

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Agenerase 50 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka kapsula vsebuje 50 mg amprenavirja.

Pomožne snovi:
d-sorbitol (E420)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Mehke kapsule.

Podolgovate, neprozorne, sivobeke do krem barve, z oznako 'GX CC1'.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Agenerase je, v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, indicirano za zdravljenje odraslih in otrok, starejših od 4 let, ki so okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1) in so predhodno že bili zdravljeni z zaviralcem proteaz (PI-jem). Kapsule Agenerase se morajo praviloma dajati skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja, ki stopnjuje farmakokinetične lastnosti amprenavirja (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Izbira amprenavirja mora temeljiti na individualnem testiranju virusne rezistence in podatkih predhodnega zdravljenja bolnikov (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s PI-jem, korist okrepitve učinka zdravila Agenerase z ritonavirjem ni bila dokazana (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami v zdravljenju z virusom HIV okuženih bolnikov.

Vsem bolnikom je potrebno poudariti pomembnost natančnega upoštevanja predpisanega načina odmerjanja zdravila.

Zdravilo Agenerase se uporablja peroralno in se sme jemati s hrano ali brez nje.

Za uporabo pri otrocih in odraslih, ki niso zmožni pogoltniti kapsul, je zdravilo Agenerase na voljo tudi v obliki peroralne raztopine. Biološka uporabnost amprenavirja v peroralni raztopini je za 14 % manjša kot v kapsulah, zato kapsule Agenerase in peroralna raztopina Agenerase niso zamenljive v enakih miligramskih odmerkih (glejte poglavje 5.2).

Odrasli in mladostniki, stari 12 let ali več (s telesno maso, večjo od 50 kg): Priporočen odmerek kapsul Agenerase je 600 mg dvakrat dnevno skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat dnevno in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Če se kapsule Agenerase uporabljajo brez ritonavirja (ni njegovega učinka okrepitve), je potrebno uporabiti višje odmerke zdravila Agenerase (1200 mg dvakrat dnevno).

Otroci (4 do 12 let) in bolniki s telesno maso, manjšo od 50 kg: V kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili je priporočen odmerek kapsul Agenerase 20 mg/kg telesne mase dvakrat dnevno, skupni dnevni odmerek pa ne sme presegati 2400 mg (glejte poglavje 5.1).

Farmakokinetične lastnosti, učinkovitost in varnost zdravila Agenerase v kombinaciji z nizkimi odmerki ritonavirja ali drugimi zaviralci proteaz pri otrocih še niso bile ovrednotene, zato se je takšnim kombinacijam pri otrocih potrebno izogibati.

Otroci, mlajši od 4 let: Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti, uporabe zdravila Agenerase pri otrocih, mlajših od 4 let, ne priporočamo (glejte poglavje 5.2).

Starejši: Farmakokinetične lastnosti, učinkovitost in varnost amprenavirja pri bolnikih, starejših od 65 let, niso bile raziskane (glejte poglavje 5.2).

Oslabljen delovanje ledvic: Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic odmerka ni potrebno prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Oslabljen delovanje jeter: Glavna pot presnove amprenavirja poteka preko jeter. Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem jeter je potrebna previdnost pri uporabi kapsul Agenerase. Pri tej skupini bolnikov klinična učinkovitost in varnost nista bili dognani. Za osebe z oslabljenim delovanjem jeter so na voljo farmakokinetični podatki, ki se nanašajo na uporabo kapsul Agenerase brez ritonavirjevega učinka okrepitve. Na osnovi farmakokinetičnih podatkov je potrebno pri odraslih bolnikih z zmerno oslabljenim delovanjem jeter odmerek kapsul Agenerase zmanjšati na 450 mg dvakrat dnevno, pri odraslih bolnikih s hudo oslabljenim delovanjem jeter pa na 300 mg dvakrat dnevno. Za otroke z oslabljenim delovanjem jeter ne moremo podati priporočenega odmerka (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem jeter uporaba amprenavirja v kombinaciji z ritonavirjem ni bila raziskana. Za takšno kombinacijo ne moremo podati priporočenih odmerkov. Pri bolnikih z blažjo ali zmerno obliko oslabljenega delovanja jeter je potrebna previdnost pri sočasnem dajanju, pri bolnikih s hudo obliko oslabljenega delovanja jeter pa je sočasno dajanje kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.

Zdravilo Agenerase se ne sme uporabljati sočasno z zdravili ozke terapevtske širine, ki so substrat za citokrom P450 3A4 (CYP3A4). Sočasna uporaba ima lahko za posledico kompetitivno inhibicijo presnavljanja teh zdravil in izzove možnost hujših in/ali življenjsko usodnih neželenih učinkov, kot so: aritmija (npr. amiodaron, bepridil, kinidin, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoizid), depresija dihanja in/ali podaljšana sedacija (npr. peroralna uporaba triazolama ali midazolama (glede previdnostnih ukrepov ob parenteralni uporabi midazolama glejte poglavje 4.5)) ali periferni vazospazem ali ishemija in ishemija drugih tkiv, vključno s cerebralno ali miokardno ishemijo (npr. derivati ergot alkaloidov).

Zdravilo Agenerase je v kombinaciji z ritonavirjem kontraindicirano pri bolnikih s hudo obliko oslabljenega delovanja jeter.

Kombinacija rifampicina in zdravila Agenerase skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Agenerase v kombinaciji z ritonavirjem se ne sme dajati sočasno z zdravili ozke terapevtske širine, ki so močno odvisni od presnove z CYP2D6, npr. flekainid in propafenon (glejte poglavje 4.5).

Zeliščni pripravki s šentjanževko (*Hypericum perforatum*) se zaradi nevarnosti znižanja plazemskih koncentracij in manjše klinične učinkovitosti amprenavirja ne smejo uporabljati sočasno z amprenavirjem (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike je potrebno opozoriti, da zdravilo Agenerase ali katero koli drugo trenutno razpoložljivo protiretrovirusno zdravljenje ne ozdravi okužbe z virusom HIV, zato so še vedno možne oportunistične okužbe in drugi zapleti, povezani z okužbo z virusom HIV. Ni dokazov, da bi trenutno razpoložljiva protiretrovirusna zdravljenja, vključno z zdravilom Agenerase, lahko preprečila prenos virusa HIV med spolnim stikom ali z okuženo krvjo. Še naprej je potrebno kontinuirano skrbeti za ustrezne varnostne ukrepe.

Na osnovi trenutno razpoložljivih farmakodinamičnih podatkov je potrebno amprenavir uporabljati v kombinaciji s še najmanj dvema drugima protiretrovirusnima zdraviloma. V primeru monoterapije z amprenavirjem se hitro pojavijo rezistentni virusi (glejte poglavje 5.1). Kapsule Agenerase se morajo praviloma dajati v kombinaciji z nizkim odmerkom ritonavirja in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.2).

Jetreno obolenje: Pri bolnikih z znatnimi osnovnimi boleznimi jeter varnost in učinkovitost amprenavirja nista bili dokazani. Uporaba kapsul Agenerase v kombinaciji z ritonavirjem je kontraindicirana pri bolnikih s hudo obliko oslabiljenega delovanja jeter (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja veliko tveganje za pojav hudih in potencialno usodnih jetrnih neželenih učinkov. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C je potrebno upoštevati tudi relevantne podatke o teh zdravilih.

Med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem so se pri bolnikih z že obstoječimi motnjami v delovanju jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, pogosteje pojavljale nepravilnosti v jetrnem delovanju in jih je bilo potrebno nadzirati po splošno uveljavljenih načelih. Če se pri takšnih bolnikih pojavijo znaki poslabšanja jetrne bolezni, je potrebno razmisliti o začasni prekinitvi ali dokončni ukinitvi zdravljenja.

Interakcije z zdravili

Sočasne uporabe zdravila Agenerase v kombinaciji z ritonavirjem in flutikazonom ali drugimi glukokortikoidi, ki se presnavljajo s CYP3A4, ne priporočamo, razen v primerih, ko možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo (glejte poglavje 4.5).

Zaviralca HMG-CoA reduktaze lovastatin in simvastatin sta pri svoji presnovi zelo odvisna od CYP3A4. Zaradi zvečanega tveganja za miopatije, vključno z rabdomiolizo, se sočasna uporaba zdravila Agenerase s simvastatinom ali z lovastatinom ne priporoča. Previdnost je potrebna tudi ob sočasni uporabi zdravila Agenerase in atorvastatina; presnova slednjega je sicer manj odvisna od CYP3A4. V tem primeru je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka atorvastatina. Ob indikacijah za zdravljenje z zaviralci HMG-CoA reduktaze sta priporočena pravastatin ali fluvastatin (glejte poglavje 4.5).

Nekatera zdravila, kot so: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, triciklični antidepresivi in varfarin (nadzirati internacionalno normalizirano razmerje) lahko povzročijo resne ali življenjsko usodne neželene učinke. Za ta zdravila so na razpolago metode za nadziranje njihovih koncentracij; slednje naj bi zmanjšalo tveganje za pojav možnih težav glede varnosti ob sočasni uporabi.

Sočasne uporabe zdravila Agenerase in halofantrina ali lidokaina (sistemskega) ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Antiepileptike (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin) je treba uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki jemljejo omenjena zdravila sočasno z zdravilom Agenerase se učinkovitost slednjega lahko zmanjša zaradi zmanjšanih koncentracij amprenavirja v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Priporočamo nadziranje terapevtskih koncentracij zdravil za zaviranje imunske odzivnosti (ciklosporin, takrolimus, rapamicin), če se jih uporablja skupaj z zdravilom Agenerase (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi zdravila Agenerase in zaviralcev PDE5 (npr. sildenafil in vardenafil) svetujemo previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi zdravila Agenerase in delavirdina svetujemo previdnost (glejte poglavje 4.5).

Če se rifabutin daje sočasno z zdravilom Agenerase priporočamo, da se odmerek rifabutina zmanjša vsaj za 50 %. Pri sočasnem dajanju ritonavirja bo morda odmerek rifabutina potrebno še nadalje zmanjšati (glejte poglavje 4.5).

Ker obstaja možnost presnovnih interakcij z amprenavirjem, se lahko spremeni učinkovitost hormonskih kontraceptivov, vendar za predvidenje narave takšnih interakcij ni na razpolago dovolj podatkov. Pri ženskah v rodni dobi se tako priporočajo druge, učinkovite in varne kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba amprenavirja z metadonom vodi v znižanje koncentracij slednjega. Bolnike, ki prejemajo sočasno metadon in amprenavir, je potrebno nadzirati glede opiatnega abstinencijskega sindroma, še zlasti v primeru sočasne uporabe nizkega odmerka ritonavirja. Priporočil glede prilagajanja odmerka amprenavirja, če se le-ta uporablja sočasno z metadonom, trenutno ne moremo podati.

Kapsule Agenerase vsebujejo vitamin E (36 i.e./50 mg kapsulo), zato ni priporočljiva dodatna uporaba vitamina E.

Kapsule Agenerase vsebujejo tudi sorbitol (E420). Bolniki s hereditarno intoleranco za fruktozo tega zdravila ne smejo jemati.

Zaradi visoke vsebnosti propilenglikola v peroralni raztopini Agenerase in z njim povezane možne toksičnosti je ta oblika zdravila kontraindicirana pri otrocih, mlajših od štirih let, pri določenih drugih populacijah bolnikov pa je potrebna previdnost pri uporabi. Pred predpisovanjem je potrebno preveriti popolna navodila, ki so v Povzetku glavnih značilnosti zdravila za peroralno raztopino Agenerase.

Eksantem/kožne reakcije

Večina bolnikov z blagim ali zmernim kožnim izpuščajem lahko nadaljuje zdravljenje z zdravilom Agenerase. Ustrezen antihistaminik (npr. cetirizinijev diklorid) lahko omili srbež in pospeši resolucijo izpuščaja. Če eksantem spremljajo sistemski znaki, znaki alergije ali prizadetost sluznic, je potrebno uporabo zdravila Agenerase trajno ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Hiperglikemija

Pri bolnikih, ki so prejeli protiretrovirusna zdravila, vključno zaviralce proteaz, so poročali o pojavu sladkorne bolezni, o hiperglikemiji ali poslabšanju obstoječe sladkorne bolezni. Pri posameznikih je bila hiperglikemija huda in v nekaterih primerih povezana s ketoacidozo. Mnogi bolniki so imeli še druga obolenja, nekateri od njih so potrebovali zdravljenje z zdravili, ki so sama po sebi povezana s pojavom sladkorne bolezni ali hiperglikemijo. Pred začetkom zdravljenja s zdravilom Agenerase je treba opraviti preiskavo glukoze v krvi in jo med zdravljenjem redno ponavljati.

Lipodistrofija

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, je bilo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje povezano s prerazdelitvijo telesnega maščevja (lipodistrofija). Dolgotrajne posledice takšnega dogajanja trenutno niso poznane, vedenje o mehanizmu pa je nepopolno. Domneva se, da gre za povezavo med visceralno

lipomatozo in zaviralci proteaz ter lipoatrofijo in nukleozidnimi in nukleotidnimi zaviralci reverzne transkriptaze. Večje tveganje za lipodistrofijo je bilo povezano z individualnimi dejavniki, kot je višja starost, ter z od zdravila odvisnimi dejavniki, kot je dolgotrajnejše protiretrovirusno zdravljenje, in z njimi povezanimi presnovnimi motnjami. Klinični pregled mora obsegati oceno telesnih znakov prerazdelitve maščevja.

Zvišanje lipidov

Zdravljenje z amprenavirjem je povzročilo povečanje koncentracije trigliceridov in holesterola. Pred začetkom zdravljenja s zdravilom Agenerase je treba opraviti preiskavo trigliceridov in holesterola in jo med zdravljenjem redno ponavljati (glejte poglavje 4.8).

Motnje lipidov je potrebno klinično ustrezno zdraviti.

Hemofiliki

Pri bolnikih s hemofilijo A in B, ki so se zdravili z zaviralci proteaz, so poročali o pogostnejših krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami. Nekateri bolniki so dodatno dobivali faktor VIII. V več kot polovici poročenih primerov zdravljenje z zaviralci proteaz ni bilo prekinjeno ali pa se je po prekinitvi nadaljevalo. Mehanizem delovanja ni bil pojasnjen, kljub temu pa se domneva o vzročni povezavi. Hemofilike je tako potrebno opozoriti na možnost pogostnejših krvavitev.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije interakcij so bile izvedene z amprenavirjem kot edinim zaviralcem proteaz. Če se amprenavir in ritonavir dajeta sočasno, lahko prevlada presnovni interakcijski profil ritonavirja, saj je ritonavir močnejši zaviralec CYP3A4. Ritonavir tudi zavira CYP2D6 in je induktor CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 ter glukuronozil transferaze. Pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Agenerase in ritonavirjem je tako potrebno natančno preveriti podatke o predpisovanju ritonavirja.

Amprenavir in ritonavir se primarno presnavljata v jetih s CYP3A4. Tako lahko zdravila, ki bodisi z njima delijo to presnovno pot bodisi spremenijo aktivnost CYP3A4, spremenijo farmakokinetične lastnosti amprenavirja. Podobno lahko tudi amprenavir in ritonavir spremenita farmakokinetične lastnosti drugih zdravil, ki si delijo to presnovno pot.

Povezave s kontraindikacijami (glejte poglavje 4.3)

Substrati za CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom

Zdravilo Agenerase se ne sme dajati sočasno z zdravili z ozko terapevtsko širino, ki vsebujejo učinkovine, ki so substrati za citokrom P450 3A4 (CYP3A4). Zaradi sočasne uporabe se lahko pojavi kompetitivna presnova teh učinkovin in posledično povečanje njihovih plazemskih vrednosti, kar lahko povzroči resne in/ali smrtno nevarne neželene reakcije, kot so aritmije (npr. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimozi, kinidin, terfenadin) ali periferni vazospazem ali ishemija (npr. ergotamin, dihidroergotamin).

Substrati za CYP2D6 z ozkim terapevtskim indeksom

Zdravilo Agenerase v kombinaciji z ritonavirjem se ne sme dajati sočasno z zdravili, katerih učinkovine so močno odvisne od presnove s CYP2D6 in katerih povečane koncentracije v plazmi so povezane z resnimi in/ali smrtno nevarnimi neželenimi reakcijami. Takšni učinkovini sta tudi flekainid in propafenon.

Rifampicin

Rifampicin je močan induktor CYP3A4. Dokazano je bilo, da se vrednost AUC amprenavirja zmanjša za 82 %. Posledica tega je lahko upad protivirusnega delovanja in razvoj rezistence. Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti z zvečanjem odmerka drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostnosti jetrnih neželenih učinkov. Kombinacija rifampicina in zdravila Agenerase skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Serumske koncentracije amprenavirja se lahko ob sočasni uporabi rastlinskih pripravkov iz šentjanževke (*Hypericum perforatum*) znižajo. Slednje je posledica šentjanževkine indukcije presnovnih encimov zdravila. Rastlinski pripravki iz šentjanževke se torej ne smejo kombinirati z zdravilom Agenerase. Če bolnik že jemlje pripravke iz šentjanževke, je potrebno preveriti vrednosti amprenavirja in po možnosti virusa ter prenehati jemati pripravke iz šentjanževke. Ob prenehanju jemanja pripravkov iz šentjanževke se lahko vrednosti amprenavirja zvišajo. Odmerek amprenavirja bo morda potrebno prilagoditi. Inducirajoči učinek lahko vztraja še najmanj 2 tedna po opustitvi zdravljenja s pripravki iz šentjanževke.

- Druge kombinacije

Upoštevati je potrebno naslednje podatke o interakcijah, ki so bili pridobljeni pri odraslih.

Protiretrovirusna zdravila

- Zaviralci proteaz (PI-ji):

Indinavir: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem so se AUC, C_{min} in C_{max} indinavirja zmanjšale, in sicer AUC za 38 %, C_{min} za 27 % in C_{max} za 22 %. Klinični pomen teh sprememb ni poznan. AUC, C_{min} in C_{max} amprenavirja so se zvečale: AUC za 33 %, C_{min} za 25 % in C_{max} za 18 %. Ob sočasni uporabi indinavirja in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati.

Sakvinavir: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem sta se AUC in C_{min} sakvinavirja zmanjšali, in sicer AUC za 19 %, C_{min} pa za 48 %; C_{max} sakvinavirja se je zvišala za 21 %. Klinični pomen teh sprememb ni poznan. AUC, C_{min} in C_{max} amprenavirja so se zmanjšale: AUC za 32 %, C_{min} za 14 % in C_{max} za 37 %. Ob sočasni uporabi sakvinavirja in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati.

Nelfinavir: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem so se AUC, C_{min} in C_{max} nelfinavirja zvečale, in sicer AUC za 15 %, C_{min} za 14 % in C_{max} za 12 %. C_{max} amprenavirja se je znižala za 14 %, medtem ko sta se AUC in C_{min} amprenavirja zvečali, in sicer AUC za 9 % ter C_{min} za 189 %. Ob sočasni uporabi nelfinavirja in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati (glejte tudi Efavirenz spodaj).

Ritonavir: Ob sočasnem dajanju ritonavirja (100 mg dvakrat dnevno) in amprenavirja v obliki kapsul (600 mg dvakrat dnevno) so se, v primerjavi z doseženimi vrednostmi po dajanju amprenavirja v obliki kapsul v dnevnem odmerku 1200 mg dvakrat dnevno, AUC in C_{min} amprenavirja zvečale: AUC

za 64 % in C_{min} za 508 %. C_{max} amprenavirja se je znižala za 30 %. Da bi potrdili varnost in učinkovitost takšnega načina odmerjanja, so v kliničnih študijah uporabljali amprenavir v odmerku 600 mg dvakrat dnevno in ritonavir v odmerku 100 mg dvakrat dnevno.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra): V odprti farmakokinetični študiji so se AUC, C_{max} in C_{min} lopinavirja zmanjšale, in sicer AUC za 38 %, C_{max} za 28 % in C_{min} za 52 %, če so amprenavir (750 mg dvakrat dnevno) dajali v kombinaciji z zdravilom Kaletra (400 mg lopinavirja + 100 mg ritonavirja dvakrat dnevno). V isti študiji so se, v primerjavi z doseženimi vrednostmi po običajnih odmerkih amprenavirja (1200 mg dvakrat dnevno), AUC, C_{max} in C_{min} amprenavirja zvečale, in sicer AUC za 72 %, C_{max} za 12 % in C_{min} za 483 %.

Dosežene vrednosti C_{min} amprenavirja v plazmi po dajanju amprenavirja (600 mg dvakrat dnevno) v kombinaciji z zdravilom Kaletra (400 mg lopinavirja + 100 mg ritonavirja dvakrat dnevno) so bile približno za 40–50 % nižje kot po dajanju kombinacije amprenavir (600 mg dvakrat dnevno) plus ritonavir (100 mg dvakrat dnevno). Dodatno dodajanje ritonavirja h kombinaciji amprenavir plus zdravilo Kaletra je zvišalo vrednosti C_{min} lopinavirja, ne pa vrednosti C_{min} amprenavirja. Glede sočasnega dajanja amprenavirja in zdravila Kaletra ne moremo podati priporočenih odmerkov, svetujemo pa temeljito nadziranje, saj sta varnost in učinkovitost takšne kombinacije neznani.

- **Zaviralci nukleotidne in nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI-ji):**

Zidovudin: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem sta se AUC in C_{max} zidovudina zvečali, in sicer AUC za 31 % ter C_{max} za 40 %. AUC in C_{max} amprenavirja sta ostali nespremenjeni. Ob sočasni uporabi zidovudina in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati.

Lamivudin: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem sta AUC in C_{max} lamivudina in amprenavirja ostali nespremenjeni. Ob sočasni uporabi lamivudina in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati.

Abakavir: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem so AUC, C_{min} in C_{max} abakavirja ostale nespremenjene. AUC, C_{min} in C_{max} amprenavirja so se zvečale: AUC za 29 %, C_{min} za 27 % in C_{max} za 47 %. Ob sočasni uporabi abakavirja in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati.

Didanozin: Farmakokinetične študije o sočasni uporabi zdravila Agenerase in didanozina niso bile izvedene, vendar se zaradi njegovega antacidnega delovanja priporoča, da se didanozin in zdravilo Agenerase uporabljata vsaj z enournim presledkom (glejte Antacidi spodaj).

- **Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI-ji):**

Efavirenz: Pri odraslih je bilo opaženo, da efavirenz zmanjša C_{max} , AUC in $C_{min,ss}$ amprenavirja za približno 40 %. Če je amprenavir kombiniran z ritonavirjem, je učinek efavirenza kompenziran z ritonavirjevim učinkom okrepitve farmakokinetičnih lastnosti amprenavirja. Glede na to prilagajanje odmerkov ni potrebno, če se efavirenz daje v kombinaciji z amprenavirjem (600 mg dvakrat dnevno) in ritonavirjem (100 mg dvakrat dnevno).

Če se efavirenz daje v kombinaciji z amprenavirjem in nelfinavirjem, ni potrebno za nobenega izmed teh zdravil prilagajati odmerkov.

Zdravljenje z efavirenzom v kombinaciji z amprenavirjem in s sakvinavirjem ni priporočljivo, ker bo izpostava obema zaviralcema proteaz zmanjšana.

Za sočasno uporabo amprenavirja, drugega zaviralca proteaz in efavirenza pri otrocih ne moremo podati priporočenih odmerkov. Takim kombinacijam se je potrebno izogibati pri bolnikih z oslABLjenim delovanjem jeter.

Nevirapin: Učinek nevirapina na druge zaviralce proteaz in omejenost razpoložljivih dokazov dopuščata možnost, da lahko nevirapin zniža serumsko koncentracijo amprenavirja.

Delavirdin: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem so se AUC, $C_{\max}$ in $C_{\min}$ delavirdina zmanjšale, in sicer AUC za 61 %, $C_{\max}$ za 47 % in $C_{\min}$ za 88 %. AUC, $C_{\max}$ in $C_{\min}$ amprenavirja so se zvečale: AUC za 130 %, $C_{\max}$ za 40 % in $C_{\min}$ za 125 %.

Za sočasno uporabo amprenavirja in delavirdina ne moremo podati priporočenih odmerkov. Ob hkratni uporabi teh dveh zdravil svetujemo previdnost, saj je zaradi znižanih in potencialno subterapevtskih koncentracij delavirdina v plazmi njegova učinkovitost lahko zmanjšana.

Za sočasno uporabo amprenavirja, nizkih odmerkov ritonavirja in delavirdina ne moremo podati priporočenih odmerkov. Ob sočasni uporabi teh zdravil svetujemo previdnost in temeljito klinično in virološko nadziranje, saj je učinek kombinacije amprenavirja in ritonavirja na delavirdin težko napovedati.

Antibiotiki/antimikotiki

Rifabutin: Sočasna uporaba amprenavirja z rifabutinom je imela za posledico zvečanje AUC rifabutina za 193 %, hkrati pa je tudi narasla pogostnost z rifabutinom povezanih neželenih učinkov. Porast plazemske koncentracije rifabutina je verjetno posledica zaviranja presnove rifabutina na CYP3A4 s strani amprenavirja. Kadar je klinično nujno potrebna sočasna uporaba rifabutina in zdravila Agenerase, svetujemo zmanjšanje odmerka rifabutina na najmanj polovico priporočenega odmerka, čeprav klinični podatki niso na voljo. Sočasna uporaba ritonavirja lahko vodi do večjega povišanja koncentracije rifabutina.

Klaritromicin: Ob sočasni uporabi z amprenavirjem sta AUC in $C_{\min}$ klaritromicina ostali nespremenjeni, $C_{\max}$ klaritromicina pa se je znižala za 10 %. AUC, $C_{\min}$ in $C_{\max}$ amprenavirja so se zvečale, in sicer AUC za 18 %, $C_{\min}$ za 39 % in $C_{\max}$ za 15 %. Ob sočasni uporabi klaritromicina in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati. Sočasna uporaba ritonavirja lahko vodi do zvišanih koncentracij klaritromicina.

Eritromicin: Farmakokinetične študije o uporabi zdravila Agenerase v kombinaciji z eritromicinom niso bile izvedene, vendar lahko pride ob sočasni uporabi do porasta plazemskih koncentracij obeh zdravil.

Ketokonazol/itakonazol: Pri sočasni uporabi ketokonazola in amprenavirja sta se AUC in $C_{\max}$ ketokonazola zvišali, in sicer AUC za 44 %, $C_{\max}$ pa za 19 %. AUC amprenavirja se je zvišala za 31 %, $C_{\max}$ amprenavirja pa znižala za 16 %. Pričakuje se, da bi se koncentracije itakonazola zvišale podobno kot koncentracije ketokonazola. Pri sočasni uporabi ketokonazola ali itakonazola in amprenavirja ni treba prilagajati odmerka pri nobenem zdravilu. Pri sočasni uporabi fosamprenavirja v odmerku 700 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan in ketokonazola v odmerku 200 mg enkrat na dan se je plazemska $C_{\max}$ ketokonazola zvišala za 25 %, vrednosti AUC(0- τ) ketokonazola pa so bile za 2,69-krat višje kot pri uporabi ketokonazola v odmerku 200 mg enkrat na dan brez sočasne uporabe fosamprenavirja z ritonavirjem. Vrednosti $C_{\max}$, AUC in $C_{\min}$ amprenavirja so ostale nespremenjene. Pri sočasni uporabi skupaj z zdravilom Agenerase in ritonavirjem uporaba visokih odmerkov (> 200 mg/dan) ketokonazola ali itakonazola ni priporočljiva.

Druge možne interakcije

Druga zdravila, navedena spodaj, so primeri substratov, zaviralcev ali induktorjev CYP3A4, s katerimi bi, v primeru sočasne uporabe z zdravilom Agenerase, lahko prišlo do interakcij. Klinični pomen teh morebitnih interakcij ni znan in ga niso preučevali. V primeru sočasne uporabe teh zdravil in zdravila Agenerase je bolnike potrebno nadzirati glede morebitnih toksičnih reakcij, povezanih z njimi.

Antacidi: Na osnovi podatkov za druge zaviralce proteaz je priporočljivo, da se antacidi ne jemljejo sočasno z zdravilom Agenerase, ker bi lahko prišlo do motenj absorpcije slednjega. Priporočljivo je, da se antacidi in zdravilo Agenerase uporabljajo vsaj z enournim presledkom.

Antiepileptiki: Zaradi sočasne uporabe antiepileptikov, ki so znani induktorji encimov (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) skupaj z amprenavirjem se lahko zmanjšajo koncentracije amprenavirja v plazmi. Pri uporabi tovrstne kombinacije je potrebna previdnost. Priporočamo nadziranje terapevtskih koncentracij (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci kalcijevih kanalčkov: Amprenavir lahko povzroči povišanje serumskih koncentracij zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot so amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin in verapamil, kar ima lahko za posledico okrepljen učinek in toksičnost teh zdravil.

Zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije: Na osnovi podatkov za druge zaviralce proteaz je ob predpisovanju zaviralcev PDE5 (npr. sildenafil in vardenafil) bolnikom, ki prejemajo zdravilo Agenerase, potrebna previdnost. Zaradi sočasne uporabe zdravila Agenerase in zaviralcev PDE5 se lahko znatno povišajo plazemske koncentracije slednjih, kar lahko privede do neželenih dogodkov, vključno s hipotenzijo, motnjami vida in priapizmom (glejte poglavje 4.4)..

Flutikazonpropionat (interakcija z ritonavirjem): Pri zdravih osebah, ki so med klinično študijo 7 dni sočasno prejemale ritonavir v obliki 100 mg kapsul dvakrat dnevno in flutikazonpropionat v odmerku 50 µg intranazalno (4-krat dnevno) so ugotovili, da so se vrednosti flutikazonpropionata v plazmi znatno povečale, intrinzične vrednosti kortizola pa zmanjšale za približno 86 % (90 % interval zaupanja; 82-89 %). Večje učinke lahko pričakujemo pri uporabi inhalacijskih oblik flutikazonpropionata. Pri bolnikih, ki so prejemali ritonavir in inhalacijske ali intranazalne oblike flutikazonpropionata, so poročali o pojavu sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo. Omenjeni sistemski kortikosteroidni učinki se lahko pojavijo tudi pri uporabi drugih kortikosteroidov, ki se presnavljajo s P450 3A, npr. budezonid, zato sočasne uporabe zdravila Agenerase v kombinaciji z ritonavirjem in tovrstnimi glukokortikoidi ne priporočamo, razen v primerih, ko možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov (glejte poglavje 4.4). Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka glukokortikoida ob sočasnem skrbnem nadziranju lokalnih in sistemskih učinkov ali o zamenjavi z glukokortikoidom, ki ni substrat za CYP3A4 (npr. beklometazon). V primeru ukinitve kortikosteroida bo odmerek morda treba postopno zmanjševati daljši čas. Učinki visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na vrednosti ritonavirja v plazmi trenutno še niso znani.

Zaviralci HMG-CoA reduktaze: Za zaviralce HMG-CoA reduktaze, kot sta lovastatin in simvastatin, ki so pri presnovi zelo odvisni od CYP3A4, se ob sočasni uporabi z zdravilom Agenerase pričakuje znatno povišanje njihovih plazemskih koncentracij. Ker zvišane plazemske koncentracije zaviralcev HMG-CoA lahko povzročijo miopatijo, vključno z rabdomiolizo, se kombinacija teh zdravil z zdravilom Agenerase ne priporoča. Atorvastatin je pri presnovi sicer manj odvisen od CYP3A4, vendar je, pri sočasni uporabi z zdravilom Agenerase, potrebno uporabiti najnižji možni odmerek atorvastatina. Presnova pravastatina in fluvastatina ni odvisna od CYP3A4, tako interakcije z zaviralci proteaz niso pričakovane. V primeru indikacije za zdravljenje z zaviralci HMG-CoA reduktaze sta priporočena pravastatin in fluvastatin.

Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti: Priporočamo redno nadziranje terapevtskih koncentracij zdravil za zaviranje imunske odzivnosti (dokler se vrednosti ne ustalijo), saj se plazemske koncentracije ciklosporina, rapamicina in takrolimusa lahko povečajo, če se jih uporablja sočasno z amprenavirjem (glejte poglavje 4.4).

Midazolam: midazolam se intenzivno presnavlja preko CYP3A4. Sočasna uporaba zdravila Agenerase z ritonavirjem ali brez lahko vodi v visok porast koncentracij tega benzodiazepina. Raziskave medsebojnega delovanja ob sočasni uporabi zdravila Agenerase in benzodiazepinov niso bile izvedene. Na osnovi podatkov za druge zaviralce CYP3A4 je pričakovati, da bodo plazemske koncentracije midazolama ob peroralnem vnosu midazolama znatno višje. Zaradi tega naj se zdravilo Agenerase ne daje sočasno s peroralno apliciranim midazolamom (glejte poglavje 4.3), ob sočasni parenteralni aplikaciji zdravila Agenerase in midazolama pa je potrebna previdnost. Podatki o sočasni parenteralni uporabi midazolama in drugih zaviralcev proteaz nakazujejo možen 3- do 4-kratni porast plazemskih ravni midazolama. Če je zdravilo Agenerase z ritonavirjem ali brez dano sočasno s

parenteralno apliciranim midazolamom, naj se to zgodi na oddelku za intenzivno nego ali podobnem oddelku, ki omogoča skrbno klinično spremljanje bolnika in ustrezno ukrepanje v primeru respiratorne depresije in/ali podaljšane sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, še posebej v primeru, če je potreben več kakor en odmerek midazolama.

Metadon in opiatni derivati: Sočasna uporaba metadona in amprenavirja je imela za posledico zmanjšanje $C_{\max}$ in AUC aktivnega metadonovega enantiomera (R-enantiomer), in sicer $C_{\max}$ za 25 % in AUC za 13 %, medtem ko so se $C_{\max}$, AUC in $C_{\min}$ neaktivnega metadonovega enantiomera (S-enantiomer) tudi zmanjšale: $C_{\max}$ za 48 %, AUC za 40 % in $C_{\min}$ za 23 %. Če se metadon uporablja sočasno z amprenavirjem, je potrebno bolnike nadzirati glede opiatnega abstinenčnega sindroma, še posebno ob sočasni uporabi nizkih odmerkov ritonavirja.

Primerjava z neenakovredno kontrolno historično skupino pokaže, da je sočasna uporaba metadona in amprenavirja imela za posledico zmanjšanje AUC, $C_{\max}$ in $C_{\min}$ amprenavirja v serumu: AUC za 30 %, $C_{\max}$ za 27 % in $C_{\min}$ za 25 %. Zaradi svojstvene nizke zanesljivosti neenakovredne kontrolne historične skupine trenutno ne moremo podati priporočil glede prilagoditve odmerka amprenavirja, če se uporablja sočasno z metadonom.

Peroralni antitrombotiki: Priporočamo poostreno nadziranje internacionalnega normaliziranega razmerja, če se zdravilo Agenerase uporablja skupaj z varfarinom ali drugimi peroralnimi antitrombotiki, zaradi možnega zmanjšanja ali povečanja njihovega antitrombotičnega učinka (glejte poglavje 4.4).

Steroidi: Estrogeni in progestogeni lahko medsebojno učinkujejo z amprenavirjem, vendar trenutno dostopni podatki ne zadostujejo za opredelitev narave interakcij. Sočasna uporaba 0,035 mg etinilestradiola in 1,0 mg noretindrona je imela za posledico zmanjšanje AUC in $C_{\min}$ amprenavirja: AUC za 22 % in $C_{\min}$ za 20 %, $C_{\max}$ amprenavirja pa je ostala nespremenjena. $C_{\min}$ etinilestradiola se je zvišala za 32 %, medtem ko sta se AUC in $C_{\min}$ noretindrona zvečali: AUC za 18 % in $C_{\min}$ za 45 %. Za ženske v rodni dobi je priporočljiva uporaba alternativnih kontracepcijskih metod. Ob sočasni uporabi ritonavirja se učinek na koncentracije hormonskih kontraceptivov ne more predvideti, zato so tudi v primeru takšnega načina zdravljenja priporočene alternativne kontracepcijske metode.

Triciklični antidepresivi: Pri sočasnem zdravljenju z zdravilom Agenerase in tricikličnimi antidepresivi (npr. dezipramin, nortriptilin) priporočamo skrbno nadziranje terapevtskih učinkov in neželenih reakcij tricikličnih antidepresivov (glejte poglavje 4.4).

Paroksetin: Med sočasno uporabo z amprenavirjem in ritonavirjem se lahko koncentracija paroksetina v plazmi bistveno zmanjša. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ostaja neznan. Po retrospektivni primerjavi sodeč paroksetin ne spremeni farmakokinetičnih parametrov amprenavirja. Če je torej paroksetin uporabljen sočasno z zdravilom Agenerase in ritonavirjem, je priporočljivo prilagoditi odmerek paroksetina na podlagi klinične ocene antidepresivnega odziva. Poleg tega je treba pri bolnikih, ki dobivajo stabilen odmerek paroksetina in začnejo zdravljenje z zdravilom Agenerase in ritonavirjem, kontrolirati antidepresivni odziv.

Druge učinkovine: Amprenavir lahko zviša plazemske koncentracije drugih zdravilnih učinkovin, kot so: klopazapin, cimetidin, dapson in loratadin.

Nekatere učinkovine (npr. lidokain (sistemska uporaba) in halofantrin) lahko pri sočasni uporabi z zdravilom Agenerase povzročijo resne neželene reakcije. Sočasne uporabe ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost: Ni zadostnih podatkov o uporabi amprenavirja pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravilo se sme med nosečnostjo uporabljati le po temeljitem razmisleku o potencialnih koristih v primerjavi s potencialnim tveganjem za plod.

Dojenje: V podganjem mleku so zasledili amprenavirju sorodne snovi, vendar ni znano, ali se amprenavir izloča v človeško mleko. Študija o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri brejih podganah, ki so odmerke prejemale od trenutka nidacije v maternici do konca dojenja, je pokazala, da so mladiči v času dojenja manj pridobivali na teži. Sistemska izpostavljenost brejih samic v tej študiji je bila približno enaka izpostavljenosti bolnic po zaužitju priporočenega odmerka. Nadaljnji razvoj takšnih mladičev, vključno z njihovo sposobnostjo za razmnoževanje in kakovostjo razmnoževanja, ni kazal posledic tega, da so njihove matere dobivale amprenavir.

V primeru zdravljenja z zdravilom Agenerase je priporočljivo, da matere otrok ne dojijo. Dodatno je, z namenom preprečiti širjenje virusa, ravno tako priporočljivo, da matere, okužene z virusom HIV, otrok ne dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Varnost zdravila Agenerase je bila raziskovana pri odraslih in otrocih, starejših od 4 let, v nadzorovanih kliničnih študijah in v kombinaciji s številnimi drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Neželeni učinki, za katere se predpostavlja, da so povezani z uporabo zdravila Agenerase, so gastrointestinalni simptomi, eksantem in oralna/perioralna parestezija. Večina neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem z zdravilom Agenerase, je blagih do zmernih, zgodnjega pojava in le redko zahteva omejitev zdravljenja. Za mnoge izmed teh učinkov ni jasno, če so povezani z zdravilom Agenerase, drugimi zdravili, ki se sočasno uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV, ali s samim bolezenskim procesom.

Pri otrocih je narava varnostnega profila podobna tistemu pri odraslih.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti glede na MedDRA podatkovno bazo. Pogostnost je navedena kot:

Zelo pogosti	$\geq 1/10$
Pogosti	$\geq 1/100$ in $< 1/10$
Občasni	$\geq 1/1.000$ in $< 1/100$
Redki	$\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$

Kategorije pogostnosti navedenih neželenih učinkov temeljijo na podatkih kliničnih študij in spremljanja po pridobitvi dovoljenja za promet.

Večina navedenih neželenih učinkov izhaja iz dveh kliničnih študij (PROAB3001, PROAB3006), ki sta vključevali osebe, ki so prejemale zdravilo Agenerase v odmerku 1200 mg dvakrat dnevno in s PI-ji predhodno še niso bile zdravljene. Vključeni so tako neželeni učinki (stopnje 2–4), ki so se pojavili pri $> 1\%$ bolnikov in so jih raziskovalci, ki so o njih poročali, pripisali preučevanemu zdravilu, kot tudi laboratorijska odstopanja stopnje 3–4, ki so bila povezana z zdravljenjem. Upoštevati je potrebno, da podatki primerjalnih skupin niso všteti.

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti:	hiperholesterolemija
Pogosti:	zvišanje vrednosti trigliceridov, zvišanje vrednosti amilaze, nenormalna prerazdelitev maščevja, anoreksija
Občasni:	hiperglikemija

O zvišanih vrednostih trigliceridov, zvišanih vrednostih amilaze in o hiperglikemiji (stopnja 3–4) so poročali predvsem pri bolnikih z nenormalnimi osnovnimi vrednostmi.

Zvišanje vrednosti holesterola je bilo stopnje 3–4.

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je bilo pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, povezano s prerazdelitvijo telesnega maščevja (lipodistrofija), vključno z izgubo perifernega in obraznega podkožnega maščevja, s povečanjem intraabdominalnega in visceralnega maščevja, s hipertrofijo dojke in z dorzocervikalno akumulacijo maščevja (bivolja grba).

V študiji PROAB3001 so bili znaki nenormalne prerazdelitve maščevja med zdravljenjem z amprenavirjem redki. Med 113 bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so 36 tednov (srednji čas zdravljenja) prejeli amprenavir v kombinaciji z lamivudinom/zidovudinom, so poročali le o enem primeru (bivolja grba; < 1 %). V študiji PROAB3006 so poročali o sedmih primerih (3 %) pri 245 predhodno z NRTI-ji že zdravljenih oseb, ki so se zdravile z amprenavirjem, in o 27 primerih (11 %) pri 241 oseb, ki so se 56 tednov (srednji čas zdravljenja, $p < 0,001$) zdravile z indinavirjem v kombinaciji z različnimi NRTI-ji.

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je bilo povezano s presnovnimi motnjami, kot so hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, insulinska rezistenca, hiperglikemija in hiperlaktatemija (glejte poglavje 4.4).

Psihiatrične motnje

Pogosti: razpoloženske motnje, depresivne motnje

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Pogosti: oralna/perioralna parestezija, tremor, motnje spanja

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: driska, navzea, flatulenca, bruhanje

Pogosti: abdominalna bolečina, nelagodni občutki v trebuhu, simptomi dispepsije, neredna stolica

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: zvišanje vrednosti transaminaz

Občasni: hiperbilirubinemija

O zvišanih vrednostih transaminaz in hiperbilirubinemiji (stopnja 3–4) so poročali predvsem pri bolnikih z nenormalnimi osnovnimi vrednostmi. Skoraj vsi bolniki, pri katerih so testi jetrnih funkcij odstopali od normalnih vrednosti, so bili sočasno okuženi z virusom hepatitisa B ali C.

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: eksantem

Občasni: angioedem

Redki: Stevens-Johnsonov sindrom

Izpuščaji so bili običajno v obliki blažjih do zmernih, srbečih ali nesrbečih, eritemskih ali makulopapuloznih kožnih eflorescenc, ki so se pojavile med drugim tednom zdravljenja in brez prekinitve zdravljenja z amprenavirjem izginile spontano v dveh tednih. O večji pojavnosti eksantema so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z amprenavirjem v kombinaciji z efavirenzom. Pri bolnikih,

ki so se zdravili z amprenavirjem, pa so se pojavile tudi hude ali življenjsko usodne kožne reakcije (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva

V povezavi z zaviralci proteaz, zlasti v kombinaciji z nukleozidnimi analogi, so poročali o zvišanih vrednostih CPK (kreatin-fosfokinaze), mialgiji, miozitisu in redkeje o rabdomiolizi.

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: utrujenost

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni s PI-ji in so prejeli kapsule Agenerase v odmerku 600 mg dvakrat dnevno in ritonavir v nizkem odmerku 100 mg dvakrat dnevno sta bili vrsta in pogostnost neželenih učinkov (stopnje 2–4) ter laboratorijskih odstopanj stopnje 3–4 podobni tistim, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli samo zdravilo Agenerase. Izjema je bilo le zelo pogosto zvišanje vrednosti trigliceridov in zelo pogosto zvišanje vrednosti CPK pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Agenerase skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročila o prevelikem odmerjanju zdravila Agenerase so skopa. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno bolnika nadzirati glede znakov toksičnosti (glejte poglavje 4.8) in po potrebi zagotoviti običajno podporno terapijo. Ker se amprenavir močno veže na proteine, je malo verjetno, da bi dializa koristila pri zniževanju njegovih vrednosti v krvi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci proteaz, Oznaka ATC: J05A E05

Mehanizem delovanja

Amprenavir je kompetitivni zaviralec proteaze virusa HIV-1. Amprenavir se veže na aktivno mesto proteaze virusa HIV-1 in tako prepreči nastajanje virusnih gag in gag-pol poliproteinskih predhodnikov, kar ima za posledico tvorbo nezrelih in nekužnih virusnih delcev. Protivirusna aktivnost fosamprenavirja, opažena *in vitro*, je posledica prisotnosti amprenavirja v sledih.

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Protivirusna aktivnost amprenavirja proti HIV-1 IIIB *in vitro* je bila vrednotena na akutno in kronično okuženih limfoblastnih celičnih linijah (MT-4, CEM-CCRF, H9) in na limfocitih iz periferne krvi. Pri akutno okuženih celicah se je 50 % inhibitorna koncentracija (IC_{50}) amprenavirja gibala med 0,012 in 0,08 μM , pri kronično okuženih celicah pa je bila 0,41 μM ; (1 μM = 0,50 $\mu g/ml$). Povezava med protivi-HIV-1 aktivnostjo amprenavirja *in vitro* in inhibicijo replikacije HIV-1 pri človeku ni bila določena.

Rezistenca

In vitro

Med serijskimi pasažami *in vitro* so izolirali izolate virusa HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo za amprenavir. Zmanjšana občutljivost za amprenavir je bila povezana z virusom pri katerem so se pojavile mutacije I50V, I84V, V32I+I47V ali I54M.

In vivo

a) Bolniki, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili ali z zaviralci proteaz

(Opozorilo: Zdravilo Agenerase ni odobreno za zdravljenje bolnikov, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili ali z zaviralci proteaz).

V razvojnem programu uporabe amprenavirja/fosamprenavirja s sočasno uporabo ritonavirja ali brez so bili ovrednoteni različni režimi zdravljenja. Analize primerov virusnega neodziva v teh režimih so pokazale štiri glavne mehanizme odpornosti: V32I+I47V, I50V, I54L/M in I84V. Dodatne mutacije, ki so jih opazili in lahko pripomorejo k odpornosti, so: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V in I93L.

Pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, so se pri zdravljenju s trenutno priporočenimi odmerki fosamprenavirja/ritonavirja opisane mutacije pojavile redko, podobno kot pri drugih režimih zdravljenja z zaviralci proteaz z okrepitvijo z ritonavirjem. V študiji ESS100732 se je pri zdravljenju s fosamprenavirjem 700 mg/ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan v 48. tednu virusni neodziv pojavil pri 16 od 434 bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, pri čemer so določili genotip 14 izolatov. Rezistenčna mutacija proteaze je bila prisotna pri 3 od 14 izolatov. Pri vsakem od 3 izolatov so poročali o eni rezistenčni mutaciji: K20K/R, I54I/L ali I93I/L.

Virusni neodziv se je pojavil pri 14 od 59 vključenih otrok, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralci proteaz. Pri 13 bolnikih z virusnim neodzivom so z genotipsko analizo izolatov ugotovili podoben vzorec rezistence kot pri odraslih bolnikih.

b) Bolniki, ki so se že zdravili z zaviralci proteaz

Amprenavir

V študijah bolnikov, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz, PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg dvakrat na dan in podštudijah A in B, v katere je bilo vključenih 80 oziroma 37 bolnikov), so se pri bolnikih z virusnim neodzivom pojavile naslednje mutacije: 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 in I93L/M.

Fosamprenavir

V študijah bolnikov, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz, APV30003 in njenem podaljšku, APV30005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg dvakrat na dan: n=107), so se pri bolnikih z virusnim neodzivom med 96 tedni zdravljenja pojavile naslednje mutacije: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V in L90M.

V študijah APV20003 in APV29005, ki so jih izvedli pri otrocih, je 67 bolnikov, ki se se predhodno že zdravili z zaviralci proteaz, prejelo fosamprenavir / ritonavir. Genotipsko je bilo določenih 22 izolatov virusa z neodzivom na zdravljenje. Mutacije proteaz so se med zdravljenjem pojavile pri devetih bolnikih. Profili mutacij so bili podobni tistim pri odraslih, ki so se predhodno že zdravili z zaviralci proteaz in so se zdravili s fosamprenavirjem / ritonavirjem.

Analize na osnovi genotipskega testiranja rezistence

Za ocenjevanje delovanja amprenavirja / ritonavirja ali fosamprenavirja / ritonavirja pri osebah z izolati, odpornimi na zaviralce proteaz, se lahko uporabijo genotipski interpretacijski sistemi. Trenutni (julij 2006) ANRS AC-11 algoritem za fosamprenavir / ritonavir opredeljuje rezistenco kot prisotnost mutacij V32I+I47A/V ali I50V ali vsaj štirih mutacij izmed: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V in L90M ter je povezan tako s povečano fenotipsko odpornostjo na fosamprenavir z ritonavirjem kot tudi z zmanjšano verjetnostjo virusnega odziva (rezistence). Izsledki o pomenu določenih mutacij ali mutacijskih vzorcev so predmet dopolnjevanja z dodatnimi podatki, zato priporočamo, da pri analiziranju rezultatov rezistenčnih testov vedno upoštevate najnovejše interpretacijske sisteme.

Analize na osnovi fenotipskega testiranja rezistence

Za ocenjevanje delovanja amprenavirja /ritonavirja ali fosamprenavirja /ritonavirja pri bolnikih z izolati, odpornimi na zaviralce proteaz, se lahko uporabijo klinično ovrednoteni fenotipski interpretacijski sistemi v kombinaciji z genotipskimi podatki. Podjetja, ki razvijajo diagnostične teste za odkrivanje rezistence, so objavila klinične fenotipske mejne vrednosti za FPV/RTV, ki se jih lahko uporabi pri interpretaciji rezultatov testiranja rezistence.

Navzkrižna rezistenca

Med *in vitro* serijskimi pasažami so izbrali izolate virusa HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo za amprenavir. Zmanjšana občutljivost za amprenavir je bila povezana z virusom, pri katerem je prišlo do mutacij I50V ali I84V ali V32I+I47V ali I54M. Vsak od teh štirih genetskih vzorcev, ki so povezani z zmanjšano občutljivostjo za amprenavir, povzroča tudi določeno stopnjo navzkrižne odpornosti na ritonavir, občutljivost za indinavir, nelfinavir in sakvinavir pa se običajno ohrani. Podatki o navzkrižni odpornosti med amprenavirjem in drugimi zaviralci proteaz so za vse štiri mehanizme odpornosti fosamprenavirja, same ali v kombinaciji z drugimi mutacijami. Na osnovi podatkov, pridobljenih pri petindvajsetih bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in pri katerih je bilo zdravljenje z režimom, ki je vključeval fosamprenavir, neuspešno (pri enem od njih je bila v izhodišču prisotna odpornost na lopinavir in sakvinavir, pri enem pa na tipranavir), mehanizem rezistence, povezan z amprenavirjem, povzroča omejeno navzkrižno rezistenco na atazanavir/ritonavir (trije od 25 izolatov), darunavir/ritonavir (štirje od 25 izolatov), indinavir/ritonavir (eden od 25 izolatov), lopinavir/ritonavir (trije od 24 izolatov), sakvinavir (trije od 24 izolatov) in tipranavir/ritonavir (štirje od 24 izolatov). Nasprotno pa amprenavir ohrani učinkovitost proti nekaterim izolatom, ki so odporni na druge zaviralce proteaz. Ta ohranjena učinkovitost je odvisna od števila in tipa rezistenčnih mutacij proteaze izolatov.

Število ključnih mutacij, povezanih z rezistenco na zaviralce proteaz, znatno narašča z daljšanjem trajanja neuspešnega zdravljenja s kombinacijami, ki vključujejo zaviralce proteaz. Da bi omejili kopičenje multiplih mutacij, ki so lahko odgovorne za neuspeh nadaljnjega zdravljenja, je priporočljiva zgodnja ukinitvev neučinkovitih zdravljenj.

Malo je verjetno, da bi se med amprenavirjem in zaviralci reverzne transkriptaze pojavila navzkrižna rezistenca, saj so njihovi tarčni encimi različni.

Zaradi hitrega pojava rezistence virusa se zdravila Agenerase ne priporoča za uporabo v monoterapiji.

Klinične izkušnje:

Odrasli, ki so se že zdravili s PI-ji; okrepljeno zdravilo Agenerase v obliki kapsul

Dokaz učinkovitosti zdravila Agenerase v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan temelji na randomizirani odprti študiji PRO30017, v kateri so bolniki z virusnim neodzivom (virusna obremenitev ≥ 1.000 kopij /ml), ki so se že zdravili s PI-ji, prejeli bodisi zdravilo Agenerase (600 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z ritonavirjem (100 mg dvakrat na dan) in nukleozidne analoge (NRTI-je) ali pa so bili standardno zdravljeni s PI-ji, predvsem z okrepitevijo z nizkim odmerkom RTV.

Stotriinšestdeset (163) bolnikov z virusom, občutljivim za zdravilo Agenerase, vsaj en drug PI in vsaj en NRTI, je bilo vključenih v podštudijo A PRO30017. Primarna analiza je vrednotila enakovrednost APV/r v primerjavi s skupino, ki je bila standardno zdravljena s PI-ji, glede na časovno odvisne povprečne spremembe od izhodišča (AAUCMB) v plazemski virusni obremenitvi (HIV-1 RNA) v 16. tednu z uporabo enakovredne meje 0,4 log₁₀ kopij/ml.

Rezultati v 16. tednu

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	Standardno zdravljenje s PI-ji (n = 83): Indinavir / RTV (29 %) Lopinavir / RTV (36 %) Sakvinavir / RTV(20 %)	Razlika v zdravljenju
<i>Izhodiščne značilnosti</i>			
Srednja vrednost HIV-1 RNA (log ₁₀ kopij/ml) (razpon)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Srednja vrednost števila celic CD4 (celice/ml) (razpon)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Število predhodno uporabljenih PI-jev [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Srednje število primarnih mutacij PI-jev ¹	1,0 (razpon 0-2)	1,0 (razpon 0-2)	
Število predhodno uporabljenih NRTI-jev [n (%)]			
≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Izid^a</i>			
Srednja plazemska vrednost HIV-1 RNA AAUCMB (log ₁₀ kopij/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (–0,250, 0,335) ^c
Plazemska vrednost HIV-1 RNA pod 400 kopij/ml (%)	66	70	6 (–21, 9) ^c

^a Vključeni (izpostavljeni) bolniki: opazovalna analiza

^b Srednja stratificirana razlika

^c 95 % interval zaupanja

¹ Primarne mutacije po definiciji IAS USA v času prvotne analize v letu 2002 so: D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Predhodno intenzivno zdravljeni otroci, zdravilo Agenerase brez okrepitev

Dokaz učinkovitosti zdravila Agenerase brez okrepitev temelji na dveh nenadzorovanih kliničnih študijah, v kateri je bilo vključenih 288 z virusom HIV okuženih otrok, starih od 2 do 18 let. 152 od teh otrok je bilo predhodno že zdravljenih s PI-jem. Študiji sta vrednotili uporabo zdravila Agenerase v obliki peroralne raztopine in v obliki kapsul v odmerkih 15 mg/kg trikrat na dan, 20 mg/kg trikrat na dan, 20 mg/kg dvakrat na dan in 22,5 mg/kg dvakrat na dan. Večina otrok je sicer prejela odmerek 20 mg/kg dvakrat na dan. Otroci, stari najmanj 13 let in s telesno maso najmanj 50 kg, so prejeli zdravilo Agenerase v odmerku 1.200 mg dvakrat na dan. Otroci sočasno niso prejeli nizkega

odmerka ritonavirja. Večina otrok, ki se je že zdravila s PI-ji, je bila predhodno, sočasno z zdravilom Agenerase, izpostavljena vsaj še enemu (78 %) ali dvema (42 %) NRTI-jema. V 48. tednu so bile pri približno 25 % vključenih otrok plazemske vrednosti HIV-1 RNA < 10.000 kopij/ml in pri 9 % < 400 kopij/ml. Srednja sprememba števila celic CD4+ od izhodišča je bila 26 celic/mm³ (n = 74).

Pri otrocih, ki so se že zdravili s PI-ji, je na osnovi teh podatkov pri izbiranju najboljše oblike zdravljenja treba skrbno razmisliti o koristi uporabe zdravila Agenerase brez okrepitve.

O uporabi zdravila Agenerase z okrepitevijo pri otrocih ni podatkov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: Amprenavir se po peroralnem vnosu hitro in dobro absorbira. Absolutna biološka uporabnost ni znana zaradi pomanjkanja primerne intravenske oblike, ki bi jo lahko uporabljali pri ljudeh. Približno 90 % zaužitega, z radionuklidi označenega odmerka amprenavirja je bilo izoliranega iz urina in blata, zlasti v obliki presnovkov amprenavirja. Po zaužitju je srednji čas (t_{max}) do največje serumske koncentracije amprenavirja znašal za kapsule 1–2 uri in za peroralno raztopino približno 0,5–1 ure. Drugi vrh koncentracij so opazili po 10–12 urah in lahko predstavlja bodisi zapoznelo absorpcijo bodisi enterohepatično recirkulacijo.

Pri terapevtskih odmerkih (1200 mg dvakrat dnevno) je srednja maksimalna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{max,ss}$) amprenavirja, prejetega v obliki kapsul, znašala 5,36 µg/ml (0,92–9,81), minimalna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{min,ss}$) pa 0,28 µg/ml (0,12–0,51). Srednji AUC je pri odmerjanju na vsakih 12 ur znašal 18,46 µg h/ml (3,02–32,95). Izkazalo se je, da so 50 mg in 150 mg kapsule bioekvivalentne. Biološka uporabnost peroralne raztopine je pri enakih odmerkih v primerjavi s kapsulami manjša, pri peroralni raztopini je AUC manjša za približno 14 %, C_{max} pa za 19 % (glejte poglavje 4.2).

V primerjavi z vrednostmi, doseženimi po prejemu amprenavirja v odmerkih po 1200 mg dvakrat dnevno, so se pri sočasnem dajanju ritonavirja (100 mg dvakrat dnevno) in amprenavirja (600 mg dvakrat dnevno) AUC in C_{min} amprenavirja zvečale, in sicer AUC za 64 %, C_{min} pa za 508 %; C_{max} amprenavirja se je znižala za 30 %.

Čeprav zaužitje amprenavirja s hrano zmanjša AUC za 25 %, hrana nima vpliva na koncentracijo amprenavirja 12 ur po zaužitju odmerka (C_{12}). Kljub temu da hrana vpliva na obseg in hitrost absorpcije, se minimalna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{min,ss}$) zaradi hrane ne spremeni.

Porazdelitev: Navidezni volumen porazdelitve znaša približno 430 litrov (6 l/kg pri telesni masi 70 kg), kar nakazuje na obsežen volumen porazdelitve in zmožnost prostega prehajanja amprenavirja v tkiva izven sistemske cirkulacije. Koncentracija amprenavirja v cerebrospinalni tekočini znaša manj kot 1 % njegove plazemske koncentracije.

V *in vitro* študijah je vezava amprenavirja na proteine približno 90 %. Amprenavir se primarno veže na kisli glikoprotein alfa-1 (AAG), vendar tudi na albumin. Pokazalo se je, da se koncentracije AAG med protiretrovirusnim zdravljenjem zmanjšujejo. Ta sprememba zmanjša skupno plazemsko koncentracijo učinkovine, pri čemer količina aktivnega nevezanega amprenavirja verjetno ostane nespremenjena. Medtem ko absolutne koncentracije proste učinkovine ostanejo konstantne, se med odmernim intervalom odstotek proste učinkovine skladno s celokupno koncentracijo aktivne učinkovine v stanju dinamičnega ravnovesja spreminja od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$. To vodi v fluktuacijo navideznega volumna porazdelitve celokupne učinkovine, volumen porazdelitve proste učinkovine pa se ne spreminja.

Na splošno niso opazili klinično pomembnih interakcij zaradi izpodrivanja z zdravili, ki se primarno vežejo na AAG. Zato je zelo malo verjetno, da bi zaradi izpodrivanja z vezavnih mest na proteinih pri jemanju amprenavirja prišlo do medsebojnega delovanja z drugimi zdravili.

Presnova: Amprenavir se primarno presnavlja v jetrih, manj kot 3 % se ga v nespremenjeni obliki izloči z urinom. Primarna presnovna pot poteka preko encima citokrom P450 CYP3A4. Amprenavir je substrat za CYP3A4 in ga zavira, zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi zdravil, ki so induktorji, zaviralci ali substrati CYP3A4, in zdravila Agenerase (glejte poglavja 4.3, 4.4, in 4.5).

Izločanje: Plazemski razpolovni čas izločanja znaša za amprenavir od 7,1 do 10,6 ur. Plazemski razpolovni čas amprenavirja se poveča, če se kapsule Agenerase dajejo sočasno z ritonavirjem. Po zaužitju več peroralnih odmerkov amprenavirja (1200 mg dvakrat dnevno) ni prihajalo do znatnega kopičenja učinkovine v telesu. Poglavitna pot izločanja amprenavirja iz telesa poteka preko presnove v jetrih, pri čemer se ga manj kot 3 % izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Približno 14 % amprenavirja se izloči v obliki presnovkov ali nespremenjeni obliki z urinom, približno 75 % pa z blatom.

Posebne populacije:

Pedrija: Farmakokinetične lastnosti zdravila Agenerase pri otrocih (starejših od 4 let) so podobne tistim pri odraslih. Pri odmerjanju 20 mg/kg dvakrat dnevno in 15 mg/kg trikrat dnevno so za kapsule Agenerase ugotovili podobno dnevno izpostavo amprenavirju kot pri odraslih, ki so prejeli odmerek 1200 mg dvakrat dnevno. Biološka uporabnost amprenavirja v peroralni raztopini je za 14 % manjša kot v kapsulah, zato kapsule Agenerase in peroralna raztopina Agenerase nista zamenljivi v enakih miligramskih odmerkih.

Starejši: Farmakokinetičnih lastnosti amprenavirja niso preučevali pri bolnikih, starejših od 65 let.

Oslabljen delovanje ledvic: Bolnikov z oslabljenim delovanjem ledvic niso posebej preučevali. Z urinom se v nespremenjeni obliki izloči manj kot 3 % terapevtskega odmerka amprenavirja. Vpliv oslabljenega delovanja ledvic na izločanje amprenavirja je minimalen, zato prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno. Ledvični očistek ritonavirja je prav tako malenkosten, tako je vpliv oslabljenega delovanja ledvic na izločanje amprenavirja in ritonavirja minimalen.

Oslabljen delovanje jeter: Pri bolnikih z zmerno do hujšo obliko oslabljenega delovanja jeter se farmakokinetične lastnosti amprenavirja znatno spremenijo. Pri bolnikih z zmerno obliko oslabljenega delovanja se je AUC povečala skoraj za trikrat, pri tistih s hudo obliko pa za štirikrat. V ustreznem razmerju z AUC se je zmanjšal tudi očistek. Takšnim bolnikom je torej potrebno odmerke zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Takšen način odmerjanja zagotavlja vrednosti amprenavirja v plazmi, ki so primerljive s tistimi pri zdravih osebah, ki prejema amprenavir v odmerku 1200 mg dvakrat dnevno brez sočasnega dajanja ritonavirja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V dolgotrajnih študijah kancerogenega potenciala amprenavirja na miših in podganah je pri samcih ob izpostavi odmerkom, ekvivalentni 2,0-kratnim (miši) ali 3,8-kratnim (podgane) odmerkom, ki se dajejo človeku (1200 mg amprenavirja samega dvakrat dnevno), prihajalo do benignih hepatocelularnih adenomov. Pri mišjih samcih so bila pri odmerkih, ki so bili vsaj 2,0-krat večji od terapevtske izpostave pri človeku, opažena spremenjena hepatocelularna žarišča.

Pri vseh skupinah mišjih samcev, ki so bile izpostavljene amprenavirju, je bila opažena višja pojavnost hepatocelularnih karcinomov. Kljub temu pa je bilo z ustreznimi testi ugotovljeno, da se to povišanje statistično značilno ne razlikuje od kontrolne populacije mišjih samcev. Mehanizem nastanka hepatocelularnih adenomov in karcinomov, ki so bili ugotovljeni v teh študijah, ni pojasnjen, pomen opaženih učinkov pa je za človeka nezanesljiv. Ne glede na vse je iz podatkov o izpostavi človeka tako v kliničnih študijah kot pri redni uporabi malo dokazov, ki bi nakazovali, da imajo navedene ugotovitve klinični pomen.

Z *in vitro* in *in vivo* testi genotoksičnosti, vključno z bakterijsko reverzno mutacijo (Ames test), mišjimi limfomi, s podganjimi mikronukleusi in kromosomsko aberacijo na humanih perifernih limfocitih, je bilo ugotovljeno, da amprenavir ni mutagen ali genotoksičen.

Klinično pomembni izsledki toksikoloških študij na odraslih živalih se nanašajo predvsem na jetra in gastrointestinalne motnje. Toksični učinki na jetra so se pokazali predvsem v obliki porasta vrednosti jetrnih encimov, teže jeter in v mikroskopskih spremembah, vključno z nekrozo hepatocitov. Tovrstne posledice se lahko v klinični uporabi nadzirajo in odkrijejo z meritvami vrednosti AST, ALT in aktivnosti alkalne fosfataze. Vendar pri bolnikih, ki so bili zdravljeni v kliničnih študijah, niso opazili znatnejše toksičnosti za jetra niti v času jemanja niti po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Agenerase.

Amprenavir ni prizadel plodnosti.

V študijah na živalih ni bilo opaziti lokalne toksičnosti ali potenciala senzitacije, pokazala pa se je rahla iritativnost na očesu kunca.

Študije toksičnosti pri mladičih, ki so dobivali zdravila od četrtega dneva starosti, so pokazale visoko stopnjo umrljivosti tako pri živalih v kontrolni skupini kot pri tistih, ki so prejemale amprenavir. Dobljeni rezultati kažejo, da se pri mladičih, katerih presnovne poti še niso docela razvite, amprenavir ali nekatere druge sestavine zdravila (npr. propilenglikol, PEG 400) niso mogli izločati. Vendar možnosti anafilaksijske reakcije, povezane s PEG 400, ni mogoče izključiti. Varnost in učinkovitost amprenavirja pri otrocih, mlajših od 4 let, še nista bili dokazani s kliničnimi študijami.

Pri brejih miših, podganah in kunčicah ni bilo večjih učinkov na embriofetalni razvoj. Toda ob sistemski plazemski izpostavljenosti, ki je bila znatno nižja (kunčice) ali neznatno višja (podgane) od pričakovane plazemske izpostavljenosti bolnic med terapevtskim odmerjanjem, so opazili več manjših sprememb, vključno s podaljšanjem timusa in z manjšimi spremembami skeleta, kar kaže na upočasnitev razvoja. Tako pri kunčicah kot pri podganah so opazili povečanje teže posteljice v odvisnosti od odmerka, kar bi lahko pomenilo, da amprenavir vpliva na funkcijo placente. Priporočljivo je torej, da ženske, ki v rodni dobi jemljejo zdravilo Agenerase, uporabljajo zanesljivo kontracepcijsko metodo (npr. mehanska kontracepcija).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ovojnica kapsule: želatina, glicerol, raztopina d-sorbitola (E420) in sorbitanov, titanov dioksid, rdeče črnilo za tisk.

Vsebina kapsule: D- α -tokoferilpolietilenglikol 1000 sukcinat (TPGS), makrogol 400 (PEG 400), propilenglikol.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bele plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki vsebujejo 480 kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Barkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/148/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 20. oktober 2000

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 17. november 2005

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Agenerase 150 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka kapsula vsebuje 150 mg amprenavirja.

Pomožne snovi:
d-sorbitol (E420)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Mehke kapsule.

Podolgovate, neprozorne, sivobeke do krem barve, z oznako 'GX CC2'.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Agenerase je, v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, indicirano za zdravljenje odraslih in otrok, starejših od 4 let, ki so okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1) in so predhodno že bili zdravljeni z zaviralcem proteaz (PI-jem). Kapsule Agenerase se morajo praviloma dajati skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja, ki stopnjuje farmakokinetične lastnosti amprenavirja (glejte poglavji 4.2 in 4.5). Izbira amprenavirja mora temeljiti na individualnem testiranju virusne rezistence in podatkih predhodnega zdravljenja bolnikov (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s PI-jem, korist okrepitve učinka zdravila Agenerase z ritonavirjem ni bila dokazana (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami v zdravljenju z virusom HIV okuženih bolnikov.

Vsem bolnikom je potrebno poudariti pomembnost natančnega upoštevanja predpisanega načina odmerjanja zdravila.

Zdravilo Agenerase se uporablja peroralno in se sme jemati s hrano ali brez nje.

Za uporabo pri otrocih in odraslih, ki niso zmožni pogoltniti kapsul, je zdravilo Agenerase na voljo tudi v obliki peroralne raztopine. Biološka uporabnost amprenavirja v peroralni raztopini je za 14 % manjša kot v kapsulah, zato kapsule Agenerase in peroralna raztopina Agenerase niso zamenljive v enakih miligramskih odmerkih (glejte poglavje 5.2).

Odrasli in mladostniki, stari 12 let ali več (s telesno maso, večjo od 50 kg): Priporočen odmerek kapsul Agenerase je 600 mg dvakrat dnevno skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat dnevno in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Če se kapsule Agenerase uporabljajo brez ritonavirja (ni njegovega učinka okrepitve), je potrebno uporabiti višje odmerke zdravila Agenerase (1200 mg dvakrat dnevno).

Otroci (4 do 12 let) in bolniki s telesno maso, manjšo od 50 kg: V kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili je priporočen odmerek kapsul Agenerase 20 mg/kg telesne mase dvakrat dnevno, skupni dnevni odmerek pa ne sme presegati 2400 mg (glejte poglavje 5.1).

Farmakokinetične lastnosti, učinkovitost in varnost zdravila Agenerase v kombinaciji z nizkimi odmerki ritonavirja ali z drugimi zaviralci proteaz pri otrocih še niso bile ovrednotene, zato se je takšnim kombinacijam pri otrocih potrebno izogibati.

Otroci, mlajši od 4 let: Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti, uporabe zdravila Agenerase pri otrocih, mlajših od 4 let, ne priporočamo (glejte poglavje 5.2).

Starejši: Farmakokinetične lastnosti, učinkovitost in varnost amprenavirja pri bolnikih, starejših od 65 let, niso bile raziskane (glejte poglavje 5.2).

Oslabljeno delovanje ledvic: Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic odmerka ni potrebno prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Oslabljeno delovanje jeter: Glavna pot presnove amprenavirja poteka preko jeter. Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem jeter je potrebna previdnost pri uporabi kapsul Agenerase. Pri tej skupini bolnikov klinična učinkovitost in varnost nista bili dognani. Za osebe z oslabljenim delovanjem jeter so na voljo farmakokinetični podatki, ki se nanašajo na uporabo kapsul Agenerase brez ritonavirjevega učinka okrepitve. Na osnovi farmakokinetičnih podatkov je potrebno pri odraslih bolnikih z zmerno oslabljenim delovanjem jeter odmerek kapsul Agenerase zmanjšati na 450 mg dvakrat dnevno, pri odraslih bolnikih s hudo oslabljenim delovanjem jeter pa na 300 mg dvakrat dnevno. Za otroke z oslabljenim delovanjem jeter ne moremo podati priporočenega odmerka (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem jeter uporaba amprenavirja v kombinaciji z ritonavirjem ni bila raziskana. Za takšno kombinacijo ne moremo podati priporočenih odmerkov. Pri bolnikih z blažjo ali zmerno obliko oslabljenega delovanja jeter je potrebna previdnost pri sočasnem dajanju, pri bolnikih s hudo obliko oslabljenega delovanja jeter pa je sočasno dajanje kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.

Zdravilo Agenerase se ne sme uporabljati sočasno z zdravili ozke terapevtske širine, ki so substrat za citokrom P450 3A4 (CYP3A4). Sočasna uporaba ima lahko za posledico kompetitivno inhibicijo presnavljanja teh zdravil in izzove možnost hujših in/ali življenjsko usodnih neželenih učinkov, kot so: aritmija (npr. amiodaron, bepridil, kinidin, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid), depresija dihanja in/ali podaljšana sedacija (npr. peroralna uporaba triazolama ali midazolama (glede previdnostnih ukrepov ob parenteralni uporabi midazolama glejte poglavje 4.5)) ali periferni vazospazem ali ishemija in ishemija drugih tkiv, vključno s cerebralno ali miokardno ishemijo (npr. derivati ergot alkaloidov).

Zdravilo Agenerase je v kombinaciji z ritonavirjem kontraindicirano pri bolnikih s hudo obliko oslabljenega delovanja jeter.

Kombinacija rifampicina in zdravila Agenerase skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Agenerase v kombinaciji z ritonavirjem se ne sme dajati sočasno z zdravili ozke terapevtske širine, ki so močno odvisni od presnove z CYP2D6, npr. flekainid in propafenon (glejte poglavje 4.5).

Zeliščni pripravki s šentjanževko (*Hypericum perforatum*) se zaradi nevarnosti znižanja plazemskih koncentracij in manjše klinične učinkovitosti amprenavirja ne smejo uporabljati sočasno z amprenavirjem (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike je potrebno opozoriti, da zdravilo Agenerase ali katero koli drugo trenutno razpoložljivo protiretrovirusno zdravljenje ne ozdravi okužbe z virusom HIV, zato so še vedno možne oportunistične okužbe in drugi zapleti, povezani z okužbo z virusom HIV. Ni dokazov, da bi trenutno razpoložljiva protiretrovirusna zdravljenja, vključno z zdravilom Agenerase, lahko preprečila prenos virusa HIV med spolnim stikom ali z okuženo krvjo. Še naprej je potrebno kontinuirano skrbeti za ustrezne varnostne ukrepe.

Na osnovi trenutno razpoložljivih farmakodinamičnih podatkov je potrebno amprenavir uporabljati v kombinaciji s še najmanj dvema drugima protiretrovirusnima zdraviloma. V primeru monoterapije z amprenavirjem se hitro pojavijo rezistentni virusi (glejte poglavje 5.1). Kapsule Agenerase se morajo praviloma dajati v kombinaciji z nizkim odmerkom ritonavirja in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili (glejte poglavje 4.2).

Jetreno obolenje: Pri bolnikih z znatnimi osnovnimi boleznimi jeter varnost in učinkovitost amprenavirja nista bili dokazani. Uporaba kapsul Agenerase v kombinaciji z ritonavirjem je kontraindicirana pri bolnikih s hudo obliko oslabiljenega delovanja jeter (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja veliko tveganje za pojav hudih in potencialno usodnih jetrnih neželenih učinkov. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C je potrebno upoštevati tudi relevantne podatke o teh zdravilih.

Med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem so se pri bolnikih z obstoječimi motnjami v delovanju jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, pogosteje pojavljale nepravilnosti v jetrnem delovanju in jih je bilo potrebno nadzirati po splošno uveljavljenih načelih. Če se pri takšnih bolnikih pojavijo znaki poslabšanja jetrne bolezni, je potrebno razmisliti o začasni prekinitvi ali dokončni ukinitvi zdravljenja.

Interakcije z zdravili

Sočasne uporabe zdravila Agenerase v kombinaciji z ritonavirjem in flutikazonom ali drugimi glukokortikoidi, ki se presnavljajo s CYP3A4, ne priporočamo, razen v primerih, ko možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo (glejte poglavje 4.5).

Zaviralca HMG-CoA reduktaze lovastatin in simvastatin sta pri svoji presnovi zelo odvisna od CYP3A4. Zaradi zvečanega tveganja za miopatije, vključno z rabdomiolizo, se sočasna uporaba zdravila Agenerase s simvastatinom ali z lovastatinom ne priporoča. Previdnost je potrebna tudi ob sočasni uporabi zdravila Agenerase in atorvastatina, presnova slednjega je sicer manj odvisna od CYP3A4. V tem primeru je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka atorvastatina. Ob indikacijah za zdravljenje z zaviralci HMG-CoA reduktaze sta priporočena pravastatin ali fluvastatin (glejte poglavje 4.5).

Nekatera zdravila, kot so: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, triciklični antidepresivi in varfarin (nadzirati internacionalno normalizirano razmerje) lahko povzročijo resne ali življenjsko usodne neželene učinke. Za ta zdravila so na razpolago metode za nadziranje njihovih koncentracij; slednje naj bi zmanjšalo tveganje za pojav možnih težav glede varnosti ob sočasni uporabi.

Sočasne uporabe zdravila Agenerase in halofantrina ali lidokaina (sistemskega) ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Antiepileptike (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin) je treba uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki jemljejo omenjena zdravila sočasno z zdravilom Agenerase se učinkovitost slednjega lahko zmanjša zaradi zmanjšanih koncentracij amprenavirja v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Priporočamo nadziranje terapevtskih koncentracij zdravil za zaviranje imunske odzivnosti (ciklosporin, takrolimus, rapamicin), če se jih uporablja skupaj z zdravilom Agenerase (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi zdravila Agenerase in zaviralcev PDE5 (npr. sildenafil in vardenafil) svetujemo previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi zdravila Agenerase in delavirdina svetujemo previdnost (glejte poglavje 4.5).

Če se rifabutin daje sočasno z zdravilom Agenerase priporočamo, da se odmerek rifabutina zmanjša vsaj za 50 %. Pri sočasnem dajanju ritonavirja bo morda odmerek rifabutina potrebno še nadalje zmanjšati (glejte poglavje 4.5).

Ker obstaja možnost presnovnih interakcij z amprenavirjem, se lahko spremeni učinkovitost hormonskih kontraceptivov, vendar za predvidenje narave takšnih interakcij ni na razpolago dovolj podatkov. Pri ženskah v rodni dobi se tako priporočajo druge, učinkovite in varne kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba amprenavirja z metadonom vodi v znižanje koncentracij slednjega. Bolnike, ki prejemajo sočasno metadon in amprenavir, je potrebno nadzirati glede opiatnega abstinencijskega sindroma, še zlasti v primeru sočasne uporabe nizkega odmerka ritonavirja. Priporočil glede prilagajanja odmerka amprenavirja, če se le-ta uporablja sočasno z metadonom, trenutno ne moremo podati.

Kapsule Agenerase vsebujejo vitamin E (109 i.e./150 mg kapsulo), zato ni priporočljiva dodatna uporaba vitamina E.

Kapsule Agenerase vsebujejo tudi sorbitol (E420). Bolniki s hereditarno intoleranco za fruktozo tega zdravila ne smejo jemati.

Zaradi visoke vsebnosti propilenglikola v peroralni raztopini Agenerase in z njim povezane možne toksičnosti je ta oblika zdravila kontraindicirana pri otrocih, mlajših od štirih let, pri določenih drugih populacijah bolnikov pa je potrebna previdnost pri uporabi. Pred predpisovanjem je potrebno preveriti popolna navodila, ki so v Povzetku glavnih značilnosti zdravila za peroralno raztopino Agenerase.

Eksantem/kožne reakcije

Večina bolnikov z blagim ali zmernim kožnim izpuščajem lahko nadaljuje zdravljenje z zdravilom Agenerase. Ustrezen antihistaminik (npr. cetirizinijev diklorid) lahko omili srbež in pospeši resolucijo izpuščaja. Če eksantem spremljajo sistemski znaki, znaki alergije ali prizadetost sluznic, je potrebno uporabo zdravila Agenerase trajno ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Hiperglikemija

Pri bolnikih, ki so prejeli protiretrovirusna zdravila, vključno zaviralce proteaz, so poročali o pojavu sladkorne bolezni, o hiperglikemiji ali poslabšanju obstoječe sladkorne bolezni. Pri posameznikih je bila hiperglikemija huda in v nekaterih primerih povezana s ketoacidozo. Mnogi bolniki so imeli še druga obolenja, nekateri od njih so potrebovali zdravljenje z zdravili, ki so sama po sebi povezana s pojavom sladkorne bolezni ali hiperglikemijo. Pred začetkom zdravljenja s zdravilom Agenerase je treba opraviti preiskavo glukoze v krvi in jo med zdravljenjem redno ponavljati.

Lipodistrofija

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, je bilo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje povezano s prerazdelitvijo telesnega maščevja (lipodistrofija). Dolgotrajne posledice takšnega dogajanja trenutno niso poznane, vedenje o mehanizmu pa je nepopolno. Domneva se, da gre za povezavo med visceralno lipomatozo in zaviralci proteaz ter lipoatrofijo in nukleozidnimi in nukleotidnimi zaviralci reverzne

transkriptaze. Večje tveganje za lipodistrofijo je bilo povezano z individualnimi dejavniki, kot je višja starost, ter z od zdravila odvisnimi dejavniki, kot je dolgotrajnejše protiretrovirusno zdravljenje, in z njimi povezanimi presnovnimi motnjami. Klinični pregled mora obsegati oceno telesnih znakov prerazdelitve maščevja.

Zvišanje lipidov

Zdravljenje z amprenavirjem je povzročilo povečanje koncentracije trigliceridov in holesterola. Pred začetkom zdravljenja s zdravilom Agenerase je treba opraviti preiskavo trigliceridov in holesterola in jo med zdravljenjem redno ponavljati (glejte poglavje 4.8).

Motnje lipidov je potrebno klinično ustrezno zdraviti.

Hemofiliki

Pri bolnikih s hemofilijo A in B, ki so se zdravili z zaviralci proteaz, so poročili o pogostnejših krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami. Nekateri bolniki so dodatno dobivali faktor VIII. V več kot polovici poročenih primerov zdravljenje z zaviralci proteaz ni bilo prekinjeno ali pa se je po prekinitvi nadaljevalo. Mehanizem delovanja ni bil pojasnjen, kljub temu pa se domneva o vzročni povezavi. Hemofilike je tako potrebno opozoriti na možnost pogostnejših krvavitev.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije interakcij so bile izvedene z amprenavirjem kot edinim zaviralcem proteaz. Če se amprenavir in ritonavir dajeta sočasno, lahko prevlada presnovni interakcijski profil ritonavirja, saj je ritonavir močnejši zaviralec CYP3A4. Ritonavir tudi zavira CYP2D6 in je induktor CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 ter glukuronozil transferaze. Pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Agenerase in ritonavirjem je tako potrebno natančno preveriti podatke o predpisovanju ritonavirja.

Amprenavir in ritonavir se primarno presnavljata v jetih s CYP3A4. Tako lahko zdravila, ki bodisi z njima delijo to presnovno pot bodisi spremenijo aktivnost CYP3A4, spremenijo farmakokinetične lastnosti amprenavirja. Podobno lahko tudi amprenavir in ritonavir spremenita farmakokinetične lastnosti drugih zdravil, ki si delijo to presnovno pot.

Povezave s kontraindikacijami (glejte poglavje 4.3)

Substrati za CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom

Zdravilo Agenerase se ne sme dajati sočasno z zdravili z ozko terapevtsko širino, ki vsebujejo učinkovine, ki so substrati za citokrom P450 3A4 (CYP3A4). Zaradi sočasne uporabe se lahko pojavi kompetitivna presnova teh učinkovin in posledično povečanje njihovih plazemskih vrednosti, kar lahko povzroči resne in/ali smrtno nevarne neželene reakcije, kot so aritmije (npr. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimozi, kinidin, terfenadin) ali periferni vazospazem ali ishemija (npr. ergotamin, dihidroergotamin) (glejte poglavje 4.3).

Substrati za CYP2D6 z ozkim terapevtskim indeksom

Zdravilo Agenerase v kombinaciji z ritonavirjem se ne sme dajati sočasno z zdravili, katerih učinkovine so močno odvisne od presnove s CYP2D6 in katerih povečane koncentracije v plazmi so povezane z resnimi in/ali smrtno nevarnimi neželenimi reakcijami. Takšni učinkovini sta tudi flekainid in propafenon (glejte poglavje 4.3).

Rifampicin

Rifampicin je močan induktor CYP3A4. Dokazano je bilo, da se vrednost AUC amprenavirja zmanjša za 82 %. Posledica tega je lahko upad protivirusnega delovanja in razvoj rezistence. Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti z zvečanjem odmerka drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostnosti jetrnih neželenih učinkov. Kombinacija rifampicina in zdravila Agenerase skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Serumske koncentracije amprenavirja se lahko ob sočasni uporabi rastlinskih pripravkov iz šentjanževke (*Hypericum perforatum*) znižajo. Slednje je posledica šentjanževkine indukcije presnovnih encimov zdravila. Rastlinski pripravki iz šentjanževke se torej ne smejo kombinirati z zdravilom Agenerase. Če bolnik že jemlje pripravke iz šentjanževke, je potrebno preveriti vrednosti amprenavirja in po možnosti virusa ter prenehati jemati pripravke iz šentjanževke. Ob prenehanju jemanja pripravkov iz šentjanževke se lahko vrednosti amprenavirja zvišajo. Odmerek amprenavirja bo morda potrebno prilagoditi. Inducirajoči učinek lahko vztraja še najmanj 2 tedna po opustitvi zdravljenja s pripravki iz šentjanževke (glejte poglavje 4.3).

- Druge kombinacije

Upoštevati je potrebno naslednje podatke o interakcijah, ki so bili pridobljeni pri odraslih.

Protiretrovirusna zdravila

- Zaviralci proteaz (PI-ji):

Indinavir: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem so se AUC, C_{min} in C_{max} indinavirja zmanjšale, in sicer AUC za 38 %, C_{min} za 27 % in C_{max} za 22 %. Klinični pomen teh sprememb ni poznan. AUC, C_{min} in C_{max} amprenavirja so se zvečale: AUC za 33 %, C_{min} za 25 % in C_{max} za 18 %. Ob sočasni uporabi indinavirja in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati.

Sakvinavir: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem sta se AUC in C_{min} sakvinavirja zmanjšali, in sicer AUC za 19 %, C_{min} pa za 48 %; C_{max} sakvinavirja se je zvišala za 21 %. Klinični pomen teh sprememb ni poznan. AUC, C_{min} in C_{max} amprenavirja so se zmanjšale: AUC za 32 %, C_{min} za 14 % in C_{max} za 37 %. Ob sočasni uporabi sakvinavirja in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati.

Nelfinavir: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem so se AUC, C_{min} in C_{max} nelfinavirja zvečale, in sicer AUC za 15 %, C_{min} za 14 % in C_{max} za 12 %. C_{max} amprenavirja se je znižala za 14 %, medtem ko sta se AUC in C_{min} amprenavirja zvečali, in sicer AUC za 9 % ter C_{min} za 189 %. Ob sočasni uporabi nelfinavirja in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati (glejte tudi Efavirenz spodaj).

Ritonavir: Ob sočasnem dajanju ritonavirja (100 mg dvakrat dnevno) in amprenavirja v obliki kapsul (600 mg dvakrat dnevno) so se, v primerjavi z doseženimi vrednostmi po dajanju amprenavirja v obliki kapsul v dnevnem odmerku 1200 mg dvakrat dnevno, AUC in C_{min} amprenavirja zvečale: AUC za 64 % in C_{min} za 508 %. C_{max} amprenavirja se je znižala za 30 %. Da bi potrdili varnost in

učinkovitost takšnega načina odmerjanja, so v kliničnih študijah uporabljali amprenavir v odmerku 600 mg dvakrat dnevno in ritonavir v odmerku 100 mg dvakrat dnevno.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra): V odprti farmakokinetični študiji so se AUC, C_{max} in C_{min} lopinavirja zmanjšale, in sicer AUC za 38 %, C_{max} za 28 % in C_{min} za 52 %, če so amprenavir (750 mg dvakrat dnevno) dajali v kombinaciji z zdravilom Kaletra (400 mg lopinavirja + 100 mg ritonavirja dvakrat dnevno). V isti študiji so se, v primerjavi z doseženimi vrednostmi po običajnih odmerkih amprenavirja (1200 mg dvakrat dnevno), AUC, C_{max} in C_{min} amprenavirja zvečale, in sicer AUC za 72 %, C_{max} za 12 % in C_{min} za 483 %.

Dosežene vrednosti C_{min} amprenavirja v plazmi po dajanju amprenavirja (600 mg dvakrat dnevno) v kombinaciji z zdravilom Kaletra (400 mg lopinavirja + 100 mg ritonavirja dvakrat dnevno) so bile približno za 40–50 % nižje kot po dajanju kombinacije amprenavir (600 mg dvakrat dnevno) plus ritonavir (100 mg dvakrat dnevno). Dodatno dodajanje ritonavirja h kombinaciji amprenavir plus zdravilo Kaletra je zvišalo vrednosti C_{min} lopinavirja, ne pa vrednosti C_{min} amprenavirja. Glede sočasnega dajanja amprenavirja in zdravila Kaletra ne moremo podati priporočenih odmerkov, svetujemo pa temeljito nadziranje, saj sta varnost in učinkovitost takšne kombinacije neznani.

- **Zaviralci nukleotidne in nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI-ji):**

Zidovudin: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem sta se AUC in C_{max} zidovudina zvečali, in sicer AUC za 31 % ter C_{max} za 40 %. AUC in C_{max} amprenavirja sta ostali nespremenjeni. Ob sočasni uporabi zidovudina in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati.

Lamivudin: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem sta AUC in C_{max} lamivudina in amprenavirja ostali nespremenjeni. Ob sočasni uporabi lamivudina in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati.

Abakavir: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem so AUC, C_{min} in C_{max} abakavirja ostale nespremenjene. AUC, C_{min} in C_{max} amprenavirja so se zvečale: AUC za 29 %, C_{min} za 27 % in C_{max} za 47 %. Ob sočasni uporabi abakavirja in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati.

Didanozin: Farmakokinetične študije o sočasni uporabi zdravila Agenerase in didanozina niso bile izvedene, vendar se zaradi njegovega antacidnega delovanja priporoča, da se didanozin in zdravilo Agenerase uporabljata vsaj z enournim presledkom (glejte Antacidi spodaj).

- **Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI-ji):**

Efavirenz: Pri odraslih je bilo opaženo, da efavirenz zmanjša C_{max} , AUC in $C_{min,ss}$ amprenavirja za približno 40 %. Če je amprenavir kombiniran z ritonavirjem, je učinek efavirenza kompenziran z ritonavirjevim učinkom okrepitev farmakokinetičnih lastnosti amprenavirja. Glede na to prilagajanje odmerkov ni potrebno, če se efavirenz daje v kombinaciji z amprenavirjem (600 mg dvakrat dnevno) in ritonavirjem (100 mg dvakrat dnevno).

Če se efavirenz daje v kombinaciji z amprenavirjem in nelfinavirjem, ni potrebno za nobenega izmed teh zdravil prilagajati odmerkov.

Zdravljenje z efavirenzom v kombinaciji z amprenavirjem in s sakvinavirjem ni priporočljivo, ker bo izpostava obema zaviralcema proteaz zmanjšana.

Za sočasno uporabo amprenavirja, drugega zaviralca proteaz in efavirenza pri otrocih ne moremo podati priporočenih odmerkov. Takim kombinacijam se je potrebno izogibati pri bolnikih z oslabljenim delovanjem jeter.

Nevirapin: Učinek nevirapina na druge zaviralce proteaz in omejenost razpoložljivih dokazov dopuščata možnost, da lahko nevirapin zniža serumsko koncentracijo amprenavirja.

Delavirdin: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem so se AUC, $C_{\max}$ in $C_{\min}$ delavirdina zmanjšale, in sicer AUC za 61 %, $C_{\max}$ za 47 % in $C_{\min}$ za 88 %. AUC, $C_{\max}$ in $C_{\min}$ amprenavirja so se zvečale: AUC za 130 %, $C_{\max}$ za 40 % in $C_{\min}$ za 125 %.

Za sočasno uporabo amprenavirja in delavirdina ne moremo podati priporočenih odmerkov. Ob hkratni uporabi teh dveh zdravil svetujemo previdnost, saj je zaradi znižanih in potencialno subterapevtskih koncentracij delavirdina v plazmi njegova učinkovitost lahko zmanjšana.

Za sočasno uporabo amprenavirja, nizkih odmerkov ritonavirja in delavirdina ne moremo podati priporočenih odmerkov. Ob sočasni uporabi teh zdravil svetujemo previdnost in temeljito klinično in virološko nadziranje, saj je učinek kombinacije amprenavirja in ritonavirja na delavirdin težko napovedati.

Antibiotiki/antimikotiki

Rifabutin: Sočasna uporaba amprenavirja z rifabutinom je imela za posledico zvečanje AUC rifabutina za 193 %, hkrati pa je tudi narasla pogostnost z rifabutinom povezanih neželenih učinkov. Porast plazemske koncentracije rifabutina je verjetno posledica zaviranja presnove rifabutina na CYP3A4 s strani amprenavirja. Kadar je klinično nujno potrebna sočasna uporaba rifabutina in zdravila Agenerase, svetujemo zmanjšanje odmerka rifabutina na najmanj polovico priporočenega odmerka, čeprav klinični podatki niso na voljo. Sočasna uporaba ritonavirja lahko vodi do večjega povišanja koncentracije rifabutina.

Klaritromicin: Ob sočasni uporabi z amprenavirjem sta AUC in $C_{\min}$ klaritromicina ostali nespremenjeni, $C_{\max}$ klaritromicina pa se je znižala za 10 %. AUC, $C_{\min}$ in $C_{\max}$ amprenavirja so se zvečale, in sicer AUC za 18 %, $C_{\min}$ za 39 % in $C_{\max}$ za 15 %. Ob sočasni uporabi klaritromicina in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati. Sočasna uporaba ritonavirja lahko vodi do zvišanih koncentracij klaritromicina.

Eritromicin: Farmakokinetične študije o uporabi zdravila Agenerase v kombinaciji z eritromicinom niso bile izvedene, vendar lahko pride ob sočasni uporabi do porasta plazemskih koncentracij obeh zdravil.

Ketokonazol/itakonazol: Pri sočasni uporabi ketokonazola in amprenavirja sta se AUC in $C_{\max}$ ketokonazola zvišali, in sicer AUC za 44 %, $C_{\max}$ pa za 19 %. AUC amprenavirja se je zvišala za 31 %, $C_{\max}$ amprenavirja pa znižala za 16 %. Pričakuje se, da bi se koncentracije itakonazola zvišale podobno kot koncentracije ketokonazola. Pri sočasni uporabi ketokonazola ali itakonazola in amprenavirja ni treba prilagajati odmerka pri nobenem zdravilu. Pri sočasni uporabi fosamprenavirja v odmerku 700 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan in ketokonazola v odmerku 200 mg enkrat na dan se je plazemska $C_{\max}$ ketokonazola zvišala za 25 %, vrednosti AUC(0- τ) ketokonazola pa so bile za 2,69-krat višje kot pri uporabi ketokonazola v odmerku 200 mg enkrat na dan brez sočasne uporabe fosamprenavirja z ritonavirjem. Vrednosti $C_{\max}$, AUC in $C_{\min}$ amprenavirja so ostale nespremenjene. Pri sočasni uporabi skupaj z zdravilom Agenerase in ritonavirjem uporaba visokih odmerkov (> 200 mg/dan) ketokonazola ali itakonazola ni priporočljiva.

Druge možne interakcije

Druga zdravila, navedena spodaj, so primeri substratov, zaviralcev ali induktorjev CYP3A4, s katerimi bi, v primeru sočasne uporabe z zdravilom Agenerase, lahko prišlo do interakcij. Klinični pomen teh morebitnih interakcij ni znan in ga niso preučevali. V primeru sočasne uporabe teh zdravil in zdravila Agenerase je bolnike potrebno nadzirati glede morebitnih toksičnih reakcij, povezanih z njimi.

Antacidi: Na osnovi podatkov za druge zaviralce proteaz je priporočljivo, da se antacidi ne jemljejo sočasno z zdravilom Agenerase, ker bi lahko prišlo do motenj absorpcije slednjega. Priporočljivo je, da se antacidi in zdravilo Agenerase uporabljajo vsaj z enournim presledkom.

Antiepileptiki: Zaradi sočasne uporabe antiepileptikov, ki so znani induktorji encimov (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) skupaj z amprenavirjem se lahko zmanjšajo koncentracije amprenavirja v plazmi. Pri uporabi tovrstne kombinacije je potrebna previdnost. Priporočamo nadziranje terapevtskih koncentracij (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci kalcijevih kanalčkov: Amprenavir lahko povzroči povišanje serumskih koncentracij zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot so amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin in verapamil, kar ima lahko za posledico okrepljen učinek in toksičnost teh zdravil.

Zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije: Na osnovi podatkov za druge zaviralce proteaz je ob predpisovanju zaviralcev PDE5 (npr. sildenafil in vardenafil) bolnikom, ki prejemajo zdravilo Agenerase, potrebna previdnost. Zaradi sočasne uporabe zdravila Agenerase in zaviralcev PDE5 se lahko znatno povišajo plazemske koncentracije slednjih, kar lahko privede do neželenih dogodkov, vključno s hipotenzijo, motnjami vida in priapizmom (glejte poglavje 4.4)..

Flutikazonpropionat (interakcija z ritonavirjem): Pri zdravih osebah, ki so med klinično študijo 7 dni sočasno prejemale ritonavir v obliki 100 mg kapsul dvakrat dnevno in flutikazonpropionat v odmerku 50 µg intranazalno (4-krat dnevno) so ugotovili, da so se vrednosti flutikazonpropionata v plazmi znatno povečale, intrinzične vrednosti kortizola pa zmanjšale za približno 86 % (90 % interval zaupanja; 82-89 %). Večje učinke lahko pričakujemo pri uporabi inhalacijskih oblik flutikazonpropionata. Pri bolnikih, ki so prejemali ritonavir in inhalacijske ali intranazalne oblike flutikazonpropionata, so poročali o pojavu sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo. Omenjeni sistemski kortikosteroidni učinki se lahko pojavijo tudi pri uporabi drugih kortikosteroidov, ki se presnavljajo s P450 3A, npr. budezonid, zato sočasne uporabe zdravila Agenerase v kombinaciji z ritonavirjem in tovrstnimi glukokortikoidi ne priporočamo, razen v primerih, ko možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov (glejte poglavje 4.4). Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka glukokortikoida ob sočasnem skrbnem nadziranju lokalnih in sistemskih učinkov ali o zamenjavi z glukokortikoidom, ki ni substrat za CYP3A4 (npr. beklometazon). V primeru ukinitve kortikosteroida bo odmerek morda treba postopno zmanjševati daljši čas. Učinki visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na vrednosti ritonavirja v plazmi trenutno še niso znani.

Zaviralci HMG-CoA reduktaze: Za zaviralce HMG-CoA reduktaze, kot sta lovastatin in simvastatin, ki so pri presnovi zelo odvisni od CYP3A4, se ob sočasni uporabi z zdravilom Agenerase pričakuje znatno povišanje njihovih plazemskih koncentracij. Ker zvišane plazemske koncentracije zaviralcev HMG-CoA lahko povzročijo miopatijo, vključno z rabdomiolizo, se kombinacija teh zdravil z zdravilom Agenerase ne priporoča. Atorvastatin je pri presnovi sicer manj odvisen od CYP3A4, vendar je, pri sočasni uporabi z zdravilom Agenerase, potrebno uporabiti najnižji možni odmerek atorvastatina. Presnova pravastatina in fluvastatina ni odvisna od CYP3A4, tako interakcije z zaviralci proteaz niso pričakovane. V primeru indikacije za zdravljenje z zaviralci HMG-CoA reduktaze sta priporočena pravastatin in fluvastatin.

Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti: Priporočamo redno nadziranje terapevtskih koncentracij zdravil za zaviranje imunske odzivnosti (dokler se vrednosti ne ustalijo), saj se plazemske koncentracije ciklosporina, rapamicina in takrolimusa lahko povečajo, če se jih uporablja sočasno z amprenavirjem (glejte poglavje 4.4).

Midazolam: midazolam se intenzivno presnavlja preko CYP3A4. Sočasna uporaba zdravila Agenerase z ritonavirjem ali brez lahko vodi v visok porast koncentracij tega benzodiazepina. Raziskave medsebojnega delovanja ob sočasni uporabi zdravila Agenerase in benzodiazepinov niso bile izvedene. Na osnovi podatkov za druge zaviralce CYP3A4 je pričakovati, da bodo plazemske koncentracije midazolama ob peroralnem vnosu midazolama znatno višje. Zaradi tega naj se zdravilo Agenerase ne daje sočasno s peroralno apliciranim midazolamom (glejte poglavje 4.3), ob sočasni parenteralni aplikaciji zdravila Agenerase in midazolama pa je potrebna previdnost. Podatki o sočasni parenteralni uporabi midazolama in drugih zaviralcev proteaz nakazujejo možen 3- do 4-kratni porast plazemskih ravni midazolama. Če je zdravilo Agenerase z ritonavirjem ali brez dano sočasno s

parenteralno apliciranim midazolamom, naj se to zgodi na oddelku za intenzivno nego ali podobnem oddelku, ki omogoča skrbno klinično spremljanje bolnika in ustrezno ukrepanje v primeru respiratorne depresije in/ali podaljšane sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, še posebej v primeru, če je potreben več kakor en odmerek midazolama.

Metadon in opiatni derivati: Sočasna uporaba metadona in amprenavirja je imela za posledico zmanjšanje $C_{\max}$ in AUC aktivnega metadonovega enantiomera (R-enantiomer), in sicer $C_{\max}$ za 25 % in AUC za 13 %, medtem ko so se $C_{\max}$, AUC in $C_{\min}$ neaktivnega metadonovega enantiomera (S-enantiomer) tudi zmanjšale: $C_{\max}$ za 48 %, AUC za 40 % in $C_{\min}$ za 23 %. Če se metadon uporablja sočasno z amprenavirjem, je potrebno bolnike nadzirati glede opiatnega abstinenčnega sindroma, še posebno ob sočasni uporabi nizkih odmerkov ritonavirja.

Primerjava z neenakovredno kontrolno historično skupino pokaže, da je sočasna uporaba metadona in amprenavirja imela za posledico zmanjšanje AUC, $C_{\max}$ in $C_{\min}$ amprenavirja v serumu: AUC za 30 %, $C_{\max}$ za 27 % in $C_{\min}$ za 25 %. Zaradi svojstvene nizke zanesljivosti neenakovredne kontrolne historične skupine trenutno ne moremo podati priporočil glede prilagoditve odmerka amprenavirja, če se uporablja sočasno z metadonom.

Peroralni antitrombotiki: Priporočamo poostreno nadziranje internacionalnega normaliziranega razmerja, če se zdravilo Agenerase uporablja skupaj z varfarinom ali drugimi peroralnimi antitrombotiki, zaradi možnega zmanjšanja ali povečanja njihovega antitrombotičnega učinka (glejte poglavje 4.4).

Steroidi: Estrogeni in progestogeni lahko medsebojno učinkujejo z amprenavirjem, vendar trenutno dostopni podatki ne zadostujejo za opredelitev narave interakcij. Sočasna uporaba 0,035 mg etinilestradiola in 1,0 mg noretindrona je imela za posledico zmanjšanje AUC in $C_{\min}$ amprenavirja: AUC za 22 % in $C_{\min}$ za 20 %, $C_{\max}$ amprenavirja pa je ostala nespremenjena. $C_{\min}$ etinilestradiola se je zvišala za 32 %, medtem ko sta se AUC in $C_{\min}$ noretindrona zvečali: AUC za 18 % in $C_{\min}$ za 45 %. Za ženske v rodni dobi je priporočljiva uporaba alternativnih kontracepcijskih metod. Ob sočasni uporabi ritonavirja se učinek na koncentracije hormonskih kontraceptivov ne more predvideti, zato so tudi v primeru takšnega načina zdravljenja priporočene alternativne kontracepcijske metode.

Triciklični antidepresivi: Pri sočasnem zdravljenju z zdravilom Agenerase in tricikličnimi antidepresivi (npr. dezipramin, nortriptilin) priporočamo skrbno nadziranje terapevtskih učinkov in neželenih reakcij tricikličnih antidepresivov (glejte poglavje 4.4).

Paroksetin: Med sočasno uporabo z amprenavirjem in ritonavirjem se lahko koncentracija paroksetina v plazmi bistveno zmanjša. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ostaja neznan. Po retrospektivni primerjavi sodeč paroksetin ne spremeni farmakokinetičnih parametrov amprenavirja. Če je torej paroksetin uporabljen sočasno z zdravilom Agenerase in ritonavirjem, je priporočljivo prilagoditi odmerek paroksetina na podlagi klinične ocene antidepresivnega odziva. Poleg tega je treba pri bolnikih, ki dobivajo stabilen odmerek paroksetina in začnejo zdravljenje z zdravilom Agenerase in ritonavirjem, kontrolirati antidepresivni odziv.

Druge učinkovine: Amprenavir lahko zviša plazemske koncentracije drugih zdravilnih učinkovin, kot so: klopazin, cimetidin, dapson in loratadin.

Nekatere učinkovine (npr. lidokain (sistemska uporaba) in halofantrin) lahko pri sočasni uporabi z zdravilom Agenerase povzročijo resne neželene reakcije. Sočasne uporabe ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost: Ni zadostnih podatkov o uporabi amprenavirja pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravilo se sme med nosečnostjo uporabljati le po temeljitem razmisleku o potencialnih koristih v primerjavi s potencialnim tveganjem za plod.

Dojenje: V podganjem mleku so zasledili amprenavirju sorodne snovi, vendar ni znano, ali se amprenavir izloča v človeško mleko. Študija o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri brejih podganah, ki so odmerke prejemale od trenutka nidacije v maternici do konca dojenja, je pokazala, da so mladiči v času dojenja manj pridobivali na teži. Sistemska izpostavljenost brejih samic v tej študiji je bila približno enaka izpostavljenosti bolnic po zaužitju priporočenega odmerka. Nadaljnji razvoj takšnih mladičev, vključno z njihovo sposobnostjo za razmnoževanje in kakovostjo razmnoževanja, ni kazal posledic tega, da so njihove matere dobivale amprenavir.

V primeru zdravljenja z zdravilom Agenerase je priporočljivo, da matere otrok ne dojijo. Dodatno je, z namenom preprečiti širjenje virusa, ravno tako priporočljivo, da matere, okužene z virusom HIV, otrok ne dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Varnost zdravila Agenerase je bila raziskovana pri odraslih in otrocih, starejših od 4 let, v nadzorovanih kliničnih študijah in v kombinaciji s številnimi drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Neželeni učinki, za katere se predpostavlja, da so povezani z uporabo zdravila Agenerase, so gastrointestinalni simptomi, eksantem in oralna/perioralna parestezija. Večina neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem z zdravilom Agenerase, je blagih do zmernih, zgodnjega pojava in le redko zahteva omejitev zdravljenja. Za mnoge izmed teh učinkov ni jasno, če so povezani z zdravilom Agenerase, drugimi zdravili, ki se sočasno uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV, ali s samim bolezenskim procesom.

Pri otrocih je narava varnostnega profila podobna tistemu pri odraslih.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti glede na MedDRA podatkovno bazo. Pogostnost je navedena kot:

Zelo pogosti	$\geq 1/10$
Pogosti	$\geq 1/100$ in $< 1/10$
Občasni	$\geq 1/1.000$ in $< 1/100$
Redki	$\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$

Kategorije pogostnosti navedenih neželenih učinkov temeljijo na podatkih kliničnih študij in spremljanja po pridobitvi dovoljenja za promet.

Večina navedenih neželenih učinkov izhaja iz dveh kliničnih študij (PROAB3001, PROAB3006), ki sta vključevali osebe, ki so prejemale zdravilo Agenerase v odmerku 1200 mg dvakrat dnevno in s PI-ji predhodno še niso bile zdravljene. Vključeni so tako neželeni učinki (stopnje 2–4), ki so se pojavili pri $> 1\%$ bolnikov in so jih raziskovalci, ki so o njih poročali, pripisali preučevanemu zdravilu, kot tudi laboratorijska odstopanja stopnje 3–4, ki so bila povezana z zdravljenjem. Upoštevati je potrebno, da podatki primerjalnih skupin niso všteti.

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti:	hiperholesterolemija
Pogosti:	zvišanje vrednosti trigliceridov, zvišanje vrednosti amilaze, nenormalna prerazdelitev maščevja, anoreksija
Občasni:	hiperglikemija

O zvišanih vrednostih trigliceridov, zvišanih vrednostih amilaze in o hiperglikemiji (stopnja 3–4) so poročali predvsem pri bolnikih z nenormalnimi osnovnimi vrednostmi. Zvišanje vrednosti holesterola je bilo stopnje 3–4.

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je bilo pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, povezano s prerazdelitvijo telesnega maščevja (lipodistrofija), vključno z izgubo perifernega in obraznega podkožnega maščevja, povečanjem intraabdominalnega in visceralnega maščevja, hipertrofijo dojk in dorzocervikalno akumulacijo maščevja (bivolja grba).

V študiji PROAB3001 so bili znaki nenormalne prerazdelitve maščevja med zdravljenjem z amprenavirjem redki. Med 113 bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so 36 tednov (srednji čas zdravljenja) prejeli amprenavir v kombinaciji z lamivudinom/zidovudinom, so poročali le o enem primeru (bivolja grba; < 1 %). V študiji PROAB3006 so poročali o sedmih primerih (3 %) pri 245 predhodno z NRTI-ji že zdravljenih oseb, ki so se zdravile z amprenavirjem, in o 27 primerih (11 %) pri 241 oseb, ki so se v povprečju 56 tednov (srednji čas zdravljenja, $p < 0,001$) zdravile z indinavirjem v kombinaciji z različnimi NRTI-ji.

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je bilo povezano s presnovnimi motnjami, kot so hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, insulinska rezistenca, hiperglikemija in hiperlaktatemija (glejte poglavje 4.4).

Psihiatrične motnje

Pogosti: razpoloženske motnje, depresivne motnje

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Pogosti: oralna/perioralna parestezija, tremor, motnje spanja

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: driska, navzea, flatulenca, bruhanje

Pogosti: abdominalna bolečina, nelagodni občutek v trebuhu, simptomi dispepsije, neredna stolica

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: zvišanje vrednosti transaminaz

Občasni: hiperbilirubinemija

O zvišanih vrednostih transaminaz in hiperbilirubinemiji (stopnja 3–4) so poročali predvsem pri bolnikih z nenormalnimi osnovnimi vrednostmi. Skoraj vsi bolniki, pri katerih so testi jetrnih funkcij odstopali od normalnih vrednosti, so bili sočasno okuženi z virusom hepatitisa B ali C.

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: eksantem

Občasni: angioedem

Redki: Stevens-Johnsonov sindrom

Izpuščaji so bili običajno v obliki blažjih do zmernih, srbečih ali nesrbečih, eritemskih ali makulopapuloznih kožnih eflorescenc, ki so se pojavile med drugim tednom zdravljenja in brez prekinitve zdravljenja z amprenavirjem izginile spontano v dveh tednih. O večji pojavnosti eksantema so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z amprenavirjem v kombinaciji z efavirenzom. Pri bolnikih,

ki so se zdravili z amprenavirjem, pa so se pojavile tudi hude ali življenjsko usodne kožne reakcije (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva

V povezavi z zaviralci proteaz, zlasti v kombinaciji z nukleozidnimi analogi, so poročali o zvišanih vrednostih CPK (kreatin-fosfokinaze), mialgiji, miozitisu in redkeje o rabdomiolizi.

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: utrujenost

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni s PI-ji in so prejeli kapsule Agenerase v odmerku 600 mg dvakrat dnevno in ritonavir v nizkem odmerku 100 mg dvakrat dnevno, sta bili vrsta in pogostnost neželenih učinkov (stopnje 2–4) ter laboratorijskih odstopanj stopnje 3–4 podobni tistim, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli samo zdravilo Agenerase. Izjema je bilo le zelo pogosto zvišanje vrednosti trigliceridov in zelo pogosto zvišanje vrednosti CPK pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Agenerase skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročila o prevelikem odmerjanju zdravila Agenerase so skopa. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno bolnika nadzirati glede znakov toksičnosti (glejte poglavje 4.8) in po potrebi zagotoviti običajno podporno terapijo. Ker se amprenavir močno veže na proteine, je malo verjetno, da bi dializa koristila pri zniževanju njegovih vrednosti v krvi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci proteaz, Oznaka ATC: J05A E05

Mehanizem delovanja

Amprenavir je kompetitivni zaviralec proteaze virusa HIV-1. Amprenavir se veže na aktivno mesto proteaze virusa HIV-1 in tako prepreči nastajanje virusnih gag in gag-pol poliproteinskih predhodnikov, kar ima za posledico tvorbo nezrelih in nekužnih virusnih delcev. Protivirusna aktivnost fosamprenavirja, opažena *in vitro*, je posledica prisotnosti amprenavirja v sledih.

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Protivirusna aktivnost amprenavirja proti HIV-1 IIIB *in vitro* je bila vrednotena na akutno in kronično okuženih limfoblastnih celičnih linijah (MT-4, CEM-CCRF, H9) in na limfocitih iz periferne krvi. Pri akutno okuženih celicah se je 50 % inhibitorna koncentracija (IC_{50}) amprenavirja gibala med 0,012 in 0,08 μM , pri kronično okuženih celicah pa je bila 0,41 μM ; (1 μM = 0,50 $\mu g/ml$). Povezava med protivi-HIV-1 aktivnostjo amprenavirja *in vitro* in inhibicijo replikacije HIV-1 pri človeku ni bila določena.

Rezistenca

In vitro

Med serijskimi pasažami *in vitro* so izolirali izolate virusa HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo za amprenavir. Zmanjšana občutljivost za amprenavir je bila povezana z virusom pri katerem so se pojavile mutacije I50V, I84V, V32I+I47V ali I54M.

In vivo

a) Bolniki, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili ali z zaviralci proteaz

(Opozorilo: Zdravilo Agenerase ni odobreno za zdravljenje bolnikov, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili ali z zaviralci proteaz).

V razvojnem programu uporabe amprenavirja/fosamprenavirja s sočasno uporabo ritonavirja ali brez so bili ovrednoteni različni režimi zdravljenja. Analize primerov virusnega neodziva v teh režimih so pokazale štiri glavne mehanizme odpornosti: V32I+I47V, I50V, I54L/M in I84V. Dodatne mutacije, ki so jih opazili in lahko pripomorejo k odpornosti, so: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V in I93L.

Pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, so se pri zdravljenju s trenutno priporočenimi odmerki fosamprenavirja/ritonavirja opisane mutacije pojavile redko, podobno kot pri drugih režimih zdravljenja z zaviralci proteaz z okrepitvijo z ritonavirjem. V študiji ESS100732 se je pri zdravljenju s fosamprenavirjem 700 mg/ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan v 48. tednu virusni neodziv pojavil pri 16 od 434 bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, pri čemer so določili genotip 14 izolatov. Rezistenčna mutacija proteaze je bila prisotna pri 3 od 14 izolatov. Pri vsakem od 3 izolatov so poročali o eni rezistenčni mutaciji: K20K/R, I54I/L ali I93I/L.

Virusni neodziv se je pojavil pri 14 od 59 vključenih otrok, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralci proteaz. Pri 13 bolnikih z virusnim neodzivom so z genotipsko analizo izolatov ugotovili podoben vzorec rezistence kot pri odraslih bolnikih.

b) Bolniki, ki so se že zdravili z zaviralci proteaz

Amprenavir

V študijah bolnikov, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz, PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg dvakrat na dan in podštudijah A in B, v katere je bilo vključenih 80 oziroma 37 bolnikov), so se pri bolnikih z virusnim neodzivom pojavile naslednje mutacije: 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 in I93L/M.

Fosamprenavir

V študijah bolnikov, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz, APV30003 in njenem podaljšku, APV30005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg dvakrat na dan: n=107), so se pri bolnikih z virusnim neodzivom med 96 tedni zdravljenja pojavile naslednje mutacije: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73/S, V82A, I84V in L90M.

V študijah APV20003 in APV29005, ki so jih izvedli pri otrocih, je 67 bolnikov, ki so se predhodno že zdravili z zaviralci proteaz, prejelo fosamprenavir / ritonavir. Genotipsko je bilo določenih 22 izolatov virusa z neodzivom na zdravljenje. Mutacije proteaz so se med zdravljenjem pojavile pri devetih bolnikih. Profili mutacij so bili podobni tistim pri odraslih, ki so se predhodno že zdravili z zaviralci proteaz in so se zdravili s fosamprenavirjem / ritonavirjem.

Analize na osnovi genotipskega testiranja rezistence

Za ocenjevanje delovanja amprenavirja / ritonavirja ali fosamprenavirja / ritonavirja pri osebah z izolati, odpornimi na zaviralce proteaz, se lahko uporabijo genotipski interpretacijski sistemi. Trenutni (julij 2006) ANRS AC-11 algoritem za fosamprenavir / ritonavir opredeljuje rezistenco kot prisotnost mutacij V32I+I47A/V ali I50V ali vsaj štirih mutacij izmed: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V in L90M ter je povezan tako s povečano fenotipsko odpornostjo na fosamprenavir z ritonavirjem kot tudi z zmanjšano verjetnostjo virusnega odziva (rezistence). Izsledki o pomenu določenih mutacij ali mutacijskih vzorcev so predmet dopolnjevanja z dodatnimi podatki, zato priporočamo, da pri analiziranju rezultatov rezistenčnih testov vedno upoštevate najnovejše interpretacijske sisteme.

Analize na osnovi fenotipskega testiranja rezistence

Za ocenjevanje delovanja amprenavirja /ritonavirja ali fosamprenavirja /ritonavirja pri bolnikih z izolati, odpornimi na zaviralce proteaz, se lahko uporabijo klinično ovrednoteni fenotipski interpretacijski sistemi v kombinaciji z genotipskimi podatki. Podjetja, ki razvijajo diagnostične teste za odkrivanje rezistence, so objavila klinične fenotipske mejne vrednosti za FPV/RTV, ki se jih lahko uporabi pri interpretaciji rezultatov testiranja rezistence.

Navzkrižna rezistenca

Med *in vitro* serijskimi pasažami so izbrali izolate virusa HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo za amprenavir. Zmanjšana občutljivost za amprenavir je bila povezana z virusom, pri katerem je prišlo do mutacij I50V ali I84V ali V32I+I47V ali I54M. Vsak od teh štirih genetskih vzorcev, ki so povezani z zmanjšano občutljivostjo za amprenavir, povzroča tudi določeno stopnjo navzkrižne odpornosti na ritonavir, občutljivost za indinavir, nelfinavir in sakvinavir pa se običajno ohrani. Podatki o navzkrižni odpornosti med amprenavirjem in drugimi zaviralci proteaz so za vse štiri mehanizme odpornosti fosamprenavirja, same ali v kombinaciji z drugimi mutacijami. Na osnovi podatkov, pridobljenih pri petindvajsetih bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in pri katerih je bilo zdravljenje z režimom, ki je vključeval fosamprenavir neuspešno (pri enem od njih je bila v izhodišču prisotna odpornost na lopinavir in sakvinavir, pri enem pa na tipranavir), mehanizem rezistence, povezan z amprenavirjem, povzroča omejeno navzkrižno rezistenco na atazanavir/ritonavir (trije od 25 izolatov), darunavir/ritonavir (štirje od 25 izolatov), indinavir/ritonavir (eden od 25 izolatov), lopinavir/ritonavir (trije od 24 izolatov), sakvinavir (trije od 24 izolatov) in tipranavir/ritonavir (štirje od 24 izolatov). Nasprotno pa amprenavir ohrani učinkovitost proti nekaterim izolatom, ki so odporni na druge zaviralce proteaz. Ta ohranjena učinkovitost je odvisna od števila in tipa rezistenčnih mutacij proteaze izolatov.

Število ključnih mutacij, povezanih z rezistenco na zaviralce proteaz, znatno narašča z daljšanjem trajanja neuspešnega zdravljenja s kombinacijami, ki vključujejo zaviralce proteaz. Da bi omejili kopičenje multiplih mutacij, ki so lahko odgovorne za neuspeh nadaljnjega zdravljenja, je priporočljiva zgodnja ukinitvev neučinkovitih zdravljenj.

Malo je verjetno, da bi se med amprenavirjem in zaviralci reverzne transkriptaze pojavila navzkrižna rezistenca, saj so njihovi tarčni encimi različni.

Zaradi hitrega pojava rezistence virusa se zdravila Agenerase ne priporoča za uporabo v monoterapiji.

Klinične izkušnje:

Odrasli, ki so se že zdravili s PI-ji; okrepljeno zdravilo Agenerase v obliki kapsul

Dokaz učinkovitosti zdravila Agenerase v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan temelji na randomizirani odprti študiji PRO30017, v kateri so bolniki z virusnim neodzivom (virusna obremenitev ≥ 1.000 kopij /ml), ki so se že zdravili s PI-ji, prejeli bodisi zdravilo Agenerase (600 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z ritonavirjem (100 mg dvakrat na dan) in nukleozidne analoge (NRTI-je) ali pa so bili standardno zdravljeni s PI-ji, predvsem z okrepitevijo z nizkim odmerkom RTV.

Stotriinšestdeset (163) bolnikov z virusom, občutljivim za zdravilo Agenerase, vsaj en drug PI in vsaj en NRTI, je bilo vključenih v podštudijo A PRO30017. Primarna analiza je vrednotila enakovrednost APV/r v primerjavi s skupino, ki je bila standardno zdravljena s PI-ji, glede na časovno odvisne povprečne spremembe od izhodišča (AAUCMB) v plazemski virusni obremenitvi (HIV-1 RNA) v 16. tednu z uporabo enakovredne meje 0,4 log₁₀ kopij/ml.

Rezultati v 16. tednu

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	Standardno zdravljenje s PI-ji (n = 83): Indinavir / RTV (29 %) Lopinavir / RTV (36 %) Sakvinavir / RTV(20 %)	Razlika v zdravljenju
<i>Izhodiščne značilnosti</i>			
Srednja vrednost HIV-1 RNA (log ₁₀ kopij/ml) (razpon)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Srednja vrednost števila celic CD4 (celice/ml) (razpon)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Število predhodno uporabljenih PI-jev [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Srednje število primarnih mutacij PI-jev ¹	1,0 (razpon 0-2)	1,0 (razpon 0-2)	
Število predhodno uporabljenih NRTI-jev [n (%)]			
≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Izid^a</i>			
Srednja plazemska vrednost HIV-1 RNA AAUCMB (log ₁₀ kopij/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (–0,250, 0,335) ^c
Plazemska vrednost HIV-1 RNA pod 400 kopij/ml (%)	66	70	6 (–21, 9) ^c

^a Vključeni (izpostavljeni) bolniki: opazovalna analiza

^b Srednja stratificirana razlika

^c 95 % interval zaupanja

¹ Primarne mutacije po definiciji IAS USA v času prvotne analize v letu 2002 so: D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Predhodno intenzivno zdravljeni otroci, zdravilo Agenerase brez okrepitve

Dokaz učinkovitosti zdravila Agenerase brez okrepitve temelji na dveh nenadzorovanih kliničnih študijah, v kateri je bilo vključenih 288 z virusom HIV okuženih otrok, starih od 2 do 18 let. 152 od teh otrok je bilo predhodno že zdravljenjih s PI-jem. Študiji sta vrednotili uporabo zdravila Agenerase v obliki peroralne raztopine in v obliki kapsul v odmerkih 15 mg/kg trikrat na dan, 20 mg/kg trikrat na dan, 20 mg/kg dvakrat na dan in 22,5 mg/kg dvakrat na dan. Večina otrok je sicer prejela odmerek 20 mg/kg dvakrat na dan. Otroci, stari najmanj 13 let in s telesno maso najmanj 50 kg, so prejeli

zdravilo Agenerase v odmerku 1.200 mg dvakrat na dan. Otroci sočasno niso prejemali nizkega odmerka ritonavirja. Večina otrok, ki se je že zdravila s PI-ji, je bila predhodno, sočasno z zdravilom Agenerase, izpostavljena vsaj še enemu (78 %) ali dvema (42 %) NRTI-jema. V 48. tednu so bile pri približno 25 % vključenih otrok plazemske vrednosti HIV-1 RNA < 10.000 kopij/ml in pri 9 % < 400 kopij/ml. Srednja sprememba števila celic CD4+ od izhodišča je bila 26 celic/mm³ (n = 74).

Pri otrocih, ki so se že zdravili s PI-ji, je na osnovi teh podatkov pri izbiranju najboljše oblike zdravljenja treba skrbno razmisliti o koristi uporabe zdravila Agenerase brez okrepitev.

O uporabi zdravila Agenerase z okrepitevijo pri otrocih ni podatkov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: Amprenavir se po peroralnem vnosu hitro in dobro absorbira. Absolutna biološka uporabnost ni znana zaradi pomanjkanja primerne intravenske oblike, ki bi jo lahko uporabljali pri ljudeh. Približno 90 % zaužitega, z radionuklidi označenega odmerka amprenavirja je bilo izoliranega iz urina in blata, zlasti v obliki presnovkov amprenavirja. Po zaužitju je srednji čas (t_{max}) do največje serumske koncentracije amprenavirja znašal za kapsule 1–2 uri in za peroralno raztopino približno 0,5–1 ure. Drugi vrh koncentracij so opazili po 10–12 urah in lahko predstavlja bodisi zapoznelo absorpcijo bodisi enterohepatično recirkulacijo.

Pri terapevtskih odmerkih (1200 mg dvakrat dnevno) je srednja maksimalna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{max,ss}$) amprenavirja, prejetega v obliki kapsul, znašala 5,36 µg/ml (0,92–9,81), minimalna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{min,ss}$) pa 0,28 µg/ml (0,12–0,51). Srednji AUC je pri odmerjanju na vsakih 12 ur znašal 18,46 µg·h/ml (3,02–32,95). Izkazalo se je, da so 50 mg in 150 mg kapsule bioekvivalentne. Biološka uporabnost peroralne raztopine je pri enakih odmerkih v primerjavi s kapsulami manjša, pri peroralni raztopini je AUC manjša za približno 14 %, C_{max} pa za 19 % (glejte poglavje 4.2).

V primerjavi z vrednostmi, doseženimi po prejemu amprenavirja v odmerkih po 1200 mg dvakrat dnevno, so se pri sočasnem dajanju ritonavirja (100 mg dvakrat dnevno) in amprenavirja (600 mg dvakrat dnevno) AUC in C_{min} amprenavirja zvečale, in sicer AUC za 64 %, C_{min} pa za 508 %; C_{max} amprenavirja se je znižala za 30 %.

Čeprav zaužitje amprenavirja s hrano zmanjša AUC za 25 %, hrana nima vpliva na koncentracijo amprenavirja 12 ur po zaužitju odmerka (C_{12}). Kljub temu da hrana vpliva na obseg in hitrost absorpcije, se minimalna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{min,ss}$) zaradi hrane ne spremeni.

Porazdelitev: Navidezni volumen porazdelitve znaša približno 430 litrov (6 l/kg pri telesni masi 70 kg), kar nakazuje na obsežen volumen porazdelitve in zmožnost prostega prehajanja amprenavirja v tkiva izven sistemske cirkulacije. Koncentracija amprenavirja v cerebrospinalni tekočini znaša manj kot 1 % njegove plazemske koncentracije.

V *in vitro* študijah je vezava amprenavirja na proteine približno 90 %. Amprenavir se primarno veže na kislji glikoprotein alfa-1 (AAG), vendar tudi na albumin. Pokazalo se je, da se koncentracije AAG med protiretrovirusnim zdravljenjem zmanjšujejo. Ta sprememba zmanjša skupno plazemsko koncentracijo učinkovine, pri čemer količina aktivnega nevezanega amprenavirja verjetno ostane nespremenjena. Medtem ko absolutne koncentracije proste učinkovine ostanejo konstantne, se tekom odmernega intervala odstotek proste učinkovine skladno s celokupno koncentracijo aktivne učinkovine v stanju dinamičnega ravnovesja spreminja od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$. To vodi v fluktuacijo navideznega volumna porazdelitve celokupne učinkovine, volumen porazdelitve proste učinkovine pa se ne spreminja.

Na splošno niso opazili klinično pomembnih interakcij zaradi izpodrivanja z zdravili, ki se primarno vežejo na AAG. Zato je zelo malo verjetno, da bi zaradi izpodrivanja z vezavnih mest na proteinih pri jemanju amprenavirja prišlo do medsebojnega delovanja z drugimi zdravili.

Presnova: Amprenavir se primarno presnavlja v jetrih, manj kot 3 % se ga v nespremenjeni obliki izloči z urinom. Primarna presnovna pot poteka preko encima citokrom P450 CYP3A4. Amprenavir je substrat za CYP3A4 in ga zavira, zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi zdravil, ki so induktorji, zaviralci ali substrati CYP3A4, in zdravila Agenerase (glejte poglavja 4.3, 4.4, in 4.5).

Izločanje: Plazemski razpolovni čas izločanja znaša za amprenavir od 7,1 do 10,6 ur. Plazemski razpolovni čas amprenavirja se poveča, če se kapsule Agenerase dajejo sočasno z ritonavirjem. Po zaužitju več peroralnih odmerkov amprenavirja (1200 mg dvakrat dnevno) ni prihajalo do znatnega kopičenja učinkovine v telesu. Poglavitna pot izločanja amprenavirja iz telesa poteka preko presnove v jetrih, pri čemer se ga manj kot 3 % izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Približno 14 % amprenavirja se izloči v obliki presnovkov ali nespremenjeni obliki z urinom, približno 75 % pa z blatom.

Posebne populacije:

Pedriatrija: Farmakokinetične lastnosti zdravila Agenerase pri otrocih (starejših od 4 let) so podobne tistim pri odraslih. Pri odmerjanju 20 mg/kg dvakrat dnevno in 15 mg/kg trikrat dnevno so za kapsule Agenerase ugotovili podobno dnevno izpostavo amprenavirju kot pri odraslih, ki so prejeli odmerek 1200 mg dvakrat dnevno. Biološka uporabnost amprenavirja v peroralni raztopini je za 14 % manjša kot v kapsulah, zato kapsule Agenerase in peroralna raztopina Agenerase nista zamenljivi v enakih miligramskih odmerkih.

Starejši: Farmakokinetičnih lastnosti amprenavirja niso preučevali pri bolnikih, starejših od 65 let.

Oslabljeno delovanje ledvic: Bolnikov z oslabljenim delovanjem ledvic niso posebej preučevali. Z urinom se v nespremenjeni obliki izloči manj kot 3 % terapevtskega odmerka amprenavirja. Vpliv oslabljenega delovanja ledvic na izločanje amprenavirja je minimalen, zato prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno. Ledvični očistek ritonavirja je prav tako malenkosten, tako je vpliv oslabljenega delovanja ledvic na izločanje amprenavirja in ritonavirja minimalen.

Oslabljeno delovanje jeter: Pri bolnikih z zmerno do hujšo obliko oslabljenega delovanja jeter se farmakokinetične lastnosti amprenavirja znatno spremenijo. Pri bolnikih z zmerno obliko oslabljenega delovanja se je AUC povečala skoraj za trikrat, pri tistih s hudo obliko pa za štirikrat. V ustreznem razmerju z AUC se je zmanjšal tudi očistek. Takšnim bolnikom je torej potrebno odmerke zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Takšen način odmerjanja zagotavlja vrednosti amprenavirja v plazmi, ki so primerljive s tistimi pri zdravih osebah, ki prejema amprenavir v odmerku 1200 mg dvakrat dnevno brez sočasnega dajanja ritonavirja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V dolgotrajnih študijah kancerogenega potenciala amprenavirja na miših in podganah je pri samcih ob izpostavi odmerkom, ekvivalentnim 2,0-kratnim (miši) ali 3,8-kratnim (podgane) odmerkom, ki se dajejo človeku (1200 mg amprenavirja samega dvakrat dnevno), prihajalo do benignih hepatocelularnih adenomov. Pri mišjih samcih so bila pri odmerkih, ki so bili vsaj 2,0-krat večji od terapevtske izpostave pri človeku, opažena spremenjena hepatocelularna žarišča.

Pri vseh skupinah mišjih samcev, ki so bile izpostavljene amprenavirju, je bila opažena višja pojavnost hepatocelularnih karcinomov. Kljub temu pa je bilo z ustreznimi testi ugotovljeno, da se to povišanje statistično značilno ne razlikuje od kontrolne populacije mišjih samcev. Mehanizem nastanka hepatocelularnih adenomov in karcinomov, ki so bili ugotovljeni v teh študijah, ni pojasnjen, pomen opaženih učinkov pa je za človeka nezanesljiv. Ne glede na vse je iz podatkov o izpostavi človeka tako v kliničnih študijah kot pri redni uporabi malo dokazov, ki bi nakazovali, da imajo navedene ugotovitve klinični pomen.

Z *in vitro* in *in vivo* testi genotoksičnosti, vključno z bakterijsko reverzno mutacijo (Ames test), mišjimi limfomi, s podganjimi mikronukleusi in kromosomsko aberacijo na humanih perifernih limfocitih, je bilo ugotovljeno, da amprenavir ni mutagen ali genotoksičen.

Klinično pomembni izsledki toksikoloških študij na odraslih živalih se nanašajo predvsem na jetra in gastrointestinalne motnje. Toksični učinki na jetra so se pokazali predvsem v obliki porasta vrednosti jetrnih encimov, teže jeter in v mikroskopskih spremembah, vključno z nekrozo hepatocitov. Tovrstne posledice se lahko v klinični uporabi nadzirajo in odkrijejo z meritvami vrednosti AST, ALT in aktivnosti alkalne fosfataze. Vendar pri bolnikih, ki so bili zdravljeni v kliničnih študijah, niso opazili znatnejše toksičnosti za jetra niti v času jemanja niti po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Agenerase.

Amprenavir ni prizadel plodnosti. V študijah na živalih ni bilo opaziti lokalne toksičnosti ali potenciala senzitacije, pokazala pa se je rahla iritativnost na očesu kunca.

Študije toksičnosti pri mladičih, ki so dobivali zdravila od četrtega dneva starosti, so pokazale visoko stopnjo umrljivosti tako pri živalih v kontrolni skupini kot pri tistih, ki so prejemale amprenavir. Dobljeni rezultati kažejo, da se pri mladičih, katerih presnovne poti še niso docela razvite, amprenavir ali nekatere druge sestavine zdravila (npr. propilenglikol, PEG 400) niso mogli izločati. Vendar možnosti anafilaksijske reakcije, povezane s PEG 400, ni mogoče izključiti. Varnost in učinkovitost amprenavirja pri otrocih, mlajših od 4 let, še nista dokazani s kliničnimi študijami.

Pri brejih miših, podganah in kunčicah ni bilo večjih učinkov na embriofetalni razvoj. Toda ob sistemski plazemski izpostavljenosti, ki je bila znatno nižja (kunčice) ali neznatno višja (podgane) od pričakovane plazemske izpostavljenosti bolnic med terapevtskim odmerjanjem, so opazili več manjših sprememb, vključno s podaljšanjem timusa in z manjšimi spremembami skeleta, kar kaže na upočasnitev razvoja. Tako pri kunčicah kot pri podganah so opazili povečanje teže posteljice v odvisnosti od odmerka, kar bi lahko pomenilo, da amprenavir vpliva na funkcijo placente. Priporočljivo je torej, da ženske, ki v rodni dobi jemljejo zdravilo Agenerase, uporabljajo zanesljivo kontracepcijsko metodo (npr. mehanska kontracepcija).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ovojnica kapsule: želatina, glicerol, raztopina d-sorbitola (E420) in sorbitanov, titanov dioksid, rdeče črnilo za tisk.

Vsebina kapsule: D- α -tokoferilpolietilenglikol 1000 sukcinat (TPGS), makrogol 400 (PEG 400), propilenglikol.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena ali dve beli plastenki iz polietilena visoke gostote (HDPE), vsaka vsebuje 240 kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 20. oktober 2000
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 17. november 2005

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Agenerase 15 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Peroralna raztopina Agenerase vsebuje 15 mg/ml amprenavirja.

Pomožne snovi:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Peroralna raztopina.

Peroralna raztopina je bistra, blede rumena do rumena z aromo grozdja, žvečilnega gumija in poprove mete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Peroralna raztopina Agenerase je, v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, indicirana za zdravljenje odraslih in otrok, starejših od 4 let, ki so okuženi z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1) in so predhodno že bili zdravljeni z zaviralcem proteaz (PI-jem). Izbira amprenavirja mora temeljiti na individualnem testiranju virusne rezistence in podatkih predhodnega zdravljenja bolnikov (glejte poglavje 5.1).

Korist uporabe peroralne raztopine Agenerase, okrepljene z ritonavirjem, ni bila dokazana niti pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s PI-ji, niti bolnikih, ki so se že zdravili s PI-ji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami v zdravljenju z virusom HIV okuženih bolnikov.

Vsem bolnikom je potrebno poudariti pomembnost natančnega upoštevanja predpisanega načina odmerjanja zdravila.

Peroralna raztopina Agenerase se uporablja peroralno in se sme jemati s hrano ali brez nje.

Zdravilo Agenerase je na voljo tudi v obliki kapsul. Biološka uporabnost amprenavirja v peroralni raztopini je za 14 % manjša kot v kapsulah, zato kapsule Agenerase in peroralna raztopina Agenerase niso zamenljive v enakih miligramskih odmerkih (glejte poglavje 5.2).

Bolniki morajo opustiti jemanje peroralne raztopine Agenerase takoj, ko so zmožni pogoltniti zdravilo Agenerase v obliki kapsul (glejte poglavje 4.4).

Bolniki stari 4 leta in starejši, ki ne zmorejo pogoltniti kapsul Agenerase: Priporočen odmerek peroralne raztopine Agenerase je 17 mg (1,1 ml)/kg trikrat dnevno v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, skupni dnevni odmerek pa ne sme presegati 2800 mg (glejte poglavje 5.1).

Farmakokinetične interakcije med amprenavirjem in nizkimi odmerki ritonavirja ali drugimi zaviralci proteaz pri otrocih še niso bile ovrednotene. Ker za sočasno uporabo peroralne raztopine Agenerase in nizkega odmerka ritonavirja ne moremo podati priporočenih odmerkov, se je potrebno takšni kombinacije pri tej skupini bolnikov izogibati.

Otroci, mlajši od 4 let: Peroralna raztopina Agenerase je kontraindicirana pri otrocih, mlajših od 4 let (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Starejši: Farmakokinetične lastnosti, učinkovitost in varnost amprenavirja pri bolnikih, starejših od 65 let, niso bile raziskane (glejte poglavje 5.2).

Oslabljen delovanje ledvic: Kljub temu da odmerka amprenavirja ni potrebno prilagajati, je peroralna raztopina Agenerase kontraindicirana pri bolnikih z odpovedjo ledvic (glejte poglavje 4.3).

Oslabljen delovanje jeter: Peroralna raztopina Agenerase je kontraindicirana pri bolnikih z oslavljenim delovanjem ali odpovedjo jeter (glejte poglavje 4.3; glede podatkov o predpisovanju glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kapsule Agenerase).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.

Zaradi visoke vsebnosti propilenglikola kot pomožne snovi in s tem povezane možne toksičnosti, je peroralna raztopina Agenerase kontraindicirana pri dojenčkih, otrocih mlajših od 4 let, nosečnicah, bolnikih z oslavljenim delovanjem ali odpovedjo jeter in pri bolnikih z odpovedjo ledvic. Ravno tako je peroralna raztopina Agenerase kontraindicirana pri bolnikih, ki se zdravijo z disulfiramom ali drugimi zdravili, ki zmanjšujejo presnovo alkohola (npr. metronidazol), pripravki z alkoholom (npr. peroralna raztopina ritonavirja) ali pripravki z dodatnim propilenglikolom (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravilo Agenerase se ne sme uporabljati sočasno z zdravili ozke terapevtske širine, ki so substrat za citokrom P450 3A4 (CYP3A4). Sočasna uporaba ima lahko za posledico kompetitivno inhibicijo presnavljanja teh zdravil in izzove možnost hujših in/ali življenjsko usodnih neželenih učinkov, kot so: aritmija (npr. amiodaron, bepridil, kinidin, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimožid), depresija dihanja in/ali podaljšana sedacija (npr. peroralna uporaba triazolama ali midazolama (glede previdnostnih ukrepov ob parenteralni uporabi midazolama glejte poglavje 4.5)) ali periferni vazospazem ali ishemija in ishemija drugih tkiv, vključno s cerebralno ali miokardno ishemijo (npr. derivati ergot alkaloidov).

Kombinacija rifampicina in zdravila Agenerase skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

Zeliščni pripravki s šentjanževko (*Hypericum perforatum*) se zaradi nevarnosti znižanja plazemskih koncentracij in manjše klinične učinkovitosti amprenavirja ne smejo uporabljati sočasno z amprenavirjem (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike je potrebno opozoriti, da zdravilo Agenerase ali katero koli drugo trenutno razpoložljivo protiretrovirusno zdravljenje ne ozdravi okužbe z virusom HIV, zato so še vedno možne oportunistične okužbe in drugi zapleti, povezani z okužbo z virusom HIV. Ni dokazov, da bi trenutno razpoložljiva protiretrovirusna zdravljenja, vključno z zdravilom Agenerase, lahko preprečila prenos virusa HIV med spolnim stikom ali z okuženo krvjo. Še naprej je potrebno kontinuirano skrbeti za ustrezne varnostne ukrepe.

Na osnovi razpoložljivih farmakodinamičnih podatkov je potrebno amprenavir uporabljati v kombinaciji s še najmanj dvema drugima protiretrovirusnima zdraviloma. V primeru monoterapije z amprenavirjem se hitro pojavijo rezistentni virusi (glejte poglavje 5.1).

Jetrno obolenje: Glavna pot presnove amprenavirja in pomožne snovi propilenglikola poteka preko jeter. Peroralna raztopina Agenerase je kontraindicirana pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ali odpovedjo jeter (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki jemljejo peroralno raztopino Agenerase, še posebno pri tistih z oslabljenim delovanjem ledvic ali zmanjšano zmožnostjo presnove propilenglikola (npr. azijsko poreklo), je potrebno, zaradi velike vsebnosti propilenglikola (550 mg/ml) nadzirati možne, s tem povezane neželene učinke, kot so: epileptični napadi, stupor, tahikardija, hiperosmolarnost, laktacidoza, toksičnost za ledvice ali hemoliza. Glede bolnikov z odpovedjo ledvic, bolnikov z oslabljenim delovanjem ali odpovedjo jeter, otrok in nosečnic glejte poglavje 4.3. Uporaba peroralne raztopine Agenerase sočasno z disulfiramom ali drugimi zdravili, ki zmanjšujejo presnovo alkohola (npr. metronidazol), s pripravki z alkoholom (npr. peroralna raztopina ritonavirja) ali s pripravki z dodatnim propilenglikolom je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Interakcije z zdravili

Sočasne uporabe zdravila Agenerase v kombinaciji z ritonavirjem in flutikazonom ali drugimi glukokortikoidi, ki se presnavljajo s CYP3A4, ne priporočamo, razen v primerih, ko možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo (glejte poglavje 4.5).

Zaviralca HMG-CoA reduktaze lovastatin in simvastatin sta pri svoji presnovi zelo odvisna od CYP3A4. Zaradi zvečanega tveganja za miopatije, vključno z rhabdomiolizo, se sočasna uporaba zdravila Agenerase s simvastatinom ali z lovastatinom ne priporoča. Previdnost je potrebna tudi ob sočasni uporabi zdravila Agenerase in atorvastatina, presnova slednjega je sicer manj odvisna od CYP3A4. V tem primeru je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka atorvastatina. Ob indikacijah za zdravljenje z zaviralci HMG-CoA reduktaze sta priporočena pravastatin ali fluvastatin (glejte poglavje 4.5).

Nekatera zdravila, kot so: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, triciklični antidepresivi in varfarin (nadzirati internacionalno normalizirano razmerje) lahko povzročijo resne ali življenjsko usodne neželene učinke. Za ta zdravila so na razpolago metode za nadziranje njihovih koncentracij; slednje naj bi zmanjšalo tveganje za pojav možnih težav glede varnosti ob sočasni uporabi.

Sočasne uporabe zdravila Agenerase in halofantrina ali lidokaina (sistemskega) ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Antiepileptike (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin) je treba uporabljati previdno. Pri bolnikih, ki jemljejo omenjena zdravila sočasno z zdravilom Agenerase se učinkovitost slednjega lahko zmanjša zaradi zmanjšanih koncentracij amprenavirja v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Priporočamo nadziranje terapevtskih koncentracij zdravil za zaviranje imunske odzivnosti (ciklosporin, takrolimus, rapamicin), če se jih uporablja skupaj z zdravilom Agenerase (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi zdravila Agenerase in zaviralcev PDE5 (npr. sildenafil in vardenafil) svetujemo previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi zdravila Agenerase in delavirdina svetujemo previdnost (glejte poglavje 4.5).

Če se rifabutin daje sočasno z zdravilom Agenerase priporočamo, da se odmerek rifabutina zmanjša vsaj za 50 % (glejte poglavje 4.5).

Ker obstaja možnost presnovnih interakcij z amprenavirjem, se lahko spremeni učinkovitost hormonskih kontraceptivov, vendar za predvidenje narave takšnih interakcij ni na razpolago dovolj

podatkov. Pri ženskah v rodni dobi se tako priporočajo druge, učinkovite in varne kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba amprenavirja z metadonom vodi v znižanje koncentracij slednjega. Bolnike, ki prejemajo sočasno metadon in amprenavir, je potrebno nadzirati glede opiatnega abstinenčnega sindroma, še zlasti v primeru sočasne uporabe nizkih odmerkov ritonavirja. Priporočil glede prilagajanja odmerka amprenavirja, če se le-ta uporablja sočasno z metadonom, ne moremo podati.

Peroralna raztopina Agenerase vsebuje vitamin E (46 i.e./ml), zato ni priporočljiva dodatna uporaba vitamina E.

Peroralna raztopina Agenerase vsebuje 1 mg kalija na ml, kar je treba upoštevati pri bolnikih, ki imajo oslABLJENO delovanje ledvic ali bolnikih, ki so na dieti z znižanim kalijem.

Peroralna raztopina Agenerase vsebuje tudi 4 mg natrija na ml, kar je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z znižanim natrijem.

Eksantem/kožne reakcije

Večina bolnikov z blagim ali zmernim kožnim izpuščajem lahko nadaljuje zdravljenje z zdravilom Agenerase. Ustreden antihistaminik (npr. cetirizinijev diklorid) lahko omili srbež in pospeši resolucijo izpuščaja. Če eksantem spremljajo sistemski znaki, znaki alergije ali prizadetost sluznic, je potrebno uporabo zdravila Agenerase trajno ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Hiperglikemija

Pri bolnikih, ki so prejeli protiretrovirusna zdravila, vključno zaviralce proteaz, so poročali o pojavu sladkorne bolezni, o hiperglikemiji ali o poslabšanju obstoječe sladkorne bolezni. Pri posameznikih je bila hiperglikemija huda in v nekaterih primerih povezana s ketoacidozo. Mnogi bolniki so imeli še druga obolenja, nekateri od njih so potrebovali zdravljenje z zdravili, ki so sama po sebi povezana s pojavom sladkorne bolezni ali hiperglikemijo. Pred začetkom zdravljenja s zdravilom Agenerase je treba opraviti preiskavo glukoze v krvi in jo med zdravljenjem redno ponavljati.

Lipodistrofija

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, je bilo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje povezano s prerazdelitvijo telesnega maščevja (lipodistrofija). Dolgotrajne posledice takšnega dogajanja trenutno niso poznane, vedenje o mehanizmu pa je nepopolno. Domneva se, da gre za povezavo med visceralno lipomatozo in zaviralci proteaz ter lipoatrofijo in nukleozidnimi in nukleotidnimi zaviralci reverzne transkriptaze. Večje tveganje za lipodistrofijo je bilo povezano z individualnimi dejavniki, kot je višja starost, ter z od zdravila odvisnimi dejavniki, kot je dolgotrajnejše protiretrovirusno zdravljenje, in z njimi povezanimi presnovnimi motnjami. Klinični pregled mora obsegati oceno telesnih znakov prerazdelitve maščevja.

Zvišanje lipidov

Zdravljenje z amprenavirjem je povzročilo povečanje koncentracije trigliceridov in holesterola. Pred začetkom zdravljenja s zdravilom Agenerase je treba opraviti preiskavo trigliceridov in holesterola in jo med zdravljenjem redno ponavljati (glejte poglavje 4.8).

Motnje lipidov je potrebno klinično ustrezno zdraviti.

Hemofiliki

Pri bolnikih s hemofilijo A in B, ki so se zdravili z zaviralci proteaz, so poročili o pogostnejših krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami. Nekateri bolniki so dodatno dobivali faktor VIII. V več kot polovici poročenih primerov zdravljenje z zaviralci proteaz ni bilo

prekinjeno ali pa se je po prekinitvi nadaljevalo. Mehanizem delovanja ni bil pojasnjen, kljub temu pa se domneva o vzročni povezavi. Hemofilike je tako potrebno opozoriti na možnost pogostnejših krvavitev.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Amprenavir se primarno presnavlja v jetih s CYP3A4. Tako lahko zdravila, ki bodisi z njim delijo to presnovno pot bodisi spremenijo aktivnost CYP3A4, spremenijo farmakokinetične lastnosti amprenavirja. Podobno lahko tudi amprenavir spremeni farmakokinetične lastnosti drugih zdravil, ki si delijo to presnovno pot.

Povezave s kontraindikacijami (glejte poglavje 4.3)

Substrati za CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom

Zdravilo Agenerase se ne sme dajati sočasno z zdravili z ozko terapevtsko širino, ki vsebujejo učinkovine, ki so substrati za citokrom P450 3A4 (CYP3A4). Zaradi sočasne uporabe se lahko pojavi kompetitivna presnova teh učinkovin in posledično povečanje njihovih plazemskih vrednosti, kar lahko povzroči resne in/ali smrtno nevarne neželene reakcije, kot so aritmije (npr. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimozi, kinidin, terfenadin) ali periferni vazospazem ali ishemija (npr. ergotamin, dihidroergotamin) (glejte poglavje 4.3).

Rifampicin

Rifampicin je močan induktor CYP3A4. Dokazano je bilo, da se vrednost AUC amprenavirja zmanjša za 82 %. Posledica tega je lahko upad protivirusnega delovanja in razvoj rezistence. Ko so manjšo izpostavljenost poskušali nadomestiti z zvečanjem odmerka drugih zaviralcev proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji pogostnosti jetrnih neželenih učinkov. Kombinacija rifampicina in zdravila Agenerase skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Serumske koncentracije amprenavirja se lahko ob sočasni uporabi rastlinskih pripravkov iz šentjanževke (*Hypericum perforatum*) znižajo. Slednje je posledica šentjanževkine indukcije presnovnih encimov zdravila. Rastlinski pripravki iz šentjanževke se torej ne smejo kombinirati z zdravilom Agenerase. Če bolnik že jemlje pripravke iz šentjanževke, je potrebno preveriti vrednosti amprenavirja in po možnosti virusa ter prenehati jemati pripravke iz šentjanževke. Ob prenehanju jemanja pripravkov iz šentjanževke se lahko vrednosti amprenavirja zvišajo. Odmerek amprenavirja bo morda potrebno prilagoditi. Inducirajoči učinek lahko vztraja še najmanj 2 tedna po opustitvi zdravljenja s pripravki iz šentjanževke (glejte poglavje 4.3).

- Druge kombinacije

Upoštevati je potrebno naslednje podatke o interakcijah, ki so bili pridobljeni pri odraslih.

Protiretrovirusna zdravila

- ***Zaviralci proteaz (PI-ji):***

Indinavir: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem so se AUC, C_{min} in C_{max} indinavirja zmanjšale, in sicer AUC za 38 %, C_{min} za 27 % in C_{max} za 22 %. Klinični pomen teh sprememb ni poznan. AUC, C_{min} in C_{max} amprenavirja so se zvečale: AUC za 33 %, C_{min} za 25 % in C_{max} za 18 %. Ob sočasni uporabi indinavirja in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati.

Sakvinavir: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem sta se AUC in C_{min} sakvinavirja zmanjšali, in sicer AUC za 19 %, C_{min} pa za 48 %; C_{max} sakvinavirja se je zvišala za 21 %. Klinični pomen teh sprememb ni poznan. AUC, C_{min} in C_{max} amprenavirja so se zmanjšale: AUC za 32 %, C_{min} za 14 % in C_{max} za 37 %. Ob sočasni uporabi sakvinavirja in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati.

Nelfinavir: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem so se AUC, C_{min} in C_{max} nelfinavirja zvečale, in sicer AUC za 15 %, C_{min} za 14 % in C_{max} za 12 %. C_{max} amprenavirja se je znižala za 14 %, medtem ko sta se AUC in C_{min} amprenavirja zvečali, in sicer AUC za 9 % ter C_{min} za 189 %. Ob sočasni uporabi nelfinavirja in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati (glejte tudi Efavirenz spodaj).

Ritonavir: Ob sočasnem dajanju ritonavirja (100 mg dvakrat dnevno) in amprenavirja v obliki kapsul (600 mg dvakrat dnevno) so se, v primerjavi z doseženimi vrednostmi po dajanju amprenavirja v obliki kapsul v dnevnem odmerku 1200 mg dvakrat dnevno, AUC in C_{min} amprenavirja zvečale: AUC za 64 % in C_{min} za 508 %. C_{max} amprenavirja se je znižala za 30 %. Da bi potrdili varnost in učinkovitost takšnega načina odmerjanja, so v kliničnih študijah uporabljali amprenavir v odmerku 600 mg dvakrat dnevno in ritonavir v odmerku 100 mg dvakrat dnevno.

Peroralna raztopina Agenerase in peroralna raztopina ritonavirja se ne smeta uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.3).

Lopinavir/ritonavir (Kaletra): V odprti farmakokinetični študiji so se AUC, C_{max} in C_{min} lopinavirja zmanjšale, in sicer AUC za 38 %, C_{max} za 28 % in C_{min} za 52 %, če so amprenavir (750 mg dvakrat dnevno) dajali v kombinaciji z zdravilom Kaletra (400 mg lopinavirja + 100 mg ritonavirja dvakrat dnevno). V isti študiji so se, v primerjavi z doseženimi vrednostmi po običajnih odmerkih amprenavirja (1200 mg dvakrat dnevno), AUC, C_{max} in C_{min} amprenavirja zvečale, in sicer AUC za 72 %, C_{max} za 12 % in C_{min} za 483 %.

Dosežene vrednosti C_{min} amprenavirja v plazmi po dajanju amprenavirja (600 mg dvakrat dnevno) v kombinaciji z zdravilom Kaletra (400 mg lopinavirja + 100 mg ritonavirja dvakrat dnevno) so bile približno za 40–50 % nižje kot po dajanju kombinacije amprenavir (600 mg dvakrat dnevno) plus ritonavir (100 mg dvakrat dnevno). Dodatno dodajanje ritonavirja h kombinaciji amprenavir plus zdravilo Kaletra je zvišalo vrednosti C_{min} lopinavirja, ne pa vrednosti C_{min} amprenavirja. Glede sočasnega dajanja amprenavirja in zdravila Kaletra ne moremo podati priporočenih odmerkov, svetujemo pa temeljito nadziranje, saj sta varnost in učinkovitost takšne kombinacije neznani.

- ***Zaviralci nukleotidne in nukleozidne reverzne transkriptaze (NRTI-ji):***

Zidovudin: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem sta se AUC in C_{max} zidovudina zvečali, in sicer AUC za 31 % ter C_{max} za 40 %. AUC in C_{max} amprenavirja sta ostali nespremenjeni. Ob sočasni uporabi zidovudina in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati.

Lamivudin: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem sta AUC in C_{max} lamivudina in amprenavirja ostali nespremenjeni. Ob sočasni uporabi lamivudina in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati.

Abakavir: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem so AUC, C_{min} in C_{max} abakavirja ostale nespremenjene. AUC, C_{min} in C_{max} amprenavirja so se zvečale: AUC za 29 %, C_{min} za 27 % in C_{max} za 47 %. Ob sočasni uporabi abakavirja in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati.

Didanozin: Farmakokinetične študije o sočasni uporabi zdravila Agenerase in didanozina niso bile izvedene, vendar se zaradi njegovega antacidnega delovanja priporoča, da se didanozin in zdravilo Agenerase uporabljata vsaj z enournim presledkom (glejte Antacidi spodaj).

- **Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI-ji):**

Efavirenz: Pri odraslih je bilo opaženo, da efavirenz zmanjša C_{max} , AUC in $C_{min,ss}$ amprenavirja za približno 40 %. Če je amprenavir kombiniran z ritonavirjem, je učinek efavirenza kompenziran z ritonavirjevim učinkom okrepitve farmakokinetičnih lastnosti amprenavirja. Glede na to prilagajanje odmerkov ni potrebno, če se efavirenz daje v kombinaciji z amprenavirjem (600 mg dvakrat dnevno) in ritonavirjem (100 mg dvakrat dnevno).

Če se efavirenz daje v kombinaciji z amprenavirjem in nelfinavirjem, ni potrebno za nobenega izmed teh zdravil prilagajati odmerkov.

Zdravljenje z efavirenzom v kombinaciji z amprenavirjem in s sakvinavirjem ni priporočljivo, ker bo izpostava obema zaviralcema proteaz zmanjšana.

Za sočasno uporabo amprenavirja, drugega zaviralca proteaz in efavirenza pri otrocih ne moremo podati priporočenih odmerkov.

Nevirapin: Učinek nevirapina na druge zaviralce proteaze in omejenost razpoložljivih dokazov dopuščata možnost, da lahko nevirapin zniža serumsko koncentracijo amprenavirja.

Delavirdin: Ob sočasnem dajanju z amprenavirjem so se AUC, C_{max} in C_{min} delavirdina zmanjšale, in sicer AUC za 61 %, C_{max} za 47 % in C_{min} za 88 %. AUC, C_{max} in C_{min} amprenavirja so se zvečale: AUC za 130 %, C_{max} za 40 % in C_{min} za 125 %.

Za sočasno uporabo amprenavirja in delavirdina ne moremo podati priporočenih odmerkov. Ob hkratni uporabi teh dveh zdravil svetujemo previdnost, saj je zaradi znižanih in potencialno subterapevtskih koncentracij delavirdina v plazmi njegova učinkovitost lahko zmanjšana.

Antibiotiki/antimikotiki

Rifabutin: Sočasna uporaba amprenavirja z rifabutinom je imela za posledico zvečanje AUC rifabutina za 193 %, hkrati pa je tudi narasla pogostnost z rifabutinom povezanih neželenih učinkov. Porast plazemske koncentracije rifabutina je verjetno posledica zaviranja presnove rifabutina na CYP3A4 s strani amprenavirja. Kadar je klinično nujno potrebna sočasna uporaba rifabutina in zdravila Agenerase, svetujemo zmanjšanje odmerka rifabutina na najmanj polovico priporočenega odmerka, čeprav klinični podatki niso na voljo.

Klaritromicin: Ob sočasni uporabi z amprenavirjem sta AUC in C_{min} klaritromicina ostali nespremenjeni, C_{max} klaritromicina pa se je znižala za 10 %. AUC, C_{min} in C_{max} amprenavirja so se zvečale, in sicer AUC za 18 %, C_{min} za 39 % in C_{max} za 15 %. Ob sočasni uporabi klaritromicina in amprenavirja njunih odmerkov ni potrebno prilagajati.

Eritromicin: Farmakokinetične študije o uporabi zdravila Agenerase v kombinaciji z eritromicinom niso bile izvedene, vendar lahko pride ob sočasni uporabi do porasta plazemskih koncentracij obeh zdravil.

Ketokonazol/itakonazol: Ob sočasni uporabi ketokonazola in amprenavirja sta se AUC in C_{max} ketokonazola zvišali, in sicer AUC za 44 %, C_{max} pa za 19 %. AUC amprenavirja se je zvišala za

31 %, $C_{\max}$ amprenavirja pa znižala za 16 %. Pričakuje se, da bi se koncentracije itakonazola zvišale podobno kot koncentracije ketokonazola. Pri sočasni uporabi ketokonazola ali itakonazola in amprenavirja ni treba prilagajati odmerka pri nobenem zdravilu.

Metronidazol: Peroralna raztopina Agenerase je kontraindicirana pri bolnikih, ki se zdravijo z metronidazolom (glejte poglavje 4.3).

Druge možne interakcije

Druga zdravila, navedena spodaj, so primeri substratov, zaviralcev ali induktorjev CYP3A4, s katerimi bi, v primeru sočasne uporabe z zdravilom Agenerase, lahko prišlo do interakcij. Klinični pomen teh morebitnih interakcij ni znan in ga niso preučevali. V primeru sočasne uporabe teh zdravil in zdravila Agenerase je bolnike potrebno nadzirati glede morebitnih toksičnih reakcij, povezanih z njimi.

Alkohol in zaviralci presnove alkohola: Peroralna raztopina Agenerase vsebuje propilenglikol (550 mg/ml), ki se primarno presnavlja s pomočjo alkoholne dehidrogenaze. Tako je sočasna uporaba peroralne raztopine Agenerase in disulfirama ali drugih zdravil, ki zmanjšujejo presnovo alkohola (npr. metronidazol), pripravkov z alkoholom (npr. peroralna raztopina ritonavirja) ali pripravkov s propilenglikolom kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Antacidi: Na osnovi podatkov za druge zaviralce proteaz je priporočljivo, da se antacidi ne jemljejo sočasno z zdravilom Agenerase, ker bi lahko prišlo do motenj absorpcije slednjega. Priporočljivo je, da se antacidi in zdravilo Agenerase uporabljajo vsaj z enournim presledkom.

Antiepileptiki: Zaradi sočasne uporabe antiepileptikov, ki so znani induktorji encimov (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) skupaj z amprenavirjem se lahko zmanjšajo koncentracije amprenavirja v plazmi. Pri uporabi tovrstne kombinacije je potrebna previdnost. Priporočamo nadziranje terapevtskih koncentracij (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci kalcijevih kanalčkov: Amprenavir lahko povzroči povišanje serumskih koncentracij zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot so amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin in verapamil, kar ima lahko za posledico okrepljen učinek in toksičnost teh zdravil.

Zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije: Na osnovi podatkov za druge zaviralce proteaz je ob predpisovanju zaviralcev PDE5 (npr. sildenafil in vardenafil) bolnikom, ki prejemajo zdravilo Agenerase, potrebna previdnost. Zaradi sočasne uporabe zdravila Agenerase in zaviralcev PDE5 se lahko znatno povišajo plazemske koncentracije slednjih, kar lahko privede do neželenih dogodkov, vključno s hipotenzijo, motnjami vida in priapizmom (glejte poglavje 4.4).

Flutikazonpropionat (interakcija z ritonavirjem): Pri zdravih osebah, ki so med klinično študijo 7 dni sočasno prejemale ritonavir v obliki 100 mg kapsul dvakrat dnevno in flutikazonpropionat v odmerku 50 µg intranazalno (4-krat dnevno) so ugotovili, da so se vrednosti flutikazonpropionata v plazmi znatno povečale, intrinzične vrednosti kortizola pa zmanjšale za približno 86 % (90 % interval zaupanja; 82-89 %). Večje učinke lahko pričakujemo pri uporabi inhalacijskih oblik flutikazonpropionata. Pri bolnikih, ki so prejemali ritonavir in inhalacijske ali intranazalne oblike flutikazonpropionata, so poročali o pojavu sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo. Omenjeni sistemski kortikosteroidni učinki se lahko pojavijo tudi pri uporabi drugih kortikosteroidov, ki se presnavljajo s P450 3A, npr. budezonid, zato sočasne uporabe zdravila Agenerase v kombinaciji z ritonavirjem in tovrstnimi glukokortikoidi ne priporočamo, razen v primerih, ko možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov (glejte poglavje 4.4). Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka glukokortikoida ob sočasnem skrbnem nadziranju lokalnih in sistemskih učinkov ali o zamenjavi z glukokortikoidom, ki ni substrat za CYP3A4 (npr. beklometazon). V primeru ukinitve kortikosteroida bo odmerek morda treba postopno zmanjševati daljši čas. Učinki visoke sistemske izpostavljenosti flutikazonu na vrednosti ritonavirja v plazmi trenutno še niso znani.

Zaviralci HMG-CoA reduktaze: Za zaviralce HMG-CoA reduktaze, kot sta lovastatin in simvastatin, ki so pri presnovi zelo odvisni od CYP3A4, se ob sočasni uporabi z zdravilom Agenerase pričakuje znatno povišanje njihovih plazemskih koncentracij. Ker zvišane plazemske koncentracije zaviralcev HMG-CoA lahko povzročijo miopatijo, vključno z rabdomiolizo, se kombinacija teh zdravil z zdravilom Agenerase ne priporoča. Atorvastatin je pri presnovi sicer manj odvisen od CYP3A4, vendar je, pri sočasni uporabi z zdravilom Agenerase, potrebno uporabiti najnižji možni odmerek atorvastatina. Presnova pravastatina in fluvastatina ni odvisna od CYP3A4, tako interakcije z zaviralci proteaz niso pričakovane. V primeru indikacije za zdravljenje z zaviralci HMG-CoA reduktaze sta priporočena pravastatin in fluvastatin.

Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti: Priporočamo redno nadziranje terapevtskih koncentracij zdravil za zaviranje imunske odzivnosti (dokler se vrednosti ne ustalijo), saj se plazemske koncentracije ciklosporina, rapamicina in takrolimusa lahko povečajo, če se jih uporablja sočasno z amprenavirjem (glejte poglavje 4.4).

Midazolam: midazolam se intenzivno presnavlja preko CYP3A4. Sočasna uporaba zdravila Agenerase z ritonavirjem ali brez lahko vodi v visok porast koncentracij tega benzodiazepina. Raziskave medsebojnega delovanja ob sočasni uporabi zdravila Agenerase in benzodiazepinov niso bile izvedene. Na osnovi podatkov za druge zaviralce CYP3A4 je pričakovati, da bodo plazemske koncentracije midazolama ob peroralnem vnosu midazolama znatno višje. Zaradi tega naj se zdravilo Agenerase ne daje sočasno s peroralno apliciranim midazolamom (glejte poglavje 4.3), ob sočasni parenteralni aplikaciji zdravila Agenerase in midazolama pa je potrebna previdnost. Podatki o sočasni parenteralni uporabi midazolama in drugih zaviralcev proteaz nakazujejo možen 3- do 4-kratni porast plazemskih ravni midazolama. Če je zdravilo Agenerase z ritonavirjem ali brez dano sočasno s parenteralno apliciranim midazolamom, naj se to zgodi na oddelku za intenzivno nego ali podobnem oddelku, ki omogoča skrbno klinično spremljanje bolnika in ustrezno ukrepanje v primeru respiratorne depresije in/ali podaljšane sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, še posebej v primeru, če je potreben več kakor en odmerek midazolama.

Metadon in opiatni derivati: Sočasna uporaba metadona in amprenavirja je imela za posledico zmanjšanje C_{max} in AUC aktivnega metadonovega enantiomera (R-enantiomer), in sicer C_{max} za 25 % in AUC za 13 %, medtem ko so se C_{max} , AUC in C_{min} neaktivnega metadonovega enantiomera (S-enantiomer) tudi zmanjšale: C_{max} za 48 %, AUC za 40 % in C_{min} za 23 %. Če se metadon uporablja sočasno z amprenavirjem, je potrebno bolnike nadzirati glede opiatnega abstinénčnega sindroma, še posebej ob sočasni uporabi nizkih odmerkov ritonavirja.

Primerjava z neenakovredno kontrolno skupino pokaže, da je sočasna uporaba metadona in amprenavirja imela za posledico zmanjšanje AUC, C_{max} in C_{min} amprenavirja v serumu: AUC za 30 %, C_{max} za 27 % in C_{min} za 25 %. Zaradi svojstvene nizke zanesljivosti neenakovredne kontrolne historične skupine trenutno ne moremo podati priporočil glede prilagoditve odmerka amprenavirja, če se uporablja sočasno z metadonom.

Peroralni antitrombotiki: Priporočamo poostreno nadziranje internacionalnega normaliziranega razmerja, če se zdravilo Agenerase uporablja skupaj z varfarinom ali drugimi peroralnimi antitrombotiki, zaradi možnega zmanjšanja ali povečanja njihovega antitrombotičnega učinka (glejte poglavje 4.4).

Steroidi: Estrogeni in progestogeni lahko medsebojno učinkujejo z amprenavirjem, vendar trenutno dostopni podatki ne zadostujejo za opredelitev narave interakcij. Sočasna uporaba 0,035 mg etinilestradiola in 1,0 mg noretindrona je imela za posledico zmanjšanje AUC in C_{min} amprenavirja: AUC za 22 % in C_{min} za 20 %, C_{max} amprenavirja pa je ostala nespremenjena. C_{min} etinilestradiola se je zvišala za 32 %, medtem ko sta se AUC in C_{min} noretindrona zvečali: AUC za 18 % in C_{min} za 45 %. Za ženske v rodni dobi je priporočljiva uporaba alternativnih kontracepcijskih metod.

Triciklični antidepresivi: Pri sočasnem zdravljenju z zdravilom Agenerase in tricikličnimi antidepresivi (npr. dezipramin, nortriptilin) priporočamo skrbno nadziranje terapevtskih učinkov in neželenih reakcij tricikličnih antidepresivov (glejte poglavje 4.4).

Paroksetin: Med sočasno uporabo z amprenavirjem in ritonavirjem se lahko koncentracija paroksetina v plazmi bistveno zmanjša. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ostaja neznan. Po retrospektivni primerjavi sodeč paroksetin ne spremeni farmakokinetičnih parametrov amprenavirja. Če je torej paroksetin uporabljen sočasno z zdravilom Agenerase in ritonavirjem, je priporočljivo prilagoditi odmerke paroksetina na podlagi klinične ocene antidepresivnega odziva. Poleg tega je treba pri bolnikih, ki dobivajo stabilen odmerke paroksetina in začnejo zdravljenje z zdravilom Agenerase in ritonavirjem, kontrolirati antidepresivni odziv.

Druge učinkovine: Amprenavir lahko zviša plazemske koncentracije drugih zdravilnih učinkovin, kot so: klopazin, cimetidin, dapson in loratadin.

Nekatere učinkovine (npr. lidokain (sistemska uporaba) in halofantrin) lahko pri sočasni uporabi z zdravilom Agenerase povzročijo resne neželene reakcije. Sočasne uporabe ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost: Ni zadostnih podatkov o uporabi amprenavirja pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Peroralna raztopina Agenerase se med nosečnostjo zaradi možne, s propilenglikolom povezane toksičnosti za plod ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Dojenje: V podganjem mleku so zasledili amprenavirju sorodne snovi, vendar ni znano, ali se amprenavir izloča v človeško mleko. Študija o vplivu na sposobnost razmnoževanja pri brejih podganah, ki so odmerke prejemale od trenutka nidacije v maternici do konca dojenja, je pokazala, da so mladiči v času dojenja manj pridobivali na teži. Sistemska izpostavljenost brejih samic v tej študiji je bila približno enaka izpostavljenosti bolnic po zaužitju priporočenega odmerka. Nadaljnji razvoj takšnih mladičev, vključno z njihovo sposobnostjo za razmnoževanje in kakovostjo razmnoževanja, ni kazal posledic tega, da so njihove matere dobivale amprenavir.

V primeru zdravljenja z zdravilom Agenerase je priporočljivo, da matere otrok ne dojijo. Dodatno je, z namenom preprečiti širjenje virusa, ravno tako priporočljivo, da matere, okužene z virusom HIV, otrok ne dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Varnost zdravila Agenerase je bila raziskovana pri odraslih in otrocih, starejših od 4 let, v nadzorovanih kliničnih študijah in v kombinaciji s številnimi drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Neželeni učinki, za katere se predpostavlja, da so povezani z uporabo zdravila Agenerase, so gastrointestinalni simptomi, eksantem in oralna/perioralna parestezija. Večina neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem z zdravilom Agenerase, je blagih do zmernih, zgodnjega pojava in le redko zahteva omejitev zdravljenja. Za mnoge izmed teh učinkov ni jasno, če so povezani z zdravilom Agenerase, drugimi zdravili, ki se sočasno uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV, ali s samim bolezenskim procesom.

Pri otrocih je narava varnostnega profila podobna tistemu pri odraslih.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in po pogostnosti glede na MedDRA podatkovno bazo. Pogostnost je navedena kot:

Zelo pogosti	$\geq 1/10$
Pogosti	$\geq 1/100$ in $< 1/10$

Občasni	$\geq 1/1.000$ in $< 1/100$
Redki	$\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$

Kategorije pogostosti navedenih neželenih učinkov temeljijo na podatkih kliničnih študij in spremljanja po pridobitvi dovoljenja za promet.

Večina navedenih neželenih učinkov izhaja iz dveh kliničnih študij (PROAB3001, PROAB3006), ki sta vključevali osebe, ki so prejemale zdravilo Agenerase v odmerku 1200 mg dvakrat dnevno in z zaviralci proteaz (PI-ji) predhodno še niso bile zdravljene. Vključeni so tako neželeni učinki (stopnje 2–4), ki so se pojavili pri > 1 % bolnikov in so jih raziskovalci, ki so o njih poročali, pripisali preučevanemu zdravilu, kot tudi laboratorijska odstopanja stopnje 3–4, ki so bila povezana z zdravljenjem. Upoštevati je potrebno, da podatki primerjalnih skupin niso vsi.

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti:	hiperholesterolemija
Pogosti:	zvišanje vrednosti trigliceridov, zvišanje vrednosti amilaze, nenormalna prerazdelitev maščevja, anoreksija
Občasni:	hiperglikemija

O zvišanih vrednostih trigliceridov, zvišanih vrednostih amilaze in o hiperglikemiji (stopnja 3–4) so poročali predvsem pri bolnikih z nenormalnimi osnovnimi vrednostmi. Zvišanje vrednosti holesterola je bilo stopnje 3–4.

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je bilo pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, povezano s prerazdelitvijo telesnega maščevja (lipodistrofija), vključno z izgubo perifernega in obraznega podkožnega maščevja, povečanjem intraabdominalnega in visceralnega maščevja, hipertrofijo dojke in dorzocervikalno akumulacijo maščevja (bivolja grba).

V študiji PROAB3001 so bili znaki nenormalne prerazdelitve maščevja med zdravljenjem z amprenavirjem redki. Med 113 bolniki, ki predhodno še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so 36 tednov (srednji čas zdravljenja) prejemali amprenavir v kombinaciji z lamivudinom/zidovudinom, so poročali le o enem primeru (bivolja grba; < 1 %). V študiji PROAB3006 so poročali o sedmih primerih (3 %) pri 245 predhodno z NRTI-ji že zdravljenih oseb, ki so se zdravile z amprenavirjem in o 27 primerih (11 %) pri 241 oseb, ki so se v povprečju 56 tednov (srednji čas zdravljenja, $p < 0,001$) zdravile z indinavirjem v kombinaciji z različnimi NRTI-ji.

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje je bilo povezano s presnovnimi motnjami, kot so hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, insulinska rezistenca, hiperglikemija in hiperlaktatemija (glejte poglavje 4.4).

Psihiatrične motnje

Pogosti:	razpoloženske motnje, depresivne motnje
----------	---

Bolezni živčevja

Zelo pogosti:	glavobol
Pogosti:	oralna/perioralna parestezija, tremor, motnje spanja

Bolezni prebavil

Zelo pogosti:	driska, navzea, flatulenca, bruhanje
Pogosti:	abdominalna bolečina, nelagodni občutki v trebuhu, simptomi dispepsije, neredna stolica

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: zvišanje vrednosti transaminaz
Občasni: hiperbilirubinemija

O zvišanih vrednostih transaminaz in hiperbilirubinemiji (stopnja 3–4) so poročali predvsem pri bolnikih z nenormalnimi osnovnimi vrednostmi. Skoraj vsi bolniki, pri katerih so testi jetrnih funkcij odstopali od normalnih vrednosti, so bili sočasno okuženi z virusom hepatitisa B ali C.

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: eksantem
Občasni: angioedem
Redki: Stevens-Johnsonov sindrom

Izpuščaji so bili običajno v obliki blažjih do zmernih, srbečih ali nesrbečih, eritemskih ali makulopapuloznih kožnih eflorescenc, ki so se pojavile med drugim tednom zdravljenja in brez prekinitve zdravljenja z amprenavirjem izginile spontano v dveh tednih. O večji pojavnosti eksantema so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z amprenavirjem v kombinaciji z efavirenzom. Pri bolnikih, ki so se zdravili z amprenavirjem, pa so se pojavile tudi hude ali življenjsko usodne kožne reakcije (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva

V povezavi z zaviralci proteaz, zlasti v kombinaciji z nukleozidnimi analogi, so poročali o zvišanih vrednostih CPK (kreatin-fosfokinaze), mialgiji, miozitisu in redkeje o rabdomiolizi.

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: utrujenost

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Omejene izkušnje s peroralno raztopino Agenerase indicirajo podoben varnostni profil, kot je pri kapsulah.

Pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni s PI-ji in so prejeli kapsule Agenerase v odmerku 600 mg dvakrat dnevno in ritonavir v nizkem odmerku 100 mg dvakrat dnevno, sta bili vrsta in pogostnost neželenih učinkov (stopnje 2–4) ter laboratorijskih odstopanj stopnje 3–4 podobni tistim, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli samo zdravilo Agenerase. Izjema je bilo le zelo pogosto zvišanje vrednosti trigliceridov in zelo pogosto zvišanje vrednosti CPK pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Agenerase skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročila o prevelikem odmerjanju zdravila Agenerase so skopa. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno bolnika nadzirati glede znakov toksičnosti (glejte poglavje 4.8) in po potrebi zagotoviti običajno podporno terapijo. Peroralna raztopina Agenerase vsebuje velike količine propilenglikola (glejte poglavje 4.4). V primeru prevelikega odmerjanja je priporočeno nadziranje in uravnavanje acido-baznih nepravilnosti. Propilenglikol se lahko odstrani s hemodializo. Ker se amprenavir močno veže na proteine, je malo verjetno, da bi dializa koristila pri zniževanju njegovih vrednosti v krvi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci proteaz, Oznaka ATC: J05A E05

Mehanizem delovanja

Amprenavir je kompetitivni zaviralec proteaze virusa HIV-1. Amprenavir se veže na aktivno mesto proteaze virusa HIV-1 in tako prepreči nastajanje virusnih gag in gag-pol poliproteinskih predhodnikov, kar ima za posledico tvorbo nezrelih in nekužnih virusnih delcev. Protivirusna aktivnost fosamprenavirja, opažena *in vitro*, je posledica prisotnosti amprenavirja v sledih.

Protivirusna aktivnost *in vitro*

Protivirusna aktivnost amprenavirja proti HIV-1 IIIB *in vitro* je bila vrednotena na akutno in kronično okuženih limfoblastnih celičnih linijah (MT-4, CEM-CCRF, H9) in na limfocitih iz periferne krvi. Pri akutno okuženih celicah se je 50 % inhibitorna koncentracija (IC_{50}) amprenavirja gibala med 0,012 in 0,08 μM , pri kronično okuženih celicah pa je bila 0,41 μM ; (1 μM = 0,50 $\mu g/ml$). Povezava med protivi-HIV-1 aktivnostjo amprenavirja *in vitro* in inhibicijo replikacije HIV-1 pri človeku ni bila določena.

Rezistenca

In vitro

Med serijskimi pasažami *in vitro* so izolirali izolate virusa HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo za amprenavir. Zmanjšana občutljivost za amprenavir je bila povezana z virusom pri katerem so se pojavile mutacije I50V, I84V, V32I+I47V ali I54M.

In vivo

a) Bolniki, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili ali z zaviralci proteaz; neokrepljen amprenavir/fosamprenavir

(Opozorilo: Zdravilo Agenerase ni odobreno za zdravljenje bolnikov, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili ali z zaviralci proteaz).

V razvojnem programu uporabe amprenavirja/fosamprenavirja s sočasno uporabo ritonavirja ali brez so bili ovrednoteni različni režimi zdravljenja. Analize primerov virusnega neodziva v teh režimih so pokazale štiri glavne mehanizme odpornosti: V32I+I47V, I50V, I54L/M in I84V. Dodatne mutacije, ki so jih opazili in lahko pripomorejo k odpornosti, so: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V in I93L.

Pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, so se pri zdravljenju s trenutno priporočenimi odmerki fosamprenavirja/ritonavirja opisane mutacije pojavile redko, podobno kot pri drugih režimih zdravljenja z zaviralci proteaz z okrepitvijo z ritonavirjem. V študiji ESS100732 se je pri zdravljenju s fosamprenavirjem 700 mg/ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan v 48. tednu virusni neodziv pojavil pri 16 od 434 bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, pri čemer so določili genotip 14 izolatov. Rezistenčna mutacija proteaze je bila prisotna pri 3 od 14 izolatov. Pri vsakem od 3 izolatov so poročali o eni rezistenčni mutaciji: K20K/R, I54I/L ali I93I/L.

Virusni neodziv se je pojavil pri 14 od 59 vključenih otrok, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralci proteaz. Pri 13 bolnikih z virusnim neodzivom so z genotipsko analizo izolatov ugotovili podoben vzorec rezistence kot pri odraslih bolnikih.

b) Bolniki, ki so se že zdravili z zaviralci proteaz

Amprenavir

V študijah bolnikov, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz, PRO30017 (amprenavir 600 mg / ritonavir 100 mg dvakrat na dan in podštudijah A in B, v katere je bilo vključenih 80 oziroma 37 bolnikov), so se pri bolnikih z virusnim neodzivom pojavile naslednje mutacije: 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 in I93L/M.

Fosamprenavir

V študijah bolnikov, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz, APV30003 in njenem podaljšku, APV30005 (fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg dvakrat na dan: n=107), so se pri bolnikih z virusnim neodzivom med 96 tedni zdravljenja pojavile naslednje mutacije: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V in L90M.

V študijah APV20003 in APV29005, ki so jih izvedli pri otrocih, je 67 bolnikov, ki so se predhodno že zdravili z zaviralci proteaz, prejelo fosamprenavir / ritonavir. Genotipsko je bilo določenih 22 izolatov virusa z neodzivom na zdravljenje. Mutacije proteaz so se med zdravljenjem pojavile pri devetih bolnikih. Profili mutacij so bili podobni tistim pri odraslih, ki so se predhodno že zdravili z zaviralci proteaz in so se zdravili s fosamprenavirjem / ritonavirjem.

Analize na osnovi genotipskega testiranja rezistence

Za ocenjevanje delovanja amprenavirja / ritonavirja ali fosamprenavirja / ritonavirja pri osebah z izolati, odpornimi na zaviralce proteaz, se lahko uporabijo genotipski interpretacijski sistemi. Trenutni (julij 2006) ANRS AC-11 algoritem za fosamprenavir / ritonavir opredeljuje rezistenco kot prisotnost mutacij V32I+I47A/V ali I50V ali vsaj štirih mutacij izmed: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V in L90M ter je povezan tako s povečano fenotipsko odpornostjo na fosamprenavir z ritonavirjem kot tudi z zmanjšano verjetnostjo virusnega odziva (rezistence). Izsledki o pomenu določenih mutacij ali mutacijskih vzorcev so predmet dopolnjevanja z dodatnimi podatki, zato priporočamo, da pri analiziranju rezultatov rezistenčnih testov vedno upoštevate najnovejše interpretacijske sisteme.

Analize na osnovi fenotipskega testiranja rezistence

Za ocenjevanje delovanja amprenavirja /ritonavirja ali fosamprenavirja /ritonavirja pri bolnikih z izolati, odpornimi na zaviralce proteaz, se lahko uporabijo klinično ovrednoteni fenotipski interpretacijski sistemi v kombinaciji z genotipskimi podatki. Podjetja, ki razvijajo diagnostične teste za odkrivanje rezistence, so objavila klinične fenotipske mejne vrednosti za FVP/RTV, ki se jih lahko uporabi pri interpretaciji rezultatov testiranja rezistence.

Navzkrižna rezistenca

Med *in vitro* serijskimi pasažami so izbrali izolate virusa HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo za amprenavir. Zmanjšana občutljivost za amprenavir je bila povezana z virusom, pri katerem je prišlo do mutacij I50V ali I84V ali V32I+I47V ali I54M. Vsak od teh štirih genetskih vzorcev, ki so povezani z zmanjšano občutljivostjo za amprenavir, povzroča tudi določeno stopnjo navzkrižne odpornosti na ritonavir, občutljivost za indinavir, nelfinavir in sakvinavir pa se običajno ohrani. Podatki o navzkrižni odpornosti med amprenavirjem in drugimi zaviralci proteaz so za vse štiri mehanizme odpornosti fosamprenavirja, same ali v kombinaciji z drugimi mutacijami. Na osnovi podatkov, pridobljenih pri petindvajsetih bolnikih, ki predhodno še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in pri katerih je bilo zdravljenje z režimom, ki je vključeval fosamprenavir neuspešno (pri enem od njih je bila v izhodišču prisotna odpornost na lopinavir in sakvinavir, pri enem pa na tipranavir), mehanizem rezistence, povezan z amprenavirjem, povzroča omejeno navzkrižno rezistenco na atazanavir/ritonavir (trije od 25 izolatov), darunavir/ritonavir (štirje od 25 izolatov), indinavir/ritonavir (eden od 25 izolatov), lopinavir/ritonavir (trije od 24 izolatov), sakvinavir (trije od 24 izolatov) in tipranavir/ritonavir (štirje od 24 izolatov). Nasprotno pa amprenavir ohrani učinkovitost proti

nekaterim izolatom, ki so odporni na druge zaviralce proteaz. Ta ohranjena učinkovitost je odvisna od števila in tipa rezistenčnih mutacij proteaze izolatov.

Število ključnih mutacij, povezanih z rezistenco na zaviralce proteaz, znatno narašča z daljšanjem trajanja neuspešnega zdravljenja s kombinacijami, ki vključujejo zaviralce proteaz. Da bi omejili kopičenje multiplih mutacij, ki so lahko odgovorne za neuspeh nadaljnjega zdravljenja, je priporočljiva zgodnja ukinitvev neučinkovitih zdravljenj.

Malo je verjetno, da bi se med amprenavirjem in zaviralci reverzne transkriptaze pojavila navzkrižna rezistenca, saj so njihovi tarčni encimi različni.

Zaradi hitrega pojava rezistence virusa se zdravilo Agenerase ne priporoča za uporabo v monoterapiji.

Klinične izkušnje:

Odrasli, ki so se že zdravili s PI-ji; okrepljeno zdravilo Agenerase v obliki kapsul

Dokaz učinkovitosti zdravila Agenerase v kombinaciji z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat na dan temelji na randomizirani odprti študiji PRO30017, v kateri so bolniki z virusnim neodzivom (virusna obremenitev ≥ 1.000 kopij /ml), ki so se že zdravili s PI-ji, prejemali bodisi zdravilo Agenerase (600 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z ritonavirjem (100 mg dvakrat na dan) in nukleozidne analoge (NRTI-je) ali pa so bili standardno zdravljeni s PI-ji, predvsem z okrepitvijo z nizkim odmerkom RTV.

Stotriinšestdeset (163) bolnikov z virusom, občutljivim za zdravilo Agenerase, vsaj en drug PI in vsaj en NRTI, je bilo vključenih v podštudijo A PRO30017. Primarna analiza je vrednotila enakovrednost APV/r v primerjavi s skupino, ki je bila standardno zdravljena s PI-ji, glede na časovno odvisne povprečne spremembe od izhodišča (AAUCMB) v plazemski virusni obremenitvi (HIV-1 RNA) v 16. tednu z uporabo enakovredne meje $0,4 \log_{10}$ kopij/ml.

Rezultati v 16. tednu

	Amprenavir / ritonavir (n = 80)	Standardno zdravljenje s PI-ji (n = 83): Indinavir / RTV (29 %) Lopinavir / RTV (36 %) Sakvinavir / RTV(20 %)	Razlika v zdravljenju
<i>Izhodiščne značilnosti</i>			
Srednja vrednost HIV-1 RNA (log ₁₀ kopij/ml) (razpon)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Srednja vrednost števila celic CD4 (celice/ml) (razpon)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Število predhodno uporabljenih PI-jev [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Srednje število primarnih mutacij PI-jev ¹	1,0 (razpon 0-2)	1,0 (razpon 0-2)	
Število predhodno uporabljenih NRTI-jev [n (%)]			
≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Izid^a</i>			
Srednja plazemska vrednost HIV-1 RNA AAUCMB (log ₁₀ kopij/ml)	– 1,315	– 1,343	0,043 ^b (–0,250, 0,335) ^c
Plazemska vrednost HIV-1 RNA pod 400 kopij/ml (%)	66	70	6 (–21, 9) ^c

^a Vključeni (izpostavljeni) bolniki: opazovalna analiza^b Srednja stratificirana razlika^c 95 % interval zaupanja¹ Primarne mutacije po definiciji IAS USA v času prvotne analize v letu 2002 so: D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.Predhodno intenzivno zdravljeni otroci, zdravilo Agenerase brez okrepitve

Dokaz učinkovitosti zdravila Agenerase brez okrepitve temelji na dveh nenadzorovanih kliničnih študijah, v kateri je bilo vključenih 288 z virusom HIV okuženih otrok, starih od 2 do 18 let. 152 od teh otrok je bilo predhodno že zdravljenih s PI-jem. Študiji sta vrednotili uporabo zdravila Agenerase v obliki peroralne raztopine in v obliki kapsul v odmerkih 15 mg/kg trikrat na dan, 20 mg/kg trikrat na dan, 20 mg/kg dvakrat na dan in 22,5 mg/kg dvakrat na dan. Večina otrok je sicer prejela odmerek 20 mg/kg dvakrat na dan. Otroci, stari najmanj 13 let in s telesno maso najmanj 50 kg, so prejeli zdravilo Agenerase v odmerku 1.200 mg dvakrat na dan. Otroci sočasno niso prejeli nizkega odmerka ritonavirja. Večina otrok, ki se je že zdravila s PI-ji, je bila predhodno, sočasno z zdravilom Agenerase, izpostavljena vsaj še enemu (78 %) ali dvema (42 %) NRTI-jema. V 48. tednu so bile pri približno 25 % vključenih otrok plazemske vrednosti HIV-1 RNA < 10.000 kopij/ml in pri 9 % < 400 kopij/ml. Srednja sprememba števila celic CD4+ od izhodišča je bila 26 celic/mm³ (n = 74).

Pri otrocih, ki so se že zdravili s PI-ji, je na osnovi teh podatkov pri izbiranju najboljše oblike zdravljenja treba skrbno razmisliti o koristi uporabe zdravila Agenerase brez okrepitve.

O uporabi zdravila Agenerase z okrepitvijo pri otrocih ni podatkov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: Amprenavir se po peroralnem vnosu hitro in dobro absorbira. Absolutna biološka uporabnost ni znana zaradi pomanjkanja primerne intravenske oblike, ki bi jo lahko uporabljali pri ljudeh. Približno 90 % zaužitega, z radionuklidi označenega odmerka amprenavirja je bilo izoliranega iz urina in blata, zlasti v obliki presnovkov amprenavirja. Po zaužitju je srednji čas (t_{max}) do največje serumske koncentracije amprenavirja znašal za kapsule 1–2 uri in za peroralno raztopino približno 0,5–1 ure. Drugi vrh koncentracij so opazili po 10–12 urah in lahko predstavlja bodisi zapoznelo absorpcijo bodisi enterohepatično recirkulacijo.

Pri terapevtskih odmerkih (1200 mg dvakrat dnevno) je srednja maksimalna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{max,ss}$) amprenavirja, prejetega v obliki kapsul, znašala 5,36 $\mu\text{g/ml}$ (0,92–9,81), minimalna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{min,ss}$) pa 0,28 $\mu\text{g/ml}$ (0,12–0,51). Srednji AUC je pri odmerjanju na vsakih 12 ur znašal 18,46 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (3,02–32,95). Izkazalo se je, da so 50 mg in 150 mg kapsule bioekvivalentne. Biološka uporabnost peroralne raztopine je pri enakih odmerkih v primerjavi s kapsulami manjša, pri peroralni raztopini je AUC manjša za približno 14 %, C_{max} pa za 19 % (glejte poglavje 4.2).

Čeprav zaužitje amprenavirja s hrano zmanjša AUC za 25 %, hrana nima vpliva na koncentracijo amprenavirja 12 ur po zaužitju odmerka (C_{12}). Kljub temu da hrana vpliva na obseg in hitrost absorpcije, se minimalna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja ($C_{min,ss}$) zaradi hrane ne spremeni.

Porazdelitev: Navidezni volumen porazdelitve znaša približno 430 litrov (6 l/kg pri telesni masi 70 kg), kar nakazuje na obsežen volumen porazdelitve in zmožnost prostega prehajanja amprenavirja v tkiva izven sistemske cirkulacije. Koncentracija amprenavirja v cerebrospinalni tekočini znaša manj kot 1 % njegove plazemske koncentracije.

V *in vitro* študijah je vezava amprenavirja na proteine približno 90 %. Amprenavir se primarno veže na kisli glikoprotein alfa-1 (AAG), vendar tudi na albumin. Pokazalo se je, da se koncentracije AAG med protiretrovirusnim zdravljenjem zmanjšujejo. Ta sprememba zmanjša skupno plazemsko koncentracijo učinkovine, pri čemer količina aktivnega nevezanega amprenavirja verjetno ostane nespremenjena. Medtem ko absolutne koncentracije proste učinkovine ostanejo konstantne, se tekom odmernega intervala odstotek proste učinkovine skladno s celokupno koncentracijo aktivne učinkovine v stanju dinamičnega ravnovesja spreminja od $C_{max,ss}$ do $C_{min,ss}$. To vodi v fluktuacijo navideznega volumna porazdelitve celokupne učinkovine, volumen porazdelitve proste učinkovine pa se ne spreminja.

Na splošno niso opazili klinično pomembnih interakcij zaradi izpodrivanja z zdravili, ki se primarno vežejo na AAG. Zato je zelo malo verjetno, da bi zaradi izpodrivanja z vezavnih mest na proteinih pri jemanju amprenavirja prišlo do medsebojnega delovanja z drugimi zdravili.

Presnova: Amprenavir se primarno presnavlja v jetrih, manj kot 3 % se ga v nespremenjeni obliki izloči z urinom. Primarna presnovna pot poteka preko encima citokrom P450 CYP3A4. Amprenavir je substrat za CYP3A4 in ga zavira, zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi zdravil, ki so induktorji, zaviralci ali substrati CYP3A4, in zdravila Agenerase (glejte poglavja 4.3, 4.4, in 4.5).

Izločanje: Plazemski razpolovni čas izločanja znaša za amprenavir od 7,1 do 10,6 ur. Po zaužitju več peroralnih odmerkov amprenavirja (1200 mg dvakrat dnevno) ni prihajalo do znatnega kopičenja učinkovine v telesu. Poglavitna pot izločanja amprenavirja iz telesa poteka preko presnove v jetrih, pri čemer se ga manj kot 3 % izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Približno 14 % amprenavirja se izloči v obliki presnovkov ali nespremenjeni obliki z urinom, približno 75 % pa z blatom.

Posebne populacije:

Pedriatrija: Farmakokinetične lastnosti zdravila Agenerase pri otrocih (starejših od 4 let) so podobne tistim pri odraslih. Pri odmerjanju 20 mg/kg dvakrat dnevno in 15 mg/kg trikrat dnevno so za kapsule Agenerase ugotovili podobno dnevno izpostavo amprenavirju kot pri odraslih, ki so prejeli odmerek 1200 mg dvakrat dnevno. Biološka uporabnost amprenavirja v peroralni raztopini je za 14 % manjša kot v kapsulah, zato kapsule Agenerase in peroralna raztopina Agenerase nista zamenljivi v enakih miligramskih odmerkih.

Starejši: Farmakokinetičnih lastnosti amprenavirja niso preučevali pri bolnikih, starejših od 65 let.

Oslabljeno delovanje ledvic: Bolnikov z oslabljenim delovanjem ledvic niso posebej preučevali. Z urinom se v nespremenjeni obliki izloči manj kot 3 % terapevtskega odmerka amprenavirja. Vpliv oslabljenega delovanja ledvic na izločanje amprenavirja je minimalen, zato prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno.

Oslabljeno delovanje jeter: Pri bolnikih z zmerno do hujšo obliko oslabljenega delovanja jeter se farmakokinetične lastnosti amprenavirja znatno spremenijo. Pri bolnikih z zmerno obliko oslabljenega delovanja se je AUC povečala skoraj za trikrat, pri tistih s hudo obliko pa za štirikrat. V ustreznem razmerju z AUC se je zmanjšal tudi očistek. Peroralna raztopina Agenerase se ne sme uporabljati pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ali odpovedjo jeter (glejte poglavje 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V dolgotrajnih študijah kancerogenega potenciala amprenavirja na miših in podganah je pri samcih ob izpostavi odmerkom, ekvivalentnim 2,0-kratnim (miši) ali 3,8-kratnim (podgane) odmerkom, ki se dajejo človeku (1200 mg amprenavirja samega dvakrat dnevno), prihajalo do benignih hepatocelularnih adenomov. Pri mišjih samcih so bila pri odmerkih, ki so bili vsaj 2,0-krat večji od terapevtske izpostave pri človeku, opažena spremenjena hepatocelularna žarišča.

Pri vseh skupinah mišjih samcev, ki so bile izpostavljene amprenavirju, je bila opažena višja pojavnost hepatocelularnih karcinomov. Kljub temu pa je bilo z ustreznimi testi ugotovljeno, da se to povišanje statistično značilno ne razlikuje od kontrolne populacije mišjih samcev. Mehanizem nastanka hepatocelularnih adenomov in karcinomov, ki so bili ugotovljeni v teh študijah, ni pojasnjen, pomen opaženih učinkov pa je za človeka nezanesljiv. Ne glede na vse je iz podatkov o izpostavi človeka tako v kliničnih študijah kot pri redni uporabi malo dokazov, ki bi nakazovali, da imajo navedene ugotovitve klinični pomen.

Z *in vitro* in *in vivo* testi genotoksičnosti, vključno z bakterijsko reverzno mutacijo (Ames test), mišjimi limfomi, s podganjimi mikronukleusi in kromosomsko aberacijo na humanih perifernih limfocitih, je bilo ugotovljeno, da amprenavir ni mutagen ali genotoksičen.

Klinično pomembni izsledki toksikoloških študij na odraslih živalih se nanašajo predvsem na jetra in gastrointestinalne motnje. Toksični učinki na jetra so se pokazali predvsem v obliki porasta vrednosti jetrnih encimov, teže jeter in v mikroskopskih spremembah, vključno z nekrozo hepatocitov. Tovrstne posledice se lahko v klinični uporabi nadzirajo in odkrijejo z meritvami vrednosti AST, ALT in aktivnosti alkalne fosfataze. Vendar pri bolnikih, ki so bili zdravljeni v kliničnih študijah, niso opazili znatnejše toksičnosti za jetra niti v času jemanja niti po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Agenerase.

Amprenavir ni prizadel plodnosti. V študijah na živalih ni bilo opaziti lokalne toksičnosti ali potenciala senzibilizacije, pokazala pa se je rahla iritativnost na očesu kunca.

Študije toksičnosti pri mladičih, ki so dobivali zdravila od četrtega dneva starosti, so pokazale visoko stopnjo umrljivosti tako pri živalih v kontrolni skupini kot pri tistih, ki so prejemale amprenavir. Dobljeni rezultati kažejo, da se pri mladičih, katerih presnovne poti še niso docela razvite, amprenavir ali nekatere druge sestavine zdravila (npr. propilenglikol, PEG 400) niso mogli izločati. Vendar možnosti anafilaksijske reakcije povezane s PEG 400 ni mogoče izključiti. Varnost in učinkovitost amprenavirja pri otrocih, mlajših od 4 let, še nista dokazani s kliničnimi študijami.

Pri brejih miših, podganah in kunčicah ni bilo večjih učinkov na embriofetalni razvoj. Toda ob sistemski plazemski izpostavljenosti, ki je bila znatno nižja (kunčice) ali neznatno višja (podgane) od pričakovane plazemske izpostavljenosti bolnic med terapevtskim odmerjanjem, so opazili več manjših sprememb, vključno s podaljšanjem timusa in z manjšimi spremembami skeleta, kar kaže na upočasnitev razvoja. Tako pri kunčicah kot pri podganah so opazili povečanje teže posteljice v odvisnosti od odmerka, kar bi lahko pomenilo, da amprenavir vpliva na funkcijo placente. Priporočljivo je torej, da ženske, ki v rodni dobi jemljejo zdravilo Agenerase, uporabljajo zanesljivo kontracepcijsko metodo (npr. mehanska kontracepcija).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Propilenglikol, makrogol 400 (PEG 400), D- α -tokoferilpolietilenglikol 1000 sukcinat, kalijev acesulfamat, saharin natrijeva sol, natrijev klorid, umetna aroma žvečilnega gumija z okusom grozdja, naravna aroma poprove mete, mentol, brezvodna citronska kislina, natrijev citrat dihidrat, prečiščena voda.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

15 dni po prvem odprtju plastenke peroralno raztopino zavržite.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bele plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki vsebujejo 240 ml peroralne raztopine. V zloženki je priložen 20 ml odmerni lonček.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/148/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 20. oktober 2000

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 17. november 2005

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK II

- A. IMETNIK(I) DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIK(I) DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE

Mehke kapsule

- Glaxo Operations UK Limited, trži Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Velika Britanija
Dovoljenje za izdelavo zdravila izdano 30. junija 1995 s strani Medicine Control Agency,
Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, Velika Britanija.

Peroralna raztopina

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PLASTENKA, NALEPKA, NAVODILO ZA UPORABO****1. IME ZDRAVILA**

Agenerase 50 mg mehke kapsule
amprenavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka kapsula vsebuje 50 mg amprenavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje glicerol, sorbitol (E420) in propilenglikol.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

480 mehkih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

EU/1/00/148/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PLASTENKA, NALEPKA, NAVODILO ZA UPORABO****1. IME ZDRAVILA**

Agenerase 150 mg mehke kapsule
amprenavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka kapsula vsebuje 150 mg amprenavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje glicerol, sorbitol (E420) in propilenglikol.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

240 mehkih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

EU/1/00/148/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Agenerase 150 mg mehke kapsule
amprenavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka kapsula vsebuje 150 mg amprenavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje glicerol, sorbitol (E420) in propilenglikol.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Škatlica vsebuje: dve plastenki, v vsaki je 240 mehkih kapsul.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

EU/1/00/148/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Agenerase 15 mg/ml peroralna raztopina
amprenavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

15 mg/ml amprenavirja

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje propilenglikol, kalij in natrij.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Plastenka vsebuje: 240 ml peroralne raztopine, ki vsebuje 15 mg/ml amprenavirja.
V škatlici je priložen 20 ml odmerni lonček.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

15 dni po prvem odprtju plastenke peroralno raztopino zavrzite.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

EU/1/00/148/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NAVODILO ZA UPORABO

1. IME ZDRAVILA

Agenerase 15 mg/ml peroralna raztopina
amprenavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

15 mg/ml amprenavirja

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

To zdravilo vsebuje propilenglikol, kalij in natrij.
Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Plastenka vsebuje: 240 ml peroralne raztopine, ki vsebuje 15 mg/ml amprenavirja.
V škatlici je priložen 20 ml odmerni lonček.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

15 dni po prvem odprtju plastenke peroralno raztopino zavrzite.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

EU/1/00/148/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO
Agenerase 50 mg mehke kapsule
amprenavir

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Agenerase in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Agenerase
3. Kako jemati zdravilo Agenerase
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Agenerase
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO AGENERASE IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Agenerase pripada skupini protivirusnih zdravil, ki se imenujejo zaviralci proteaz. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV).

Zdravilo Agenerase se uporablja pri odraslih in otrocih, starejših od 4 let, ki so okuženi z virusom HIV-1 in so že bili zdravljeni z zaviralcem proteaz. Zdravilo Agenerase se predpisuje za uporabo v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Praviloma vam bo vaš zdravnik pojasnil, da se morajo kapsule Agenerase jemati skupaj z nizkimi odmerki ritonavirja, ki okrepi učinek kapsul Agenerase. Zdravnik bo/je zdravilo Agenerase izbral na osnovi testov odpornosti virusa in na osnovi podatkov o vašem predhodnem zdravljenju.

Pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z zaviralcem proteaz, korist okrepitev učinka amprenavirja z ritonavirjem ni bila dokazana.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO AGENERASE

Ne jemljite zdravila Agenerase

- če ste alergični na (preobčutljivi za) amprenavir ali katero koli drugo sestavino zdravila Agenerase.
- če imate hudo bolezen jeter (glejte 'Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Agenerase').
- če se trenutno zdravite s katerim koli od naslednjih zdravil:
 - astemizol ali terfenadin (ki ju pogosto uporabljamo za zdravljenje bolezenskih znakov alergije; ti zdravili sta lahko na voljo brez recepta).
 - pimozid (uporabljamo ga pri zdravljenju šizofrenije).
 - cisaprid (uporabljamo ga pri zdravljenju nekaterih težav z želodcem).
 - derivati ergot alkaloidov (uporabljamo jih pri zdravljenju glavobola).
 - rifampicin (uporabljamo ga za zdravljenje tuberkuloze).
 - amiodaron, kinidin (uporabljamo ju pri zdravljenju motenj srčnega ritma).
 - flekainid in propafenon (zdravila za srce).

- triazolam in peroralna oblika (zaužita skozi usta) midazolama (ki vam pomaga spati in/ali olajšati zaskrbljenost).
- bepridil (uporabljamo ga za zdravljenje povišanega krvnega tlaka).
- če trenutno uporabljate kateri koli pripravek s šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ker lahko sočasno jemanje prepreči pravilno delovanje zdravila Agenerase (glejte 'Jemanje/uporaba drugih zdravil').

Če imate katero koli zgoraj navedeno bolezen ali se zdravite s katerim koli zgoraj navedenim zdravilom, to povejte svojemu zdravniku.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Agenerase

Zdravilo Agenerase morate jemati vsak dan. To zdravilo sicer pomaga obvladovati vašo bolezen, vendar pa okužbe z virusom HIV ne ozdravi. Še vedno lahko prihaja do drugih okužb in bolezni, ki so povezane z okužbo z virusom HIV. S svojim zdravnikom morate biti v rednem stiku. Zdravila ne smete prenehati jemati, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če vam je zdravnik priporočil jemanje kapsule Agenerase skupaj z nizkimi odmerki ritonavirja, kar okrepi učinkovanje kapsul Agenerase, bodite pozorni in pred pričetkom zdravljenja natančno preberite tudi ritonavirju priloženo navodilo za uporabo.

Na osnovi trenutno razpoložljivih podatkov se uporaba zdravila Agenerase pri otrocih, mlajših od štirih let, ne priporoča. Ravno tako se ne priporoča uporaba kapsul Agenerase skupaj z ritonavirjem (ritonavir okrepi učinkovanje kapsul Agenerase) pri otrocih, starih od 4 do 12 let, ali pri katerem koli bolniku s telesno težo, manjšo od 50 kilogramov, saj trenutno razpoložljivi podatki ne zadostujejo za tovrstno priporočilo.

Učinek zdravila Agenerase se lahko prepleta z učinki drugih zdravil, ki jih jemljete, zato je pomembno, da, preden vzamete to zdravilo, preberete poglavje "Jemanje/uporaba drugih zdravil" v nadaljevanju tega navodila.

Svojemu zdravniku morate povedati za vsako zdravstveno težavo, ki jo imate ali ste jo kdaj imeli.

- S svojim zdravnikom se pogovorite, če ste kdaj imeli jetrno bolezen. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstaja povečano tveganje za pojav hudih, lahko tudi usodnih, z jetri povezanih neželenih učinkov. Morda bo potrebno opraviti krvne preiskave in tako preveriti jetrno delovanje.
- Uporaba zdravila Agenerase skupaj z ritonavirjem pri bolnikih z jetrno boleznijo ni bila raziskana. Če imate hudo jetrno bolezen, takšne kombinacije ne smete uporabljati.
- Uporaba kapsul Agenerase (brez ritonavirja, ki bi okrepil njihov učinek) je bila raziskana pri bolnikih z oslabljenim delovanjem jeter. Če imate jetrno bolezen in se je zdravnik odločil za uporabo kapsul Agenerase brez dodatne okrepitve njihovega učinka (to je brez ritonavirja), bo morda potrebno odmerke zdravila Agenerase prilagoditi.
- Pri bolnikih s hemofilijo, ki so prejeli zaviralce proteaz, so poročali o pogostnejših krvavitvah. Vzrok tega ni znan. Za obvladovanje krvavitev boste morda morali prejemati dodaten faktor VIII.
- Pri bolnikih, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, se lahko pojavi prerazdelitev, kopičenje ali izguba telesnega maščevja. Če opazite spremembe telesnega maščevja, se pogovorite z zdravnikom.
- Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršnekoli znake okužbe, prosimo, da o tem takoj obvestite svojega zdravnika.
- Če imate kakršne koli druge zdravstvene težave ali pomisleke, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Ni bilo dokazano, da bi zdravljenje z zdravilom Agenerase zmanjšalo tveganje za prenos okužbe z virusom HIV med spolnim stikom ali s krvjo. Da bi preprečili širjenje virusa HIV na druge, se morate še naprej obnašati odgovorno in skrbeti za ustrezne varnostne ukrepe.

Jemanje/uporaba drugih zdravil

Preden se pričnete zdraviti z zdravilom Agenerase, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. **To je zelo pomembno**, saj lahko sočasno jemanje nekaterih vrst zdravil in zdravila Agenerase okrepi ali oslabi njihov učinek, kar lahko včasih pripelje do resnih zdravstvenih težav.

Nekaterih zdravil **ne smete jemati** skupaj z zdravilom Agenerase (za dodatne informacije glejte 'Ne jemljite zdravila Agenerase').

Učinek zdravila Agenerase se lahko prepleta še z učinki nekaterih drugih zdravil. Naslednja zdravila se smejo uporabljati sočasno z zdravilom Agenerase le, če tako odredi zdravnik: anestetiki (npr. lidokain), antibiotiki (npr. rifabutin, klaritromicin, dapson in eritromicin), antimikotiki (npr. ketokonazol, itraconazol), antimalariki (npr. halofantrin), antiepileptiki (npr. karbamazepin, fenitoin in fenobarbital), zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin in verapamil), zdravila za zniževanje holesterola (npr. atorvastatin, lovastatin in simvastatin), zdravila proti motnjam erekcije (npr. sildenafil in vardenafil), nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (npr. delavirdin, efavirenz in nevirapin), opiodi (npr. metadon), hormoni kot so estrogeni in progestogeni (npr. hormonski kontraceptivi kot so kontracepcijske tablete), nekateri glukokortikoidi (npr. flutikazonpropionat in budezonid), triciklični antidepresivi (npr. dezipramin in nortriptilin), pomirjevala (npr. midazolam v obliki injekcije), paroksetin in druga (klozapin in loratadin).

Če sočasno z zdravilom Agenerase jemljete še določena zdravila, kot so karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, lidokain, ciklosporin, takrolimus, rapamicin, triciklični antidepresivi in varfarin, ki lahko povzročijo resne neželene učinke, bo vaš zdravnik verjetno opravil dodatne krvne preiskave in tako zmanjšal verjetnost morebitnih težav, povezanih z varno uporabo teh zdravil.

Če za preprečevanje zanositve jemljete kontracepcijske tablete, je priporočljivo, da uporabljate drugo metodo (npr. kondom) in tako preprečite nosečnost v času jemanja zdravila Agenerase. Sočasna uporaba zdravila Agenerase in kontracepcijskih tablet lahko povzroči slabši zdravilni učinek zdravila Agenerase.

Jemanje zdravila Agenerase skupaj s hrano in pijačo

Kapsule Agenerase morate pogoltniti cele skupaj z vodo ali drugo pijačo. Lahko jih jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali načrtujete nosečnost v bližnji prihodnosti, o tem obvestite svojega zdravnika. Varnost uporabe zdravila Agenerase med nosečnostjo ni bila ugotovljena. Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom preden vzamete katero koli zdravilo.

Medtem ko jemljete zdravilo Agenerase, ni priporočljivo, da otroka dojite. Še več, priporočljivo je, da matere okužene z virusom HIV otrok sploh ne dojijo, saj se tako izognejo eni od možnosti za širjenje virusa HIV.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študije o učinkih zdravila Agenerase na sposobnost vožnje in upravljanje vozil in strojev niso bile izvedene. Če se zaradi zdravljenja z zdravilom Agenerase počutite omotične, vozil in strojev ali orodij ne smete upravljati.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah kapsul Agenerase

Te kapsule vsebujejo glicerol, ki lahko pri velikih odmerkih povzroči neželene učinke. Glicerol lahko povzroči glavobol, želodčne motnje in drisko.

Kapsule vsebujejo tudi sorbitol. Če katerega koli sladkorja ne prenašate, to povejte svojemu zdravniku, še preden prvič vzamete to zdravilo.

Ker kapsule Agenerase vsebujejo vitamin E, le-tega ne jemljite še dodatno.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO AGENERASE

Pri jemanju zdravila Agenerase natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če morate zaradi prebavnih težav jemati antacid ali če boste vzeli zdravilo z antacidom (npr. didanozin), svetujemo, da ga vzamete z več kot enournim presledkom pred zdravilom Agenerase ali po njem, sicer je učinek zdravila Agenerase lahko slabši.

- Kapsule Agenerase pogoltnite cele, z vodo ali drugo tekočino. Kapsule Agenerase smete jemati s hrano ali brez nje.
- *Odrasli in mladostniki (stari 12 let in starejši; s telesno težo, večjo od 50 kg):* Običajen odmerek kapsul Agenerase je 600 mg dvakrat dnevno skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat dnevno in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Če je zdravnik odločil, da jemanje ritonavirja za vas ni primerno, boste morali jemati višje odmerke zdravila Agenerase (1200 mg dvakrat dnevno).
- *Otroci (4 do 12 let) in bolniki s telesno težo, manjšo od 50 kg:* Glede na vašo težo bo odmerek preračunal zdravnik. Običajen odmerek kapsul Agenerase je 20 mg na vsak kilogram telesne teže, dvakrat dnevno. Na dan pa ne smete vzeti več kot 2400 mg.

V nekaterih primerih sočasne uporabe zdravila Agenerase in drugih zdravil lahko vaš zdravnik prilagodi odmerek zdravila Agenerase.

Zelo pomembno je, da vzamete **celoten** dnevni odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik, saj se le tako lahko doseže popolna korist zdravila Agenerase.

Za otroke in odrasle, ki ne morejo pogoltniti kapsul, je na voljo peroralna raztopina Agenerase.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Agenerase, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Agenerase od predpisanega, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Agenerase

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Agenerase, ga vzemite takoj, ko se spomnite, in nato nadaljujte kakor poprej. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadoknadili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Agenerase

Zdravila Agenerase **ne smete** prenehati jemati, ne da bi se o tem prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Agenerase neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe z virusom HIV ni mogoče vedno vedeti, ali je vzrok neželenim učinkom zdravilo Agenerase, druga zdravila, ki jih jemljete sočasno, ali sama bolezen, vezana na okužbo z virusom HIV. Tako je nadvse pomembno, da svojega zdravnika obvestite prav o vsaki spremembi svojega zdravstvenega stanja.

Zelo pogosti neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri več kot 10 od 100 zdravljenih bolnikov)

- Glavobol, utrujenost.
- Driska, slabost, bruhanje, flatulenca (nabiranje plinov v želodcu ali črevesju).
- Kožni izpuščaj (rdeč, privzdignjen nad nivo kože ali srbeč). Kožni izpuščaj je lahko občasno tudi hud in morda boste morali prenehati jemati to zdravilo.
- Zvišana vrednost holesterola (vrsta maščobe v krvi). Vaš zdravnik bo pred in med zdravljenjem s zdravilom Agenerase kontroliral vrednosti maščob v krvi.

Pogosti neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 100 zdravljenih bolnikov)

- Povečane vrednosti trigliceridov (vrsta maščobe) v krvi, spremembe telesne oblike zaradi spremembe v porazdelitvi telesnega maščevja.
- Slabovoljnost, depresija, težave s spanjem, izguba apetita.
- Občutek gomazenja po ustnicah in v ustih, nenadzorovani gibi.
- Bolečina in neugodje v želodcu. Povečane vrednosti želodčne kisline. Driska.
- Povečana aktivnost jetrnih encimov (transaminaze) in povečana aktivnost encima trebušne slinavke (amilaza).

Občasni neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri manj kot 10 od 100 zdravljenih bolnikov)

- Povečane vrednosti krvnega sladkorja. Vaš zdravnik bo pred in med zdravljenjem s zdravilom Agenerase kontroliral vrednosti sladkorja v krvi.
- Povečane vrednosti bilirubina v krvi.
- Otekanje obraza, ustnic in jezika (angioedem).

Redki neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri 1 od 1.000 zdravljenih bolnikov)

- Hude ali smrtno nevarne kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom).

Ostali možni neželeni učinki

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B so poročali o pogostnejših krvavitvah v času jemanja zaviralcev proteaz. V takšnem primeru se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Poročali so tudi o bolečinah, mlahavosti in nemoči mišic, še posebej pri protiretrovirusnem zdravljenju, ki je vključevalo zaviralce proteaz in nukleozidne analoge. V redkih primerih so bile te mišične težave resne (rabdomioliza).

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko povzroči določene spremembe v porazdelitvi telesnega maščevja, kar se odraža s spremembami telesne oblike. Spremembe v porazdelitvi maščevja lahko vključujejo izgubo maščevja nog, rok in obraza, nabiranje maščobe v trebuhu (trebušavost) in drugih notranjih organih, povečanje prsi ter maščobne gnote na zadnji strani vratu ('bivolja grba'). Vzrok takšnih sprememb in njihovi dolgotrajni učinki na zdravstveno stanje trenutno niso poznani.

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko povzroči tudi povišane vrednosti mlečne kisline in sladkorja v krvi, hiperlipemijo (povišanje maščob v krvi) in odpornost na insulin.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA AGENERASE

Zdravilo shranjujete nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Za zagotovitev zaščite pred vlago shranjujte vsebnik tesno zaprt.

Zdravila Agenerase ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatlici.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Agenerase

Zdravilna učinkovina je amprenavir.

Vsaka kapsula Agenerase vsebuje 50 mg amprenavirja.

Pomožne snovi vsebine kapsule so: D- α -tokoferilpolietilenglikol 1000 suksinat (TPGS), makrogol 400 (polietilenglikol 400) in propilenglikol. Ovojnica kapsule vsebuje: želatino, glicerol, raztopino D-sorbitola in sorbitanov, titanov dioksid in rdeče črnilo za tisk.

Izgled zdravila Agenerase in vsebina pakiranja

Zdravilo Agenerase v obliki 50 mg mehkih kapsul je na voljo v plastenkah, ki vsebujejo 480 mehkih kapsul. Mehke kapsule so podolgovate, neprozorne, sivobeje do krem barve in označene z oznako GX CC1.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Izdelovalec

Glaxo Wellcome Operations
Priority Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Velika Britanija

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Navodilo je bilo odobreno:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO
Agenerase 150 mg mehke kapsule
amprenavir

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Agenerase in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Agenerase
3. Kako jemati zdravilo Agenerase
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Agenerase
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO AGENERASE IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Agenerase pripada skupini protivirusnih zdravil, ki se imenujejo zaviralci proteaz. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV).

Zdravilo Agenerase se uporablja pri odraslih in otrocih, starejših od 4 let, ki so okuženi z virusom HIV-1 in so že bili zdravljeni z zaviralcem proteaz. Zdravilo Agenerase se predpisuje za uporabo v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Praviloma vam bo vaš zdravnik pojasnil, da se morajo kapsule Agenerase jemati skupaj z nizkimi odmerki ritonavirja, ki okrepi učinek kapsul Agenerase. Zdravnik bo/je zdravilo Agenerase izbral na osnovi testov odpornosti virusa in na osnovi podatkov o vašem predhodnem zdravljenju.

Pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z zaviralcem proteaz, korist okrepitev učinka amprenavirja z ritonavirjem ni bila dokazana.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO AGENERASE

Ne jemljite zdravila Agenerase

- če ste alergični na (preobčutljivi za) amprenavir ali katero koli drugo sestavino zdravila Agenerase.
- če imate hudo bolezen jeter (glejte 'Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Agenerase').
- če se trenutno zdravite s katerim koli od naslednjih zdravil:
 - astemizol ali terfenadin (ki ju pogosto uporabljamo za zdravljenje bolezenskih znakov alergije; ti zdravili sta lahko na voljo brez recepta).
 - pimozid (uporabljamo ga pri zdravljenju šizofrenije).
 - cisaprid (uporabljamo ga pri zdravljenju nekaterih težav z želodcem).
 - derivati ergot alkaloidov (uporabljamo jih pri zdravljenju glavobola).
 - rifampicin (uporabljamo ga za zdravljenje tuberkuloze).
 - amiodaron, kinidin (uporabljamo ju pri zdravljenju motenj srčnega ritma).
 - flekainid in propafenon (zdravila za srce).

- triazolam in peroralna oblika (zaužita skozi usta) midazolama (ki vam pomaga spati in/ali olajšati zaskrbljenost).
- bepridil (uporabljamo ga za zdravljenje povišanega krvnega tlaka).
- če trenutno uporabljate kateri koli pripravek s šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ker lahko sočasno jemanje prepreči pravilno delovanje zdravila Agenerase (glejte 'Jemanje/uporaba drugih zdravil').

Če imate katero koli zgoraj navedeno bolezen ali se zdravite s katerim koli zgoraj navedenim zdravilom, to povejte svojemu zdravniku.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Agenerase

Zdravilo Agenerase morate jemati vsak dan. To zdravilo sicer pomaga obvladovati vašo bolezen, vendar pa okužbe z virusom HIV ne ozdravi. Še vedno lahko prihaja do drugih okužb in bolezni, ki so povezane z okužbo z virusom HIV. S svojim zdravnikom morate biti v rednem stiku. Zdravila ne smete prenehati jemati, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če vam je zdravnik priporočil jemati kapsule Agenerase skupaj z nizkimi odmerki ritonavirja, kar okrepi učinkovanje kapsul Agenerase, bodite pozorni in pred pričetkom zdravljenja natančno preberite tudi ritonavirju priloženo navodilo za uporabo.

Na osnovi trenutno razpoložljivih podatkov se uporaba zdravila Agenerase pri otrocih, mlajših od štirih let, ne priporoča. Ravno tako se ne priporoča uporaba kapsul Agenerase skupaj z ritonavirjem (ritonavir okrepi učinkovanje kapsul Agenerase) pri otrocih, starih od 4 do 12 let, ali pri katerem koli bolniku s telesno težo, manjšo od 50 kilogramov, saj trenutno razpoložljivi podatki ne zadostujejo za tovrstno priporočilo.

Učinek zdravila Agenerase se lahko prepleta z učinki drugih zdravil, ki jih jemljete, zato je pomembno, da, preden vzamete to zdravilo, preberete poglavje "Jemanje/uporaba drugih zdravil" v nadaljevanju tega navodila.

Svojemu zdravniku morate povedati za vsako zdravstveno težavo, ki jo imate ali ste jo kdaj imeli.

- S svojim zdravnikom se pogovorite, če ste kdaj imeli jetrno bolezen. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstaja povečano tveganje za pojav hudih, lahko tudi usodnih, z jetri povezanih neželenih učinkov. Morda bo potrebno opraviti krvne preiskave in tako preveriti jetrno delovanje.
- Uporaba zdravila Agenerase skupaj z ritonavirjem pri bolnikih z jetrno boleznijo ni bila raziskana. Če imate hudo jetrno bolezen, takšne kombinacije ne smete uporabljati.
- Uporaba kapsul Agenerase (brez ritonavirja, ki bi okrepil njihov učinek) je bila raziskana pri bolnikih z oslabljenim delovanjem jeter. Če imate jetrno bolezen in se je zdravnik odločil za uporabo kapsul Agenerase brez dodatne okrepitve njihovega učinka (to je brez ritonavirja), bo morda potrebno odmerke zdravila Agenerase prilagoditi.
- Pri bolnikih s hemofilijo, ki so prejeli zaviralce proteaz, so poročali o pogostnejših krvavitvah. Vzrok tega ni znan. Za obvladovanje krvavitev boste morda morali prejemati dodaten faktor VIII.
- Pri bolnikih, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, se lahko pojavi prerazdelitev, kopičenje ali izguba telesnega maščevja. Če opazite spremembe telesnega maščevja, se pogovorite z zdravnikom.
- Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršnekoli znake okužbe, prosimo, da o tem takoj obvestite svojega zdravnika.
- Če imate kakršne koli druge zdravstvene težave ali pomisleke, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Ni bilo dokazano, da bi zdravljenje z zdravilom Agenerase zmanjšalo tveganje za prenos okužbe z virusom HIV med spolnim stikom ali s krvjo. Da bi preprečili širjenje virusa HIV na druge, se morate še naprej obnašati odgovorno in skrbeti za ustrezne varnostne ukrepe.

Jemanje/uporaba drugih zdravil

Preden se pričnete zdraviti z zdravilom Agenerase, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. **To je zelo pomembno**, saj lahko sočasno jemanje nekaterih vrst zdravil in zdravila Agenerase okrepi ali oslabi njihov učinek, kar lahko včasih pripelje do resnih zdravstvenih težav.

Nekaterih zdravil **ne smete jemati** skupaj z zdravilom Agenerase (za dodatne informacije glejte 'Ne jemljite zdravila Agenerase').

Učinek zdravila Agenerase se lahko prepleta še z učinki nekaterih drugih zdravil. Naslednja zdravila se smejo uporabljati sočasno z zdravilom Agenerase le, če tako odredi zdravnik: anestetiki (npr. lidokain), antibiotiki (npr. rifabutin, klaritromicin, dapson in eritromicin), antimikotiki (npr. ketokonazol, itraconazol), antimalariki (npr. halofantrin), antiepileptiki (npr. karbamazepin, fenitoin in fenobarbital), zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin in verapamil), zdravila za zniževanje holesterola (npr. atorvastatin, lovastatin in simvastatin), zdravila proti motnjam erekcije (npr. sildenafil in vardenafil), nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (npr. delavirdin, efavirenz in nevirapin), opiodi (npr. metadon), hormoni kot so estrogeni in progestogeni (npr. hormonski kontraceptivi kot so kontracepcijske tablete), nekateri glukokortikoidi (npr. flutikazonpropionat in budezonid), triciklični antidepresivi (npr. dezipramin in nortriptilin), pomirjevala (npr. midazolam v obliki injekcije), paroksetin in druga (klozapin in loratadin).

Če sočasno z zdravilom Agenerase jemljete še določena zdravila, kot so karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, lidokain, ciklosporin, takrolimus, rapamicin, triciklični antidepresivi in varfarin, ki lahko povzročijo resne neželene učinke, bo vaš zdravnik verjetno opravil dodatne krvne preiskave in tako zmanjšal verjetnost morebitnih težav, povezanih z varno uporabo teh zdravil.

Če za preprečevanje zanositve jemljete kontracepcijske tablete, je priporočljivo, da uporabljate drugo metodo (npr. kondom) in tako preprečite nosečnost v času jemanja zdravila Agenerase. Sočasna uporaba zdravila Agenerase in kontracepcijskih tablet lahko povzroči slabši zdravilni učinek zdravila Agenerase.

Jemanje zdravila Agenerase skupaj s hrano in pijačo

Kapsule Agenerase morate pogoltniti cele skupaj z vodo ali drugo pijačo. Lahko jih jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali načrtujete nosečnost v bližnji prihodnosti, o tem obvestite svojega zdravnika. Varnost uporabe zdravila Agenerase med nosečnostjo ni bila ugotovljena. Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom preden vzamete katero koli zdravilo.

Medtem ko jemljete zdravilo Agenerase, ni priporočljivo, da otroka dojite. Še več, priporočljivo je, da matere okužene z virusom HIV otrok sploh ne dojijo, saj se tako izognejo eni od možnosti za širjenje virusa HIV.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študije o učinkih zdravila Agenerase na sposobnost vožnje in upravljanje vozil in strojev niso bile izvedene. Če se zaradi zdravljenja z zdravilom Agenerase počutite omotične, vozil in strojev ali orodij ne smete upravljati.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah kapsul Agenerase

Te kapsule vsebujejo glicerol, ki lahko pri velikih odmerkih povzroči neželene učinke. Glicerol lahko povzroči glavobol, želodčne motnje in drisko.

Kapsule vsebujejo tudi sorbitol. Če katerega koli sladkorja ne prenašate, to povejte svojemu zdravniku, še preden prvič vzamete to zdravilo.

Ker kapsule Agenerase vsebujejo vitamin E, le-tega ne jemljite še dodatno.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO AGENERASE

Pri jemanju zdravila Agenerase natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če morate zaradi prebavnih težav jemati antacid ali če boste vzeli zdravilo z antacidom (npr. didanozin), svetujemo, da ga vzamete z več kot enournim presledkom pred zdravilom Agenerase ali po njem, sicer je učinek zdravila Agenerase lahko slabši.

- Kapsule Agenerase pogoltnite cele, z vodo ali drugo tekočino. Kapsule Agenerase smete jemati s hrano ali brez nje.
- *Odrasli in mladostniki (stari 12 let in starejši; s telesno težo, večjo od 50 kg):* Običajen odmerek kapsul Agenerase je 600 mg dvakrat dnevno skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat dnevno in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Če je zdravnik odločil, da jemanje ritonavirja za vas ni primerno, boste morali jemati višje odmerke zdravila Agenerase (1200 mg dvakrat dnevno).
- *Otroci (4 do 12 let) in bolniki s telesno težo, manjšo od 50 kg:* Glede na vašo težo bo odmerek preračunal zdravnik. Običajen odmerek kapsul Agenerase je 20 mg na vsak kilogram telesne teže, dvakrat dnevno. Na dan pa ne smete vzeti več kot 2400 mg.

V nekaterih primerih sočasne uporabe zdravila Agenerase in drugih zdravil lahko vaš zdravnik prilagodi odmerek zdravila Agenerase.

Zelo pomembno je, da vzamete **celoten** dnevni odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik, saj se le tako lahko doseže popolna korist zdravila Agenerase.

Za otroke in odrasle, ki ne morejo pogoltniti kapsul, je na voljo peroralna raztopina Agenerase.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Agenerase, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Agenerase od predpisanega, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Agenerase

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Agenerase, ga vzemite takoj, ko se spomnite, in nato nadaljujte kakor poprej. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadoknadili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Agenerase

Zdravila Agenerase **ne smete** prenehati jemati, ne da bi se o tem prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Agenerase neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe z virusom HIV ni mogoče vedno vedeti, ali je vzrok neželenim učinkom zdravilo Agenerase, druga zdravila, ki jih jemljete sočasno, ali sama bolezen, vezana na okužbo z virusom HIV. Tako je nadvse pomembno, da svojega zdravnika obvestite prav o vsaki spremembi svojega zdravstvenega stanja.

Zelo pogosti neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri več kot 10 od 100 zdravljenih bolnikov)

- Glavobol, utrujenost.
- Driska, slabost, bruhanje, flatulenca (nabiranje plinov v želodcu ali črevesju).
- Kožni izpuščaj (rdeč, privzdignjen nad nivo kože ali srbeč). Kožni izpuščaj je lahko občasno tudi hud in morda boste morali prenehati jemati to zdravilo.
- Zvišana vrednost holesterola (vrsta maščobe v krvi). Vaš zdravnik bo pred in med zdravljenjem s zdravilom Agenerase kontroliral vrednosti maščob v krvi.

Pogosti neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 100 zdravljenih bolnikov)

- Povečane vrednosti trigliceridov (vrsta maščobe) v krvi, spremembe telesne oblike zaradi spremembe v porazdelitvi telesnega maščevja.
- Slabovoljnost, depresija, težave s spanjem, izguba apetita.
- Občutek gomazenja po ustnicah in v ustih, nenadzorovani gibi.
- Bolečina in neugodje v želodcu. Povečane vrednosti želodčne kisline. Driska.
- Povečana aktivnost jetrnih encimov (transaminaze) in povečana aktivnost encima trebušne slinavke (amilaza).

Občasni neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri manj kot 10 od 100 zdravljenih bolnikov)

- Povečane vrednosti krvnega sladkorja. Vaš zdravnik bo pred in med zdravljenjem s zdravilom Agenerase kontroliral vrednosti sladkorja v krvi.
- Povečane vrednosti bilirubina v krvi.
- Otekanje obraza, ustnic in jezika (angioedem).

Redki neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri 1 od 1.000 zdravljenih bolnikov)

- Hude ali smrtno nevarne kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom).

Ostali možni neželeni učinki

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B so poročali o pogostnejših krvavitvah v času jemanja zaviralcev proteaz. V takšnem primeru se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Poročali so tudi o bolečinah, mlahavosti in nemoči mišic, še posebej pri protiretrovirusnem zdravljenju, ki je vključevalo zaviralce proteaz in nukleozidne analoge. V redkih primerih so bile te mišične težave resne (rabdomioliza).

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko povzroči določene spremembe v porazdelitvi telesnega maščevja, kar se odraža s spremembami telesne oblike. Spremembe v porazdelitvi maščevja lahko vključujejo izgubo maščevja nog, rok in obraza, nabiranje maščobe v trebuhu (trebušavost) in drugih notranjih organih, povečanje prsi ter maščobne gnote na zadnji strani vratu ('bivolja grba'). Vzrok takšnih sprememb in njihovi dolgotrajni učinki na zdravstveno stanje trenutno niso poznani.

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko povzroči tudi povišane vrednosti mlečne kisline in sladkorja v krvi, hiperlipemijo (povišanje maščob v krvi) in odpornost na insulin.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA AGENERASE

Zdravilo shranjujete nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Za zagotovitev zaščite pred vlago shranjujte vsebnik tesno zaprt.

Zdravila Agenerase ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatlici.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Agenerase

Zdravilna učinkovina je amprenavir.

Vsaka kapsula Agenerase vsebuje 150 mg amprenavirja.

Pomožne snovi vsebine kapsule so: D- α -tokoferilpolietilenglikol 1000 suksinat (TPGS), makrogol 400 (polietilenglikol 400) in propilenglikol. Ovojnica kapsule vsebuje: želatino, glicerol, raztopino D-sorbitola in sorbitanov, titanov dioksid in rdeče črnilo za tisk.

Izgled zdravila Agenerase in vsebina pakiranja

Zdravilo Agenerase v obliki 150 mg mehkih kapsul je na voljo v plastenkah, ki vsebujejo 240 mehkih kapsul. Mehke kapsule so podolgovate, neprozorne, sivobeje do krem barve in označene z oznako GX CC2.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Izdelovalec

Glaxo Wellcome Operations
Priority Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Velika Britanija

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Navodilo je bilo odobreno:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO
Agenerase 150 mg mehke kapsule
amprenavir

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Agenerase in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Agenerase
3. Kako jemati zdravilo Agenerase
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Agenerase
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO AGENERASE IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Agenerase pripada skupini protivirusnih zdravil, ki se imenujejo zaviralci proteaz. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV).

Zdravilo Agenerase se uporablja pri odraslih in otrocih, starejših od 4 let, ki so okuženi z virusom HIV-1 in so že bili zdravljeni z zaviralcem proteaz. Zdravilo Agenerase se predpisuje za uporabo v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Praviloma vam bo vaš zdravnik pojasnil, da se morajo kapsule Agenerase jemati skupaj z nizkimi odmerki ritonavirja, ki okrepi učinek kapsul Agenerase. Zdravnik bo/je zdravilo Agenerase izbral na osnovi testov odpornosti virusa in na osnovi podatkov o vašem predhodnem zdravljenju.

Pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z zaviralcem proteaz, korist okrepitve učinka amprenavirja z ritonavirjem ni bila dokazana.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO AGENERASE

Ne jemljite zdravila Agenerase

- če ste alergični na (preobčutljivi za) amprenavir ali katero koli drugo sestavino zdravila Agenerase.
- če imate hudo bolezen jeter (glejte 'Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Agenerase').
- če se trenutno zdravite s katerim koli od naslednjih zdravil:
 - astemizol ali terfenadin (ki ju pogosto uporabljamo za zdravljenje bolezenskih znakov alergije; ti zdravili sta lahko na voljo brez recepta).
 - pimozid (uporabljamo ga pri zdravljenju šizofrenije).
 - cisaprid (uporabljamo ga pri zdravljenju nekaterih težav z želodcem).
 - derivati ergot alkaloidov (uporabljamo jih pri zdravljenju glavobola).
 - rifampicin (uporabljamo ga za zdravljenje tuberkuloze).
 - amiodaron, kinidin (uporabljamo ju pri zdravljenju motenj srčnega ritma).
 - flekainid in propafenon (zdravila za srce).

- triazolam in peroralna oblika (zaužita skozi usta) midazolama (ki vam pomaga spati in/ali olajšati zaskrbljenost).
- bepidil (uporabljamo ga za zdravljenje povišanega krvnega tlaka).
- če trenutno uporabljate kateri koli pripravek s šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ker lahko sočasno jemanje prepreči pravilno delovanje zdravila Agenerase (glejte 'Jemanje/uporaba drugih zdravil').

Če imate katero koli zgoraj navedeno bolezen ali se zdravite s katerim koli zgoraj navedenim zdravilom, to povejte svojemu zdravniku.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Agenerase

Zdravilo Agenerase morate jemati vsak dan. To zdravilo sicer pomaga obvladovati vašo bolezen, vendar pa okužbe z virusom HIV ne ozdravi. Še vedno lahko prihaja do drugih okužb in bolezni, ki so povezane z okužbo z virusom HIV. S svojim zdravnikom morate biti v rednem stiku. Zdravila ne smete prenehati jemati, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če vam je zdravnik priporočil jemati kapsule Agenerase skupaj z nizkimi odmerki ritonavirja, kar okrepi učinkovanje kapsul Agenerase, bodite pozorni in pred pričetkom zdravljenja natančno preberite tudi ritonavirju priloženo navodilo za uporabo.

Na osnovi trenutno razpoložljivih podatkov se uporaba zdravila Agenerase pri otrocih, mlajših od štirih let, ne priporoča. Ravno tako se ne priporoča uporaba kapsul Agenerase skupaj z ritonavirjem (ritonavir okrepi učinkovanje kapsul Agenerase) pri otrocih, starih od 4 do 12 let, ali pri katerem koli bolniku s telesno težo, manjšo od 50 kilogramov, saj trenutno razpoložljivi podatki ne zadostujejo za tovrstno priporočilo.

Učinek zdravila Agenerase se lahko prepleta z učinki drugih zdravil, ki jih jemljete, zato je pomembno, da, preden vzamete to zdravilo, preberete poglavje "Jemanje/uporaba drugih zdravil" v nadaljevanju tega navodila.

Svojemu zdravniku morate povedati za vsako zdravstveno težavo, ki jo imate ali ste jo kdaj imeli.

- S svojim zdravnikom se pogovorite, če ste kdaj imeli jetrno bolezen. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstaja povečano tveganje za pojav hudih, lahko tudi usodnih, z jetri povezanih neželenih učinkov. Morda bo potrebno opraviti krvne preiskave in tako preveriti jetrno delovanje.
- Uporaba zdravila Agenerase skupaj z ritonavirjem pri bolnikih z jetrno boleznijo ni bila raziskana. Če imate hudo jetrno bolezen, takšne kombinacije ne smete uporabljati.
- Uporaba kapsul Agenerase (brez ritonavirja, ki bi okrepil njihov učinek) je bila raziskana pri bolnikih z oslabljenim delovanjem jeter. Če imate jetrno bolezen in se je zdravnik odločil za uporabo kapsul Agenerase brez dodatne okrepitve njihovega učinka (to je brez ritonavirja), bo morda potrebno odmerke zdravila Agenerase prilagoditi.
- Pri bolnikih s hemofilijo, ki so prejeli zaviralce proteaz, so poročali o pogostnejših krvavitvah. Vzrok tega ni znan. Za obvladovanje krvavitev boste morda morali prejemati dodaten faktor VIII.
- Pri bolnikih, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, se lahko pojavi prerazdelitev, kopičenje ali izguba telesnega maščevja. Če opazite spremembe telesnega maščevja, se pogovorite z zdravnikom.
- Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršnekoli znake okužbe, prosimo, da o tem takoj obvestite svojega zdravnika.
- Če imate kakršne koli druge zdravstvene težave ali pomisleke, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Ni bilo dokazano, da bi zdravljenje z zdravilom Agenerase zmanjšalo tveganje za prenos okužbe z virusom HIV med spolnim stikom ali s krvjo. Da bi preprečili širjenje virusa HIV na druge, se morate še naprej obnašati odgovorno in skrbeti za ustrezne varnostne ukrepe.

Jemanje/uporaba drugih zdravil

Preden se pričnete zdraviti z zdravilom Agenerase, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. To je **zelo pomembno**, saj lahko sočasno jemanje nekaterih vrst zdravil in zdravila Agenerase okrepi ali oslabi njihov učinek, kar lahko včasih pripelje do resnih zdravstvenih težav.

Nekaterih zdravil **ne smete jemati** skupaj z zdravilom Agenerase (za dodatne informacije glejte 'Ne jemljite zdravila Agenerase').

Učinek zdravila Agenerase se lahko prepleta še z učinki nekaterih drugih zdravil. Naslednja zdravila se smejo uporabljati sočasno z zdravilom Agenerase le, če tako odredi zdravnik: anestetiki (npr. lidokain), antibiotiki (npr. rifabutin, klaritromicin, dapson in eritromicin), antimikotiki (npr. ketokonazol, itraconazol), antimalariki (npr. halofantrin), antiepileptiki (npr. karbamazepin, fenitoin in fenobarbital), zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin in verapamil), zdravila za zniževanje holesterola (npr. atorvastatin, lovastatin in simvastatin), zdravila proti motnjam erekcije (npr. sildenafil in vardenafil), nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (npr. delavirdin, efavirenz in nevirapin), opiodi (npr. metadon), hormoni kot so estrogeni in progestogeni (npr. hormonski kontraceptivi kot so kontracepcijske tablete), nekateri glukokortikoidi (npr. flutikazonpropionat in budezonid), triciklični antidepresivi (npr. dezipramin in nortriptilin), pomirjevala (npr. midazolam v obliki injekcije), paroksetin in druga (klozapin in loratadin).

Če sočasno z zdravilom Agenerase jemljete še določena zdravila, kot so karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, lidokain, ciklosporin, takrolimus, rapamicin, triciklični antidepresivi in varfarin, ki lahko povzročijo resne neželene učinke, bo vaš zdravnik verjetno opravil dodatne krvne preiskave in tako zmanjšal verjetnost morebitnih težav, povezanih z varno uporabo teh zdravil.

Če za preprečevanje zanositve jemljete kontracepcijske tablete, je priporočljivo, da uporabljate drugo metodo (npr. kondom) in tako preprečite nosečnost v času jemanja zdravila Agenerase. Sočasna uporaba zdravila Agenerase in kontracepcijskih tablet lahko povzroči slabši zdravilni učinek zdravila Agenerase.

Jemanje zdravila Agenerase skupaj s hrano in pijačo

Kapsule Agenerase morate pogoltniti cele skupaj z vodo ali drugo pijačo. Lahko jih jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali načrtujete nosečnost v bližnji prihodnosti, o tem obvestite svojega zdravnika. Varnost uporabe zdravila Agenerase med nosečnostjo ni bila ugotovljena. Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom preden vzamete katero koli zdravilo.

Medtem ko jemljete zdravilo Agenerase, ni priporočljivo, da otroka dojite. Še več, priporočljivo je, da matere okužene z virusom HIV otrok sploh ne dojijo, saj se tako izognejo eni od možnosti za širjenje virusa HIV.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študije o učinkih zdravila Agenerase na sposobnost vožnje in upravljanje vozil in strojev niso bile izvedene. Če se zaradi zdravljenja z zdravilom Agenerase počutite omotične, vozil in strojev ali orodij ne smete upravljati.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah kapsul Agenerase

Te kapsule vsebujejo glicerol, ki lahko pri velikih odmerkih povzroči neželene učinke. Glicerol lahko povzroči glavobol, želodčne motnje in drisko.

Kapsule vsebujejo tudi sorbitol. Če katerega koli sladkorja ne prenašate, to povejte svojemu zdravniku, še preden prvič vzamete to zdravilo.

Ker kapsule Agenerase vsebujejo vitamin E, le-tega ne jemljite še dodatno.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO AGENERASE

Pri jemanju zdravila Agenerase natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če morate zaradi prebavnih težav jemati antacid ali če boste vzeli zdravilo z antacidom (npr. didanozin), svetujemo, da ga vzamete z več kot enournim presledkom pred zdravilom Agenerase ali po njem, sicer je učinek zdravila Agenerase lahko slabši.

- Kapsule Agenerase pogoltnite cele, z vodo ali drugo tekočino. Kapsule Agenerase smete jemati s hrano ali brez nje.
- *Odrasli in mladostniki (stari 12 let in starejši; s telesno težo, večjo od 50 kg):* Običajen odmerek kapsul Agenerase je 600 mg dvakrat dnevno skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg dvakrat dnevno in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Če je zdravnik odločil, da jemanje ritonavirja za vas ni primerno, boste morali jemati višje odmerke zdravila Agenerase (1200 mg dvakrat dnevno).
- *Otroci (4 do 12 let) in bolniki s telesno težo, manjšo od 50 kg:* Glede na vašo težo bo odmerek preračunal zdravnik. Običajen odmerek kapsul Agenerase je 20 mg na vsak kilogram telesne teže, dvakrat dnevno. Na dan pa ne smete vzeti več kot 2400 mg.

V nekaterih primerih sočasne uporabe zdravila Agenerase in drugih zdravil lahko vaš zdravnik prilagodi odmerek zdravila Agenerase.

Zelo pomembno je, da vzamete **celoten** dnevni odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik, saj se le tako lahko doseže popolna korist zdravila Agenerase.

Za otroke in odrasle, ki ne morejo pogoltniti kapsul, je na voljo peroralna raztopina Agenerase.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Agenerase, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Agenerase od predpisanega, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Agenerase

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Agenerase, ga vzemite takoj, ko se spomnite, in nato nadaljujte kakor poprej. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadoknadili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Agenerase

Zdravila Agenerase **ne smete** prenehati jemati, ne da bi se o tem prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Agenerase neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe z virusom HIV ni mogoče vedno vedeti, ali je vzrok neželenim učinkom zdravilo Agenerase, druga zdravila, ki jih jemljete sočasno, ali sama bolezen, vezana na okužbo z virusom HIV. Tako je nadvse pomembno, da svojega zdravnika obvestite prav o vsaki spremembi svojega zdravstvenega stanja.

Zelo pogosti neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri več kot 10 od 100 zdravljenih bolnikov)

- Glavobol, utrujenost.
- Driska, slabost, bruhanje, flatulenca (nabiranje plinov v želodcu ali črevesju).
- Kožni izpuščaj (rdeč, privzdignjen nad nivo kože ali srbeč). Kožni izpuščaj je lahko občasno tudi hud in morda boste morali prenehati jemati to zdravilo.
- Povečane vrednosti holesterola (vrsta maščobe v krvi). Vaš zdravnik bo pred in med zdravljenjem s zdravilom Agenerase kontroliral vrednosti maščob v krvi.

Pogosti neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 100 zdravljenih bolnikov)

- Povečane vrednosti trigliceridov (vrsta maščobe) v krvi, spremembe telesne oblike zaradi spremembe v porazdelitvi telesnega maščevja.
- Slabovoljnost, depresija, težave s spanjem, izguba apetita.
- Občutek gomazenja po ustnicah in v ustih, nenadzorovani gibi.
- Bolečina in neugodje v želodcu. Povečane vrednosti želodčne kisline. Driska.
- Povečana aktivnost jetrnih encimov (transaminaze) in povečana aktivnost encima trebušne slinavke (amilaza).

Občasni neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri manj kot 10 od 100 zdravljenih bolnikov)

- Povečane vrednosti krvnega sladkorja. Vaš zdravnik bo pred in med zdravljenjem s zdravilom Agenerase kontroliral vrednosti sladkorja in maščob v krvi.
- Povečane vrednosti bilirubina v krvi.
- Otekanje obraza, ustnic in jezika (angioedem).

Redki neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri 1 od 1.000 zdravljenih bolnikov)

- Hude ali smrtno nevarne kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom).

Ostali možni neželeni učinki

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B so poročali o pogostnejših krvavitvah v času jemanja zaviralcev proteaz. V takšnem primeru se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Poročali so tudi o bolečinah, mlahavosti in nemoči mišic, še posebej pri protiretrovirusnem zdravljenju, ki je vključevalo zaviralce proteaz in nukleozidne analoge. V redkih primerih so bile te mišične težave resne (rabdomioliza).

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko povzroči določene spremembe v porazdelitvi telesnega maščevja, kar se odraža s spremembami telesne oblike. Spremembe v porazdelitvi maščevja lahko vključujejo izgubo maščevja nog, rok in obraza, nabiranje maščobe v trebuhu (trebušavost) in drugih notranjih organih, povečanje prsi ter maščobne gnote na zadnji strani vratu ('bivolja grba'). Vzrok takšnih sprememb in njihovi dolgotrajni učinki na zdravstveno stanje trenutno niso poznani.

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko povzroči tudi povišane vrednosti mlečne kisline in sladkorja v krvi, hiperlipemijo (povišanje maščob v krvi) in odpornost na insulin.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA AGENERASE

Zdravilo shranjujete nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Za zagotovitev zaščite pred vlago shranjujte vsebnik tesno zaprt.

Zdravila Agenerase ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatlici.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Agenerase

Zdravilna učinkovina je amprenavir.

Vsaka kapsula Agenerase vsebuje 150 mg amprenavirja.

Pomožne snovi vsebine kapsule so: D- α -tokoferilpolietilenglikol 1000 suksinat (TPGS), makrogol 400 (polietilenglikol 400) in propilenglikol. Ovojnica kapsule vsebuje: želatino, glicerol, raztopino D-sorbitola in sorbitanov, titanov dioksid in rdeče črnilo za tisk.

Izgled zdravila Agenerase in vsebina pakiranja

Agenerase 150 mg mehke kapsule so na voljo v škatlici, ki vsebuje dve plastenki po 240 mehkih kapsul. Mehke kapsule so podolgovate, neprozorne, sivobeje do krem barve in označene z oznako GX CC2.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Izdelovalec

Glaxo Wellcome Operations
Priority Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Velika Britanija

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Velika Britanija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Navodilo je bilo odobreno:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO
Agenerase 15 mg/ml peroralna raztopina
amprenavir

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Agenerase in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Agenerase
3. Kako jemati zdravilo Agenerase
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Agenerase
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO AGENERASE IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Agenerase pripada skupini protivirusnih zdravil, ki se imenujejo zaviralci proteaz. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV).

Zdravilo Agenerase se uporablja pri odraslih in otrocih, starejših od 4 let, ki so okuženi z virusom HIV-1 in so že bili zdravljeni z zaviralcem proteaz. Zdravilo Agenerase se predpisuje za uporabo v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Zdravnik bo/je zdravilo Agenerase izbral na osnovi testov odpornosti virusa in na osnovi podatkov o vašem predhodnem zdravljenju.

Korist uporabe peroralne raztopine Agenerase, okrepljene z ritonavirjem, ni bila dokazana niti pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralci proteaz, niti bolnikih, ki so se že zdravili z zaviralci proteaz.

Zdravilo Agenerase morate pričeti jemati v obliki kapsul takoj, ko jih boste lahko pogoltnili.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO AGENERASE

Ne jemljite zdravila Agenerase

- če ste alergični na (preobčutljivi za) amprenavir ali katero koli drugo sestavino zdravila Agenerase.
- če se trenutno zdravite s katerim koli od naslednjih zdravil:
 - astemizol ali terfenadin (ki ju pogosto uporabljamo za zdravljenje bolezenskih znakov alergije; ti zdravili sta lahko na voljo brez recepta).
 - pimozid (uporabljamo ga pri zdravljenju šizofrenije).
 - cisaprid (uporabljamo ga pri zdravljenju nekaterih težav z želodcem).
 - derivati ergot alkaloidov (uporabljamo jih pri zdravljenju glavobola).
 - rifampicin (uporabljamo ga za zdravljenje tuberkuloze).
 - amiodaron, kinidin (uporabljamo ju pri zdravljenju motenj srčnega ritma).
 - flekainid in propafenon (zdravila za srce).
 - bepridil (uporabljamo ga za zdravljenje povišanega krvnega tlaka).

- če trenutno uporabljate kateri koli pripravek s šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ker lahko sočasno jemanje prepreči pravilno delovanje zdravila Agenerase (glejte 'Jemanje/uporaba drugih zdravil').

Zaradi velike količine pomožne snovi propilenglikola in s tem povezane možne toksičnosti je peroralna raztopina Agenerase kontraindicirana pri dojenčkih, otrocih, mlajših od 4 let, nosečnicah, bolnikih z oslabiljenim delovanjem ali odpovedjo jeter, bolnikih z odpovedjo ledvic in bolnikih, ki se zdravijo z disulfiramom, metronidazolom, s pripravki, ki vsebujejo alkohol (npr. peroralna raztopina ritonavirja) ali pripravki z dodatnim propilenglikolom (glejte tudi Previdnost in posebna opozorila pri uporabi).

Če imate katero koli zgoraj navedeno bolezen ali se zdravite s katerim koli zgoraj navedenim zdravilom, to povejte svojemu zdravniku.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Agenerase

Zdravilo Agenerase morate jemati vsak dan. To zdravilo sicer pomaga obvladovati vašo bolezen, vendar pa okužbe z virusom HIV ne ozdravi. Še vedno lahko prihaja do drugih okužb in bolezni, ki so povezane z okužbo z virusom HIV. S svojim zdravnikom morate biti v rednem stiku. Zdravila ne smete prenehati jemati, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Glede uporabe nizkega odmerka ritonavirja (običajno se uporablja za okrepitev učinka zdravila Agenerase v obliki kapsul) skupaj s peroralno raztopino Agenerase ne moremo podati priporočenih odmerkov, zato se je takšni kombinaciji potrebno izogibati.

Učinek zdravila Agenerase se lahko prepleta z učinki drugih zdravil, ki jih jemljete, zato je pomembno, da, preden vzamete to zdravilo, preberete poglavje "Jemanje/uporaba drugih zdravil" v nadaljevanju tega navodila.

V primeru zmanjšane aktivnosti jetrnih encimov, oslabiljenega delovanja ledvic ali genetsko zmanjšane možnosti presnove alkohola (če ste npr. azijskega porekla) morate zaradi možnih neželenih učinkov, povezanih s propilenglikolom v raztopini, peroralno raztopino Agenerase uporabljati previdno.

Iz istega razloga peroralne raztopine Agenerase ne smete jemati sočasno z disulfiramom ali drugimi zdravili, ki zmanjšujejo presnovo alkohola (npr. metronidazol), s pripravki z alkoholom (npr. peroralna raztopina ritonavirja) ali s pripravki z dodatnim propilenglikolom (glejte tudi Ne jemljite zdravila Agenerase).

Zdravnik vas lahko nadzira glede možnih neželenih učinkov, povezanih z vsebnostjo propilenglikola v peroralni raztopini Agenerase, še posebno če imate ledvično ali jetrno bolezen. Morda bo tudi potrebno ponovno preveriti upravičenost zdravljenja s peroralno raztopino Agenerase.

Peroralno raztopino Agenerase morate prenehati jemati **takoj**, ko lahko pogoltnete kapsule Agenerase.

Svojemu zdravniku morate povedati za vsako zdravstveno težavo, ki jo imate ali ste jo kdaj imeli.

- Če ste kdaj imeli jetrno bolezen, se o tem pogovorite s svojim zdravnikom. Če imate katero koli jetrno bolezen, peroralne raztopine Agenerase ne smete uporabljati.
- S svojim zdravnikom se pogovorite, če ste kdaj imeli jetrno bolezen. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstaja povečano tveganje za pojav hudih, lahko tudi usodnih, z jetri povezanih neželenih učinkov. Morda bo potrebno opraviti krvne preiskave in tako preveriti jetrno delovanje.
- Pri bolnikih s hemofilijo, ki so prejeli zaviralce proteaz, so poročali o pogostnejših krvavitvah. Vzrok tega ni znan. Za obvladovanje krvavitev boste morda morali prejemati dodaten faktor VIII.
- Pri bolnikih, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, se lahko pojavi prerazdelitev, kopičenje ali izguba telesnega maščevja. Če opazite spremembe telesnega maščevja, se pogovorite z zdravnikom.

- Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (AIDS) in z oportunistično okužbo v anamnezi se lahko kmalu po začetku anti-HIV zdravljenja pojavijo znaki in simptomi vnetja povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odgovora, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez očitnih simptomov. Če opazite kakršnekoli znake okužbe, prosimo, da o tem takoj obvestite svojega zdravnika.
- Če imate kakršne koli druge zdravstvene težave ali pomisleke, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Težave s kostmi

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Ni bilo dokazano, da bi zdravljenje z zdravilom Agenerase zmanjšalo tveganje za prenos okužbe z virusom HIV med spolnim stikom ali s krvjo. Da bi preprečili širjenje virusa HIV na druge, se morate še naprej obnašati odgovorno in skrbeti za ustrezne varnostne ukrepe.

Jemanje/uporaba drugih zdravil

Preden se pričnete zdraviti z zdravilom Agenerase, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. To je **zelo pomembno**, saj lahko sočasno jemanje nekaterih vrst zdravil in zdravila Agenerase okrepi ali oslabi njihov učinek, kar lahko včasih pripelje do resnih zdravstvenih težav.

Nekaterih zdravil **ne smete jemati** skupaj z zdravilom Agenerase (za dodatne informacije glejte 'Ne jemljite zdravila Agenerase').

Učinek zdravila Agenerase se lahko prepleta še z učinki nekaterih drugih zdravil. Naslednja zdravila se smejo uporabljati sočasno z zdravilom Agenerase le, če tako odredi zdravnik: anestetiki (npr. lidokain), antibiotiki (npr. rifabutin, klaritromicin, dapson in eritromicin), antimikotiki (npr. ketokonazol, itrakonazol), antimalariki (npr. halofantrin), antiepileptiki (npr. karbamazepin, fenitoin in fenobarbital), zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. amlodipin, diltiazem, felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin in verapamil), zdravila za zniževanje holesterola (npr. atorvastatin, lovastatin in simvastatin), zdravila proti motnjam erekcije (npr. sildenafil in vardenafil), nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (npr. delavirdin, efavirenz in nevirapin), opiodi (npr. metadon), hormoni kot so estrogeni in progestogeni (npr. hormonski kontraceptivi kot so kontracepcijske tablete), nekateri glukokortikoidi (npr. flutikazonpropionat in budezonid), triciklični antidepresivi (npr. dezipramin in nortriptilin), benzodiazepini (npr. midazolam, triazolam), paroksetin in druga (klozapin in loratadin).

Če sočasno z zdravilom Agenerase jemljete še določena zdravila, kot so karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, lidokain, ciklosporin, takrolimus, rapamicin, triciklični antidepresivi in varfarin, ki lahko povzročijo resne neželene učinke, bo vaš zdravnik verjetno opravil dodatne krvne preiskave in tako zmanjšal verjetnost morebitnih težav, povezanih z varno uporabo teh zdravil.

Peroralna raztopina vsebuje propilenglikol. Zato disulfirama ali drugih zdravil, ki znižujejo presnovo alkohola (npr. metronidazol), pripravkov, ki vsebujejo alkohol (npr. peroralna raztopina ritonavirja) ali pripravkov z dodatnim propilenglikolom ne smete jemati sočasno s peroralno raztopino Agenerase (glejte Ne jemljite zdravila Agenerase).

Če za preprečevanje zanositve jemljete kontracepcijske tablete, je priporočljivo, da uporabljate drugo metodo (npr. kondom) in tako preprečite nosečnost v času jemanja zdravila Agenerase. Sočasna

uporaba zdravila Agenerase in kontracepcijskih tablet lahko povzroči slabši zdravilni učinek zdravila Agenerase.

Jemanje zdravila Agenerase skupaj s hrano in pijačo

Peroralno raztopino Agenerase lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali načrtujete nosečnost v bližnji prihodnosti, o tem obvestite svojega zdravnika. Varnost uporabe zdravila Agenerase med nosečnostjo ni bila ugotovljena. Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom preden vzamete katero koli zdravilo.

Medtem ko jemljete zdravilo Agenerase, ni priporočljivo, da otroka dojite. Še več, priporočljivo je, da matere, okužene z virusom HIV, otrok sploh ne dojijo, saj se tako izognejo eni od možnosti za širjenje virusa HIV.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študije o učinkih zdravila Agenerase na sposobnost vožnje in upravljanje vozil in strojev niso bile izvedene. Če se zaradi zdravljenja z zdravilom Agenerase počutite omotične, vozil in strojev ali orodij ne smete upravljati.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah kapsul Agenerase

Peroralna raztopina vsebuje propilenglikol, ki lahko pri velikih odmerkih povzroči neželene učinke. Propilenglikol lahko povzroči vrsto neželenih učinkov, vključno z epileptičnimi napadi, s stuporjem (nezavestjo), hitrejšim bitjem srca in z razgradnjo rdečih krvničk (glejte tudi Ne jemljite zdravila Agenerase, Previdnost in posebna opozorila pri uporabi).

To zdravilo vsebuje 4 mg natrija na ml. Pozornost je potrebna pri bolnikih, ki so na diati z nižanjem natrija.

To zdravilo vsebuje tudi 1 mg kalija na ml. Pozornost je potrebna pri bolnikih, ki imajo oslABLJENO delovanje ledvic in bolnikih, ki so na diati z nižanjem kalija.

Ker peroralna raztopina Agenerase vsebujejo vitamin E, le-tega ne jemljite še dodatno.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO AGENERASE

Pri jemanju zdravila Agenerase natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Zdravilo Agenerase smete jemati s hrano ali brez nje.

Če morate zaradi prebavnih težav jemati antacid ali če boste vzeli zdravilo z antacidom (npr. didanozin), svetujemo, da ga vzamete z več kot enournim presledkom pred zdravilom Agenerase ali po njem, sicer je učinek zdravila Agenerase lahko slabši.

- *Bolniki, stari 4 leta in starejši, ki ne zmorejo pogoltniti kapsul:* Glede na vašo težo bo odmerek preračunal zdravnik. Običajen odmerek peroralne raztopine Agenerase je 17 mg/ml (1,1 ml) na vsak kilogram telesne teže, trikrat dnevno. Na dan pa ne smete vzeti več kot 2800 mg.

V nekaterih primerih sočasne uporabe zdravila Agenerase in drugih zdravil lahko vaš zdravnik prilagodi odmerek zdravila Agenerase.

Zelo pomembno je, da vzamete **celoten** dnevni odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik, saj se le tako lahko doseže popolna korist zdravila Agenerase.

Zdravilu je priložen 20 ml merilni lonček, ki vam bo pomagal pri odmerjanju pravih količin peroralne raztopine vsakega odmerka.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Agenerase, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Agenerase od predpisanega, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom ali s farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Agenerase

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Agenerase, ga vzemite takoj, ko se spomnite, in nato nadaljujte kakor poprej. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadoknadili pozabljeni posamični odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Agenerase

Zdravila Agenerase **ne smete** prenehati jemati, ne da bi se o tem prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Agenerase neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri zdravljenju okužbe z virusom HIV ni mogoče vedno vedeti, ali je vzrok neželenim učinkom zdravilo Agenerase, druga zdravila, ki jih jemljete sočasno, ali sama bolezen, vezana na okužbo z virusom HIV. Tako je nadvse pomembno, da svojega zdravnika obvestite prav o vsaki spremembi svojega zdravstvenega stanja.

Zelo pogosti neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri več kot 10 od 100 zdravljenih bolnikov)

- Glavobol, utrujenost.
- Driska, slabost, bruhanje, flatulenca (nabiranje plinov v želodcu ali črevesju).
- Kožni izpuščaj (rdeč, privzdignjen nad nivo kože ali srbeč). Kožni izpuščaj je lahko občasno tudi hud in morda boste morali prenehati jemati to zdravilo.
- Povečane vrednosti holesterola (vrsta maščobe v krvi). Vaš zdravnik bo pred in med zdravljenjem s zdravilom Agenerase kontroliral vrednosti maščob v krvi.

Pogosti neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 100 zdravljenih bolnikov)

- Povečane vrednosti trigliceridov (vrsta maščobe) v krvi, spremembe telesne oblike zaradi spremembe v porazdelitvi telesnega maščevja.
- Slabovoljnost, depresija, težave s spanjem, izguba apetita.
- Občutek gomazenja po ustnicah in v ustih, nenadzorovani gibi.
- Bolečina in neugodje v želodcu. Povečane vrednosti želodčne kisline. Driska.
- Povečana aktivnost jetrnih encimov (transaminaze) in povečana aktivnost encima trebušne slinavke (amilaza).

Občasni neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri manj kot 10 od 100 zdravljenih bolnikov)

- Povečane vrednosti krvnega sladkorja. Vaš zdravnik bo pred in med zdravljenjem s zdravilom Agenerase kontroliral vrednosti sladkorja v krvi.
- Povečane vrednosti bilirubina v krvi.
- Otekanje obraza, ustnic in jezika (angioedem).

Redki neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri 1 od 1.000 zdravljenih bolnikov)

- Hude ali smrtno nevarne kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom).

Ostali možni neželeni učinki

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B so poročali o pogostnejših krvavitvah v času jemanja zaviralcev proteaz. V takšnem primeru se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Poročali so tudi o bolečinah, mlahavosti in nemoči mišic, še posebej pri protiretrovirusnem zdravljenju, ki je vključevalo zaviralce proteaz in nukleozidne analoge. V redkih primerih so bile te mišične težave resne (rabdomioliza).

Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko povzroči določene spremembe v porazdelitvi telesnega maščevja, kar se odraža s spremembami telesne oblike. Spremembe v porazdelitvi maščevja lahko vključujejo izgubo maščevja nog, rok in obraza, nabiranje maščobe v trebuhu (trebušavost) in drugih notranjih organih, povečanje prsi ter maščobne gnote na zadnji strani vratu ('bivolja grba'). Vzrok takšnih sprememb in njihovi dolgotrajni učinki na zdravstveno stanje trenutno niso poznani. Kombinirano protiretrovirusno zdravljenje lahko povzroči tudi povišane vrednosti mlečne kisline in sladkorja v krvi, hiperlipemijo (povišanje maščob v krvi) in odpornost na insulin.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA AGENERASE

Zdravilo shranjujete nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila Agenerase ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in škatlici. 15 dni po prvem odprtju plastenke peroralno raztopino zavržite.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Agenerase

Zdravilna učinkovina je amprenavir.

Peroralna raztopina Agenerase vsebuje 15 mg/ml amprenavirja.

Pomožne snovi so: propilenglikol, makrogol 400, D- α -tokoferilpolietilenglikol 1000 sukcinat (TPGS), kalijev acesulfamat, saharin natrijeva sol, natrijev klorid, umetna aroma žvečilnega gumija z okusom grozdja, naravna aroma poprove mete, mentol, brezvodna citronska kislina, natrijev citrat dihidrat, prečiščena voda.

Izgled zdravila Agenerase in vsebina pakiranja

Peroralna raztopina Agenerase je na voljo v plastenkah, ki vsebujejo 240 ml peroralne raztopine. Je bistra, blede rumena do rumena raztopina z aromo grozdja, žvečilnega gumija in poprove mete.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Izdelovalec

Glaxo Wellcome GmbH & Co,
KG
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Nemčija

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 ONN
Velika Britanija

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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.LPT@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

Navodilo je bilo odobreno:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet