipín, nifedipín, nimodipín, nisoldipín a verapamil), lieky znižujúce cholesterol (napr. atorvastatín, lovastatín a simvastatín), lieky na terapiu erektilnej dysfunkcie (napr. sildenafil a vardenafil), nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy (napr. delavirdin, efavirenz a nevirapín), opiáty (napr. metadón), hormóny ako estrogény a progestagény (napr. hormonálna antikoncepcia ako sú „antikoncepcné tablety“), niektoré glukokortikoidy (napr. flutikazón propionát a budezonid), tricyklické antidepresíva (napr. desipramín a nortriptylín), sedatíva (napr. midazolam podávaný injekčne), paroxetín a ďalšie (napr. klopazín a loratadín).

Ak užívate niektoré lieky, ktoré môžu spôsobovať vážne vedľajšie účinky, ako sú karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, lidokaín, cyklosporín, takrolimus, rapamycín, tricyklické antidepresíva a warfarín, v rovnakom čase ako užívate Agenerase, Váš lekár môže vykonať ďalšie krvné testy, aby minimalizoval akékoľvek možné problémy súvisiace s bezpečnosťou lieku.

Vzhľadom k obsahu propylénglykolu v perorálnom roztoku počas užívania perorálneho roztoku Agenerase nesmiete užívať disulfiram alebo iné liečivá, ktoré obmedzujú odbúravania alkoholu (napr. metronidazol) alebo prípravky obsahujúce alkohol (napr. perorálny roztok ritonaviru) alebo ďalšie množstvo propylénglykolu (pozri Neužívajte Agenerase).

Ak užívate antikoncepcné tablety, odporúča sa, aby ste používali iný alternatívny spôsob antikoncepcie (napr. kondóm) na zabránenie gravidity počas užívania Agenerase. Výsledkom súčasného použitia Agenerase a antikoncepcnej tablety môže byť znížený terapeutický účinok Agenerase.

Užívanie Agenerase s jedlom a nápojmi

Perorálny roztok Agenerase sa môže užívať s jedlom alebo nalačno.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste gravidná, alebo ak graviditu plánujete v krátkom čase, musíte o tom informovať Vášho lekára. Bezpečné užívanie Agenerase počas gravidity nebolo dokázané. Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Počas užívania Agenerase sa dojčenie neodporúča. Odporúča sa, aby kvôli zabráneniu prenosu vírusu na dieťa HIV infikované matky nedojčili.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Agenerase na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak u vás Agenerase spôsobuje závrat, neved'te vozidlo alebo neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách perorálneho roztoku Agenerase

Perorálny roztok obsahuje propylénglykol, ktorý vo vysokých dávkach môže spôsobiť nežiaduce účinky. Propylénglykol môže spôsobovať celý rad nežiaducich účinkov, medzi ktoré patria záchvaty, strnulosť, rýchly tlkot srdca a zlyhanie červených krviniek (pozri tiež Neužívajte Agenerase, Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Agenerase).

Tento liek obsahuje 4 mg sodíka na ml. Musia to vziať do úvahy pacienti na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka.

Tento liek obsahuje aj 1 mg draslíka na ml. Musia to vziať do úvahy pacienti na diéte s kontrolovaným príjmom draslíka.

Vzhľadom k tomu, že perorálny roztok Agenerase obsahuje vitamín E, nesmiete užívať ďalšie prípravky s obsahom tohto vitamínu.

3. AKO UŽÍVAŤ AGENERASE

Vždy užívajte Agenerase presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Agenerase sa môže užívať s jedlom alebo nalačno.

Ak potrebujete užívať antacidum kvôli tráviacim ťažkostiam, alebo ak užívate liek obsahujúci antacidum (napr. didanozín), odporúča sa užívať ho s hodinovým odstupom pred alebo po užití Agenerase, pretože inak môže byť účinok Agenerase znížený.

- *Pacienti vo veku 4 rokov a starší pacienti, ktorí nie sú schopní prehĺtať kapsuly:* Lekár vypočíta Vašu dávku podľa Vašej telesnej hmotnosti. Zvyčajná dávka perorálneho roztoku Agenerase je 17 mg (1,1 ml) na každý kg telesnej hmotnosti, trikrát denne. Nesmiete užiť viac ako 2800 mg denne.

V niektorých prípadoch môže lekár upraviť dávku Agenerase, ak sú s Agenerase súčasne podávané ďalšie lieky.

Na dosiahnutie úplného prínosu z liečby Agenerase je veľmi dôležité, aby ste užívali **celú** dennú dávku predpísanú lekárom.

Súčasťou balenia je 20 ml odmerný pohár, ktorá Vám pomôže odmerať presné množstvo perorálneho roztoku pre každú dávku.

Ak užijete viac Agenerase ako máte

Ak ste užili väčšiu dávku Agenerase, ako Vám bola predpísaná, musíte okamžite kontaktovať Vášho lekára alebo lekárnika, ktorý Vám poskytne ďalšiu pomoc.

Ak zabudnete užiť Agenerase

Ak zabudnete užiť dávku Agenerase, užite ju hneď, ako ste si na to spomenuli, a potom pokračujte v užívaní, ako predtým. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Agenerase

Nesmiete prestať užívať Agenerase, pokiaľ sa neporadíte so svojim lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Agenerase môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. V prípade liečby HIV infekcie nie je vždy možné povedať, či nežiaduce účinky, ktoré sa objavujú sú spôsobené Agenerase, alebo inými liekmi, ktoré užívate v rovnakom čase alebo HIV ochorením. Pre tento dôvod je veľmi dôležité informovať Vášho lekára o akýchkoľvek zmenách vo Vašom zdraví.

Veľmi časté vedľajšie účinky (tieto môžu postihnúť viac ako 1 zo 100 liečených pacientov)

- Bolesť hlavy, pocit únavy.
- Hnačka, nevoľnosť, dávenie, nadúvanie.
- Kožné vyrážky (červené, vyvýšené alebo svrbivé) - Príležitostne sa môže vyskytnúť závažná kožná vyrážka, v dôsledku ktorej budete musieť prerušiť liečbu.
- Zvýšenie cholesterolu v krvi (typ tuku v krvi). Váš lekár bude sledovať hladinu Vášho tuku v krvi pred začatím liečby a počas liečby s Agenerase.

Časté vedľajšie účinky (tieto môžu postihnúť 1 až 10 zo 100 liečených pacientov)

- Vzostup hladín triglyceridov (typ tuku v krvi), zmeny v tvare tela kvôli rozloženiu tuku.
- Náladovosť, depresia, ťažkosti so spánkom, znížená chuť do jedla.
- Mravenčenie alebo znížená citlivosť v oblasti pier a úst, nekontrolované pohyby.
- Bolesť, nepríjemný pocit alebo nadmerné množstvo kyseliny v žalúdku, riedka stolica.
- Vzostup hladín enzýmov produkovaných pečeňou, ktoré sa nazývajú transaminázy, vzostup hladín enzýmu produkovaného pankreasom, ktorý sa nazýva amyláza.

Menej časté vedľajšie účinky (tieto môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 liečených pacientov)

- Vzostup hladín cukru v krvi. Váš lekár bude sledovať hladinu Vašej glukózy v krvi pred začatím liečby a počas liečby s Agenerase.
- Vzostup hladín látky nazývanej bilirubín v krvi.
- Opuch tváre, pier a jazyka (angioedém).

Zriedkavé vedľajšie účinky (tieto môžu postihnúť 1 z 1000 liečených pacientov)

- Ťažká alebo život ohrozujúca kožná reakcia (Stevensov-Johnsonov syndróm).

Ďalšie možné účinky

U pacientov s hemofiliou typu A a B boli počas užívania inhibítorov proteázy hlásené prípady zvýšeného krvácania. Pokiaľ k tomuto dôjde, okamžite vyhľadajte pomoc u svojho lekára.

Počas antiretrovírusovej liečby, najmä keď zahŕňala inhibítory proteázy alebo nenukleozidové analógy, bola hlásená bolesť svalov, bolestivosť alebo slabosť. V zriedkavých prípadoch boli tieto poruchy svalov závažné (rabdomyolýza).

Kombinovaná antiretrovírusová liečba môže spôsobiť zmeny v tvare tela v dôsledku zmien v rozložení tuku. Medzi tieto môže patriť strata tuku z nôh, rúk a tváre, zvýšené množstvo tuku v bruchu a iných vnútorných orgánoch, zväčšenie prsníkov a tukové hrče v zadnej časti krku („byvolí hrb“). Príčina a dlhodobé účinky týchto stavov na zdravie nie sú v súčasnosti známe. Kombinovaná antiretrovírusová liečba môže tiež spôsobiť vzostup množstva kyseliny mliečnej a cukru v krvi, hyperlipémiu (zvýšené množstvo tuku v krvi) a odolnosť (zníženú citlivosť) na inzulín.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ AGENERASE

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Nepoužívajte Agenerase po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a škatuli. Perorálny roztok znehodnoťte po uplynutí 15 dní od prvého otvorenia.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekára ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Agenerase obsahuje

- Liečivo je amprenavir.
- Perorálny roztok Agenerase obsahuje 15 mg/ml amprenaviru.

Ďalšie zložky sú propylénglykol, makrogol 400 (polyetylénglykol 400), D-alfa-tokoferolmakrogol-1000-hydrogénsukcinát (TPGS), draselná soľ acesulfamu, sodná soľ sacharínu, chlorid sodný, umelá hroznová príchuť žuvačky, prírodná mäťová príchuť, mentol, kyselina citrónová bezvodá, dihydrát natriumcitrátu, čistená voda.

Ako vyzerá Agenerase a obsah balenia

Perorálny roztok Agenerase sa dodáva vo fľašiach z umelej hmoty obsahujúcich 240 ml perorálneho roztoku. Perorálny roztok je číry, slabo žltej až žltej farby s hroznovou príchuťou žuvačky a mäťovou príchuťou.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**Výrobca**

Glaxo Wellcome GmbH & Co.
KG
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Nemecko

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v

Liek s ukončenou platnosťou registrácie