

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Agenerase 50 mg меки капсули.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 50 mg ампренавир (*amprenavir*).

Помощни вещества:
d-сорбитол (E420)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Меки капсули.

Капсулите са продълговати, непрозрачни, светлокремави на цвят, с надпис 'GX CC1'.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Agenerase в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти е показан за лечение на възрастни и деца над 4 години, инфектирани с вируса на HIV-1, които са били лекувани с протеазен инхибитор. Нормално Agenerase капсули трябва да се прилага с ниска доза ритонавир, който засилва действието на ампренавир по фармакокинетични механизми (вж. точка 4.2. и 4.5). Изборът на ампренавир трябва да се основава на изследване на индивидуалната резистентност на вируса и досегашното лечение на пациента (вж. точка 5.1).

Не е доказана ползата от лечение с Agenerase, подсилено с ритонавир, при пациенти, които не са лекувани досега с протеазни инхибитори (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да бъде назначена от лекар с опит в лечението на HIV инфекцията.

На всички пациенти трябва да се обърне внимание колко е важно стриктното съблюдаване на режима на лечение.

Agenerase е за перорално приложение и може да се приема с или без храна.

Agenerase се предлага и като разтвор за перорално приложение при деца и възрастни с невъзможност за поглъщане на капсулите. Бионаличността при приложение на пероралния разтвор на ампренавир е с 14 % по-ниска от тази на капсулите. Поради тази причина Agenerase капсули и Agenerase перорален разтвор не са взаимозаменяеми на база милиграм за милиграм (вж. точка 5.2).

Възрастни и подрастващи на и над 12 години (с телесна тегло над 50 kg):

Препоръчаната доза на Agenerase капсули е 600 mg два пъти дневно и ритонавир 100 mg два пъти дневно, в комбинация с други антиретровирусни лекарства.

Ако Agenerase капсули се прилагат без подсилващия ефект на ритонавир, трябва да се приемат по-високи дози Agenerase (1 200 mg два пъти дневно).

Деца (от 4 до 12 години) и пациенти с телесна тегло под 50 kg:

Препоръчаната доза Agenerase капсули е 20 mg/kg телесна тегло 2 пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни лекарства, с максимална дневна доза 2 400 mg (вж. точка 5.1).

Фармакокинетиката, ефикасността и безопасността на Agenerase в комбинация с ниски дози ритонавир или други протеазни инхибитори при деца не са проучвани. Поради тази причина прилагането на подобни комбинации при деца трябва да се избягва.

Деца под 4 години:

Поради липса на данни относно безопасността и ефикасността при деца под 4-годишна възраст не се препоръчва употребата на Agenerase при тях (вж. точка 5.2).

Пациенти в напреднала възраст:

Фармакокинетиката, ефикасността и безопасността на ампренавир не са изследвани при пациенти над 65-годишна възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане:

При пациенти с бъбречно увреждане не се налага промяна в прилаганата доза (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане:

Основният път на метаболизъм на ампренавир е през черния дроб. Agenerase капсули трябва да се използва с внимание при пациенти с чернодробно увреждане. При тези пациенти не е определена клиничната ефикасност и безопасност. За пациенти с чернодробно увреждане са налични фармакокинетични данни за приложение на Agenerase капсули без подсилващ ефект на ритонавир. На основание фармакокинетичните данни дозата на Agenerase капсули трябва да бъде намалена до 450 mg два пъти дневно при възрастни пациенти с умерено и до 300 mg два пъти дневно за пациенти с тежко чернодробно увреждане. Не могат да се направят препоръки за приложението на лекарството при деца с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Употребата на ампренавир в комбинация с ритонавир не е проучвана при пациенти с чернодробно увреждане. Не могат да бъдат направени препоръки относно дозирането при тази комбинация. Едновременното приложение трябва да е особено внимателно при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане едновременното приложение на тези лекарства е противопоказано (вж. точка 4.3).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Agenerase не трябва да се прилага съвместно с лекарствени продукти с тясна терапевтична ширина, които са субстрати на цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Едновременното им приложение може да доведе до конкурентно инхибиране на метаболизма на тези лекарства и да създаде възможност за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции като сърдечна аритмия (напр. амиодарон, бепридил, квинидин, терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид), подтискане на дишането и/или удължаване на седирането (напр. перорално прилаган триазолам и перорално прилаган мидазолам (за предупреждения по отношение на парентерално прилаган мидазолам вж. точка 4.5)) или периферен вазоспазм или исхемия и исхемия на други тъкани, включително мозъчна или миокардна исхемия (напр. производните на ерготамин).

Agenerase в комбинация с ритонавир е противопоказана при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Комбинирането на рифампицин с Agenerase, който се прилага едновременно с ниска доза ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.5).

Agenerase в комбинация с ритонавир не трябва да се прилагат едновременно с лекарствени продукти с тясна терапевтична ширина, които са силно зависими от CYP2D6 метаболизма, напр. флекаинид и пропафенон (вж. точка 4.5).

Пациентите, приемащи ампренавир, не трябва да употребяват продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), тъй като при едновременното им приложение се очаква понижаване на плазмените концентрации и намалени клинични ефекти на ампренавир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че Agenerase или другите прилагани в момента антиретровирусни лекарства не лекуват HIV инфекцията и че е възможно развитието на опортюнистични инфекции и други усложнения от HIV инфекцията. Не е доказано, че съвременното антиретровирусно лечение, включващо Agenerase, предотвратява риска от предаване на HIV посредством полов контакт или кръвна контаминация. Трябва да продължават да бъдат вземани подходящи предпазни мерки.

Въз основа на съвременните данни за фармакодинамиката на лекарството, ампренавир трябва да се прилага в комбинация с най-малко два други антиретровирусни продукти. При прилагането на ампренавир като монотерапия бързо се появяват резистентни вируси (вж. точка 5.1). Agenerase капсули трябва обикновено да се прилага в комбинация с ритонавир в ниски дози и в комбинация с други антиретровирусни лекарства (вж. точка 4.2).

Чернодробно заболяване:

Безопасността и ефикасността на ампренавир не е установена при пациенти с изразени съпътстващи чернодробни нарушения. Agenerase капсули в комбинация с ритонавир е противопоказана при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Пациентите с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия са с повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случаите, когато успоредно се прилага хепатит В или С антивирусна терапия, моля имайте предвид също съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти.

При пациенти с предшестваща чернодробна дисфункция, вкл. хроничен активен хепатит, честотата на чернодробните функционални нарушения по време на комбинираната антиретровирусна терапия е повишена и трябва да бъдат проследявани съгласно стандартната практика. Ако са налице доказателства за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

Лекарствени взаимодействия

Едновременната употреба на Agenerase с ритонавир и флутиказон или други глюкокортикостероиди, които се метаболизират от CYP3A4 не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението надвишава риска от системни кортикостероидни ефекти, вкл. синдром на Cushing и надбъбречна супресия (вж. точка 4.5).

Метаболизмът на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата ловастатин и симвастатин е силно зависим от CYP3A4, ето защо едновременната употреба на Agenerase със симвастатин или ловастатин не се препоръчва, поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Внимание също трябва да се обръща ако Agenerase се приема едновременно с аторвастатин, който се метаболизира в по-малка степен от CYP3A4. В този случай, може да се обсъди намаляване на дозата на аторвастатин. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазен инхибитор се препоръчва употреба на правастатин или флувастатин (вж. точка 4.5).

Необходимо е проследяване на концентрацията при едновременното приложение на Agenerase с някои лекарства, които могат да причинят сериозни или животозастрашаващи реакции. Такива продукти са карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, трицикличните антидепресанти и

варфарин (да се наблюдава международното стандартизирано съотношение (International Normalized Ratio)). Така ще се сведе до минимум рискът от възникване на потенциални проблеми, свързани с безопасността при едновременна употреба.

Не се препоръчва едновременната употреба на Agenerase с халофантрин или системно приложен лидокаин (вж. точка 4.5).

Антиконвулсантите (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) трябва да се прилагат с внимание. При пациенти, приемащи едновременно тези лекарства е възможно Agenerase да е с по-малка ефикасност поради намалените плазмени концентрации на ампренавир (вж. точка 4.5).

Препоръчва се проследяване на терапевтичните концентрации на лекарствените продукти, потискащи имунната система (циклоспорин, такролимус, рапамицин), когато тези лекарства се прилагат едновременно с Agenerase (вж. точка 4.5).

При едновременна употреба на Agenerase с PDE5 инхибитори (напр. силденафил и варденафил) се изисква особено внимание (вж. точка 4.5).

При едновременна употреба на Agenerase с делавирдин (вж. точка 4.5) се изисква особено внимание.

Препоръчително е намаляване на дозата на рифабутин с най-малко 50 % при приложението му с Agenerase. Може да е необходимо и допълнително намаляване на дозата при комбиниране на лечението с ритонавир (вж. точка 4.5).

Ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде променена, но няма достатъчно информация, за да може да се предвиди характера на взаимодействията с ампренавир. Затова при жени във фертилна възраст се препоръчват алтернативни методи за контрацепция (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на ампренавир и метадон води до намаляване концентрациите на метадон. Затова при едновременно приложение на ампренавир и метадон, пациентите трябва да бъдат проследявани за поява на опиатен абстинентен синдром, особено ако приемат и ритонавир в ниски дози. Понастоящем не могат да бъдат направени препоръки относно намаляване дозата на ампренавир, в случаите в които ампренавир се прилага едновременно с метадон.

Agenerase капсули съдържа витамин Е (36 IU/50 mg капсули), затова не се препоръчва допълнителен прием на витамин Е.

Agenerase капсули съдържат и сорбитол (E420). Пациентите с рядко срещаната наследствена фруктозна непоносимост не трябва да приемат лекарството.

Поради потенциалния риск от токсичност от високото съдържание на пропиленгликол в пероралния разтвор Agenerase, тази лекарствена форма е противопоказана при деца под 4-годишна възраст и трябва да се употребява внимателно при някои други групи пациенти. За пълна информация относно предписването трябва да се чете Кратката характеристика на продукта Agenerase перорален разтвор.

Обриви/Кожни реакции

При повечето пациенти с лека или умерена форма на обрив може да се продължи прилагането на Agenerase. Приемането на подходящи антихистаминови продукти (напр. цетиризин дихидрохлорид) може да редуцира сърбежа и да ускори изчезването на обрива. Ако обривът е придружен от системни или алергични симптоми или засягане на лигавиците, приемането на Agenerase трябва да се преустанови завинаги (вж. точка 4.8).

Хипергликемия

При пациенти, приемащи антиретровирусни лекарства, включително протеазни инхибитори, са съобщавани развитие на диабет, хипергликемия или влошаване на вече проявен захарен диабет. При някои пациенти хипергликемията е била тежка и в някои случаи е довела до кетоацидоза. Много от пациентите са имали съпътстващи състояния, при някои от които се е наложила терапия с лекарства, които са свързани с развитие на захарен диабет и хипергликемия. Преди да се започне лечение с Agenerase и на периодични интервали по време на лечението, трябва да се правят изследвания на нивото на глюкозата в кръвта.

Липодистрофия

Установено е, че комбинираната антиретровирусна терапия е свързана с преразпределение на телесната мастна тъкан (липодистрофия) при HIV пациенти. Не са изяснени дългосрочните последици от това явление. Механизмът не е установен напълно. Предполага се връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори (PIs), и липоатрофията и нуклеозидните аналози, инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs). Повишеният риск от липодистрофия се свързва с индивидуални фактори като напреднала възраст и с фактори, свързани с лекарствата, като по-голяма продължителност на антиретровирусната терапия и свързани метаболитни нарушения. Клиничният преглед трябва да включва оценка на физически белези за преразпределение на мастната тъкан.

Повишаване на липидите

Лечението с ампренавир води до повишаване на концентрацията на триглицеридите и холестерола. Преди да се започне лечение с Agenerase и на периодични интервали по време на лечението, трябва да се правят изследвания на стойностите на триглицеридите и холестерола, вж. точка 4.8.

Липидните нарушения трябва да бъдат овладявани по клинично приетите начини.

Пациенти с хемофилия

Има данни за засилено кървене, включващо спонтанни кожни хематоми и хемартрози, при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои от пациентите е даван допълнително фактор VIII. При повече от половината регистрирани случаи лечението с протеазни инхибитори е продължило или е било възобновено, ако е било прекъснато. Въпреки че механизмът на действие все още не е изяснен, счита се, че може да има причинна връзка между засиленото кървене и приема на продукта. Затова пациентите хемофилици трябва да бъдат уведомени за възможността от засилено кървене.

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени и да доведе до сериозно клинично състояние или до влошаване на симптоматиката. Тези реакции са наблюдавани обикновено в рамките на първите няколко седмици или месеци след началото на CART. Такива примери са цитомегаловирусният ретинит, генерализираната и/или огнищната микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо.

Остеонекроза:

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV

заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проведени са проучвания за взаимодействията на ампренавир, приложен като протеазен инхибитор за монотерапия. Когато ампренавир се приема едновременно с ритонавир, профилът на метаболитни лекарствени взаимодействия на ритонавир може да доминира, тъй като ритонавир е по-мощен CYP3A4 инхибитор. Ритонавир също инхибира CYP2D6 и индуцира CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 и глюкоронозилтрансферазата. Преди началото на терапия с Aгенегазе и ритонавир трябва да се има предвид и пълната лекарствена информация на ритонавир.

Ампренавир и ритонавир се метаболизират главно в черния дроб чрез ензима CYP3A4. Затова лекарства, които имат същия път на метаболизъм или променят активността на CYP3A4, могат да изменят фармакокинетиката на ампренавир. От своя страна ампренавир и ритонавир могат също да променят фармакокинетиката на други лекарства със същия път на метаболизиране.

Противопоказани комбинации (вж. точка 4.3)

CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс

Aгенегазе не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти с тясна терапевтична ширина, съдържащи активни вещества-субстрати на цитохром P450 3A4 (CYP3A4).

Едновременната употреба може да доведе до конкурентно инхибиране на метаболизма на тези активни вещества и по този начин до повишаване на плазмените им нива и до сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции като сърдечна аритмия (напр. амиодарон, астемизол, бепридил, цизаприд, пимозид, квинидин, терфенадин) или периферен вазоспазъм или исхемия (напр. ерготамин, дихидроерготамин).

CYP2D6 субстрати с тесен терапевтичен индекс

Aгенегазе с ритонавир не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, съдържащи активни вещества-силно зависими от CYP2D6 метаболизма и при които повишаване на плазмените им нива води до сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции. Тези активни вещества включват флекаинид и пропafenон.

Рифампицин

Рифампицин е мощен CYP3A4 индуктор. Установено е, че води до намаляване на AUC на ампренавир с 82%, което може да доведе до вирусологичен неуспех и развитие на резистентност. При опитите да се преодолее намалената експозиция чрез увеличаване на дозата на другите протеазни инхибитори с ритонавир, е наблюдавана висока честота на реакциите от страна на черния дроб. Комбинирането на рифампицин с Aгенегазе, който се прилага едновременно с ниска доза ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.3).

Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Серумните нива на ампренавир могат да се понижат при едновременно приложение на растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Това действие се дължи на индуциране от жълтия кантарион на ензимите, метаболизиращи лекарството. Поради тази причина Aгенегазе не трябва да се комбинира с растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион. Ако пациентът вече приема растителни продукти, съдържащи жълт кантарион, трябва да се проверят нивата на ампренавир и по възможност вирусните нива, и да се спре приемът на растителните продукти. Нивата на ампренавир може да нараснат при спирането на лекарството, съдържащо жълт кантарион. Това може да наложи промяна в дозата на ампренавир. Индуциращият ефект може да персистира за най-малко 2 седмици след прекратяване на лечението с продукта, съдържащ жълт кантарион.

- Други комбинации

Да се вземе под внимание, че данните за посочените по-долу взаимодействия са получени при възрастни.

Антиретровирусни лекарства

- **Протеазни инхибитори (PIs):**

Индинавир: AUC, C_{\min} и C_{\max} на индинавир намаляват съответно с 38%, 27% и 22% при едновременен прием с ампренавир. Клиничната значимост на тези изменения не е установена. AUC, C_{\min} и C_{\max} на ампренавир се увеличават съответно с 33%, 25% и 18%. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от двата продукта, когато индинавир се прилага в комбинация с ампренавир.

Саквинавир: AUC и C_{\min} на саквинавир намаляват съответно с 19% и 48%, а C_{\max} се повишава с 21% при едновременен прием с ампренавир. Клиничната значимост на тези изменения не е установена. AUC, C_{\min} и C_{\max} на ампренавир намаляват съответно с 32%, 14% и 37%. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от двата продукта, когато саквинавир се прилага в комбинация с ампренавир.

Нелфинавир: AUC, C_{\min} и C_{\max} на нелфинавир се увеличават съответно с 15%, 14% и 12% при едновременен прием с ампренавир. C_{\max} на ампренавир намалява с 14%, докато AUC и C_{\min} се увеличават съответно с 9% и 189%. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от двата продукта, когато нелфинавир се прилага в комбинация с ампренавир (вж. също така ефавиренц по-долу).

Ритонавир: AUC и C_{\min} на ампренавир се увеличават съответно с 64 % и 508 %, а C_{\max} намалява с 30 % когато ритонавир (100 mg два пъти дневно) се приема едновременно с ампренавир (600 mg два пъти дневно), в сравнение със стойностите, получени след прием на ампренавир (1 200 mg два пъти дневно). В клинични изпитвания с приложение на ампренавир в доза 600 mg два пъти дневно и ритонавир в доза 100 mg два пъти дневно са потвърдени ефикасността и безопасността на този режим.

Лопинавир/ритонавир (Kaletra): В отворено фармакокинетично проучване, независимо от храненето, AUC, C_{\min} и C_{\max} на лопинавир намаляват съответно с 38 %, 28 % и 52 % когато ампренавир (750 mg два пъти дневно) е приеман в комбинация с Kaletra (400 mg лопинавир + 100 mg ритонавир два пъти дневно). В същото проучване AUC, C_{\min} и C_{\max} на ампренавир се повишават съответно със 72 %, 12 % и 483 %, в сравнение със стойностите след прием на стандартните дози ампренавир (1 200 mg два пъти дневно).

Плазмените C_{\min} стойности на ампренавир, достигнати при прием на комбинацията от ампренавир (600 mg два пъти дневно) и Kaletra (400 mg лопинавир + 100 mg ритонавир два пъти дневно) са по-ниски с приблизително 40-50 % в сравнение със стойностите, достигнати при прием на ампренавир (600 mg два пъти дневно) и ритонавир (100 mg два пъти дневно). Добавянето на ритонавир към режима ампренавир и Kaletra повишава стойностите на C_{\min} на лопинавир, но не и тези на ампренавир. Не могат да бъдат направени препоръки за дозирането на ампренавир и Kaletra при едновременното им приложение, но е необходимо внимателно проследяване, тъй като безопасността и ефикасността на тази комбинация не са установени.

- **Нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs):**

Зидовудин: AUC и C_{\max} на зидовудин се увеличават съответно с 31% и 40% при едновременен прием с ампренавир. AUC и C_{\max} на ампренавир остават непроменени. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от двата продукта, когато зидовудин се прилага в комбинация с ампренавир.

Ламивудин: AUC и C_{max} на ламивудин и ампренавир остават непроменени при едновременен прием на двата лекарствени продукта. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от двата продукта, когато ламивудин се прилага в комбинация с ампренавир.

Абакавир: AUC, C_{min} и C_{max} на абакавир остават непроменени при едновременен прием с ампренавир. AUC, C_{min} и C_{max} на ампренавир се увеличават съответно със 29%, 27% и 47%. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от двата продукта, когато абакавир се прилага в комбинация с ампренавир.

Диданозин: Не са провеждани фармакокинетични проучвания с ампренавир в комбинация с диданозин; все пак, поради наличието на антиациден компонент се препоръчва прилагането на диданозин и Aгенегазе с интервал от най-малко един час (вж. по-долу Антиацидни продукти).

- ***Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs):***

Ефавиренц: Има наблюдения, че при възрастни ефавиренц намалява C_{max} , AUC и $C_{min,ss}$ на ампренавир с приблизително 40%. Когато ампренавир се приема с ритонавир, ефектът на ефавиренц се компенсира от бустерния фармакокинетичен ефект на ритонавир. По тази причина ако ефавиренц се приема в комбинация с ампренавир (600 mg два пъти дневно) и ритонавир (100 mg два пъти дневно) не се налага промяна в дозировката.

Не се налага промяна в дозировката на който и да е от продуктите и в случаите когато ефавиренц се приема в комбинация с ампренавир и нелфинавир.

Не се препоръчва лечение с ефавиренц в комбинация с ампренавир и саквинавир, тъй като би се намалила експозицията на двата протеазни инхибитора.

Не може да се препоръча дозировка за едновременното приложение на ампренавир в комбинация с друг протеазен инхибитор и ефавиренц при деца. Подобни комбинации трябва да се избягват при пациенти с чернодробно увреждане.

Невирапин: Въз основа на действието му върху други протеазни инхибитори и ограничените налични данни се предполага, че невирапин може да понижи серумните концентрации на ампренавир.

Делавирдин: При едновременен прием с ампренавир AUC, C_{max} и C_{min} на делавирдин намаляват съответно с 61%, 47% и 88%. AUC, C_{max} и C_{min} на ампренавир се увеличават съответно със 130%, 40% и 125%.

Не може да се препоръча дозировка за едновременното приложение на ампренавир и делавирдин. Необходимо е внимание при едновременното приложение на тези лекарствени продукти, тъй като делавирдин може да е по-малко ефикасен поради намалени и потенциално субтерапевтични плазмени концентрации.

Не могат да бъдат направени препоръки за дозирането при едновременното приложение на ампренавир и ритонавир ниски дози с делавирдин. При едновременното приложение на тези лекарства се препоръчва внимателно клинично и вирусологично проследяване, тъй като е трудно да се предвиди ефектът на комбинацията от ампренавир и ритонавир върху делавирдин.

Антибиотици/антимикотици:

Рифабутин: Едновременният прием на ампренавир с рифабутин е довел до 193 % увеличение на AUC на рифабутин и увеличение на свързаните с рифабутин нежелани лекарствени реакции. Увеличените плазмени концентрации на рифабутин вероятно са резултат от инхибирането от страна на ампренавир на медирания от CYP3A4 метаболизъм на рифабутин. Въпреки че не е налице клинична информация, когато от клинична гледна точка е необходимо едновременното приложение на рифабутин и Aгенегазе, препоръчаната дозировка на рифабутин трябва да се

намали най-малко наполовина. При едновременен прием на ритонавир концентрацията на рифабутин може да се увеличи повече.

Кларитромицин: AUC и C_{\min} на кларитромицин остават непроменени, а C_{\max} намалява с 10% при едновременен прием с ампренавир. AUC, C_{\min} и C_{\max} на ампренавир се увеличават съответно с 18%, 39% и 15%. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от продуктите при едновременно приложение на кларитромицин и ампренавир. При едновременен прием на ритонавир концентрацията на кларитромицин може да се увеличи.

Еритромицин: Не са провеждани фармакокинетични проучвания на Agenerase в комбинация с еритромицин; все пак съществува възможността плазмените концентрации и на двата медикамента да се повишат при едновременен прием.

Кетоконазол/ Итраконазол: AUC и C_{\max} на кетоконазол се увеличават съответно с 44% и 19% при едновременен прием с ампренавир самостоятелно. AUC на ампренавир се увеличава с 31%, а C_{\max} намалява с 16%. Очаква се концентрациите на итраконазол да се увеличават по същия начин както на кетоконазол. Не е необходимо адаптиране на дозата на който и да е от продуктите при приложение на кетоконазол или итраконазол в комбинация с ампренавир. Едновременното прилагане на 700 mg фозампренавир с ритонавир 100 mg два пъти дневно и кетоконазол 200 mg веднъж дневно е повишило C_{\max} на кетоконазола в плазмата с 25% и AUC (0- τ) до стойности 2,69 пъти спрямо тези, установени при прилагане на кетоконазол 200 mg веднъж дневно без едновременно приложение на фозампренавир с ритонавир. C_{\max} , AUC и C_{\min} на ампренавир не са се променили. Не се препоръчва едновременното приложение на високи дози (> 200 mg/ден) кетоконазол или итраконазол с Agenerase с ритонавир.

Други възможни взаимодействия:

Изброените по-долу лекарства, включително упоменатите субстрати, индуктори или инхибитори на CYP3A4, приложени едновременно с Agenerase могат да доведат до взаимодействия. Клиничната значимост на подобни възможни лекарствени взаимодействия не е изследвана и не е известна. Затова пациентите трябва да бъдат наблюдавани за токсични реакции, причинени от комбинирането на Agenerase с подобни лекарства.

Антиацидни лекарства: На основата на информацията за други протеазни инхибитори се препоръчва да не се приемат антиацидни средства едновременно с Agenerase, тъй като това може да доведе до влошаване на резорбцията. Препоръчва се приемът на антиацидни лекарства и Agenerase да бъде отделен с интервал от най-малко един час.

Антиконвулсантни активни вещества

Едновременното приложение на ампренавир и антиконвулсантни активни вещества, известни като ензимни индуктори (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) може да доведе до понижаване на плазмените концентрации на ампренавир. Тези комбинации трябва да се прилагат внимателно, като се препоръчва проследяване на терапевтичната концентрация (вж. точка 4.4).

Калциеви антагонисти: Серумните концентрации на амлодипин, дилтиазем, фелодипин, израдипин, никардипин, нифедипин, нимодипин, низолдипин и верапамил могат да се повишат от ампренавир. Поради това тяхната активност и токсичност може да се повишат.

Лекарства за лечение на еректилна дисфункция: Въз основа на информацията за други протеазни инхибитори трябва да се подхожда внимателно при предписването на PDE5 инхибитори (силденафил и варденафил) на пациенти, приемащи Agenerase. Едновременното приложение с Agenerase може значително да повиши плазмените концентрации на PDE5 инхибиторите и свързаните с тях нежелани събития, вкл. хипотония, нарушения на зрението и приапизъм (вж. точка 4.4).

Флутиказон пропионат (взаимодействие с ритонавир): в клинично изпитване, при което ритонавир 100 mg капсули два пъти дневно е прилаган едновременно с 50 µg флутиказон пропионат интраназално (4 пъти дневно) за 7 дни при здрави индивиди, плазмените нива на флутиказон пропионат са се повишили значително, докато същинските нива на кортизола са се понижали с приблизително 86 % (при 90 % интервал на доверителност 82-89 %). По-голям ефект може да се очаква при инхалиране на флутиказон пропионат. При пациенти, приемащи ритонавир и флутиказон пропионат инхалаторно или интраназално, има съобщения за поява на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Къшинг и подтискане на надбъбречните жлези. Това може да се наблюдава и при други кортикостероиди, които се метаболизират по пътя на P450 3A, напр. будезонид. Следователно, едновременното прилагане на Agenerase с ритонавир и тези глюкокортикоиди не се препоръчва, освен ако възможните ползи от лечението надвишават риска от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Трябва да се обмисли промяна на дозата на глюкокортикоидите със строго проследяване на местните и системни ефекти или преминаване към друг кортикостероид, които не е субстрат на CYP3A4 (напр. беклометазон). Освен това, при прекъсване приема на глюкокортикоиди може да се наложи прогресивно намаляване на дозата за по-продължителен период от време. Все още не са известни ефектите на системна експозиция на високи дози флутиказон върху плазмените нива на ритонавир.

HMG-CoA редуктазни инхибитори: Очаква се HMG-CoA редуктазните инхибитори, чийто метаболизъм силно зависи от CYP3A4, като ловастатин и симвастатин, да имат подчертано повишени плазмени концентрации, когато се прилагат едновременно с Agenerase. Тъй като повишени концентрации HMG-CoA редуктазни инхибитори могат да причинят миопатия, включително рабдомиолиза, комбинацията на тези лекарствени продукти с Agenerase не се препоръчва. Метаболизмът на аторвастатин е по-малко зависим от CYP3A4. Когато се прилага с Agenerase се препоръчва прилагане на най-ниската възможна доза аторвастатин. Метаболизмът на правастатин и флувастатин не е зависим от CYP3A4 и взаимодействия с протеазни инхибитори не се очакват. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазен инхибитор се препоръчват правастатин и флувастатин.

Имуносупресори: препоръчва се често проследяване на терапевтичните концентрации на имуносупресорите до стабилизиране на нивата, тъй като плазмените концентрации на циклоспорин, рапамицин и такролимус могат да се повишат при едновременното им прилагане с ампренавир (вж. точка 4.4).

Мидазолам: мидазолам се метаболизира екстензивно от CYP3A4. Едновременното приложение с Agenerase с или без ритонавир може да доведе до голямо увеличение в концентрацията на този бензодиазепин. Не е извършвано проучване на лекарствените взаимодействия при едновременно приложение на Agenerase с бензодиазепини. Въз основа на данните за други CYP3A4 инхибитори, се очаква плазмената концентрация на мидазолам да е значително по-висока, когато мидазолам се прилага перорално. Затова Agenerase не трябва да се прилага едновременно с перорално приложен мидазолам (вж. точка 4.3), а при едновременното приложение на Agenerase с парентерално приложен мидазолам се изисква повишено внимание. Данните от едновременна употреба на парентерално приложен мидазолам с други протеазни инхибитори предполагат възможно 3-4кратно увеличаване на плазмените нива на мидазолам. Ако Agenerase с или без ритонавир се прилага едновременно с парентерално приложен мидазолам, това трябва да се направи в интензивно или подобно отделение, където може да се осигури непрекъснато клинично наблюдение и подходящо медицинско лечение в случай на подтискане на дишането и/или удължаване на седирането. Трябва да се обмисли корекция на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от еднократна доза мидазолам.

Метадон и опиатни производни: едновременното приложение на метадон и ампренавир води до намаляване на C_{max} и AUC на активния метадонов енантиомер (R-enantiomer) съответно с 25 % и 13 %, докато C_{max} , AUC и C_{min} на неактивния метадонов енантиомер (S-enantiomer) намаляват съответно с 48 %, 40 % и 23 %. При едновременно приложение на метадон и ампренавир пациентите трябва да бъдат проследявани за развитие на опиатен абстинентен синдром, особено ако се прилага и ритонавир в ниски дози.

При сравнение с контролна група е установено, че едновременното приложение на метадон и ампренавир води до намаляване на AUC, C_{max} и C_{min} на серумния ампренавир съответно с 30 %, 27 % и 25 %. Понастоящем не могат да бъдат направени препоръки относно намаляване дозата на ампренавир при едновременен прием на ампренавир и метадон поради ниската надеждност на резултатите, събирани при несъответстваща контролна група.

Перорални антикоагуланти: препоръчва се засилено проследяване на международното стандартизирано съотношение в случай на прилагане на Agenerase с варфарин или други перорални антикоагуланти поради възможното намаляване или повишаване на антиротботичния им ефект (вж. точка 4.4).

Стероиди: Естрогените и прогестогените може да взаимодействат с ампренавир, но наличната към момента информация не е достатъчна да се определи естеството на взаимодействието. Едновременното приложение на 0,035 mg етинил естрадиол и 1,0 mg норетиндрон води до намаляване на AUC и C_{min} на ампренавир съответно с 22 % и 20 %. C_{max} остава непроменена. C_{min} на етинил естрадиол се е повишила с 32 %, а AUC и C_{min} на норетиндрон са се повишили съответно с 18 % и 45 %. На жените във фертилна възраст се препоръчва изпозването на алтернативни методи за контрацепция. При едновременен прием на ритонавир ефектът върху концентрациите на хормоналните контрацептиви не може да се предвиди и се препоръчват алтернативни методи на контрацепция.

Трициклични антидепресанти: препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и на нежеланите лекарствени реакции на трицикличните антидепресанти когато те (например дезипрамин и нортриптилин) се прилагат едновременно с Agenerase (вж. точка 4.4).

Пароксетин: плазмените концентрации на пароксетин могат да се понижат значимо при едновременно прилагане с ампренавир и ритонавир. Механизмът на това взаимодействие остава неизяснен. Въз основа на историческо сравнение, фармакокинетичните параметри на ампренавир не се променят от пароксетин. Следователно, ако пароксетин се прилага едновременно с Agenerase и ритонавир, препоръчваният подход е титриране на дозата на пароксетин, въз основа на клиничната оценка на повлияването от антидепресанта. Освен това, пациентите, които са на постоянна доза пароксетин, и започват лечение с Agenerase и ритонавир, трябва да се проследяват по отношение на повлияването от антидепресанта.

Други вещества: Плазмените концентрации на други вещества също могат да бъдат повишени от ампренавир. Такива вещества са клозапин, циметидин, дапсон и лоратадин. Някои вещества могат да имат сериозни нежелани реакции при приемането им с Agenerase (напр. лидокаин, приложен системно, и халофантрин). Не се препоръчва едновременната им употреба (вж. точка 4.4).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: Няма достатъчно данни за употребата на ампренавир при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Този лекарствен продукт трябва да се използва по време на бременност само ако след внимателна преценка възможните ползи надвишават потенциалния риск за плода.

Кърмене: Сродни на ампренавир вещества са открити в млякото на плъхове, но не е известно дали ампренавир се екскретира в човешкото мляко. При изследване за репродуктивност на бременни плъхове приложените дози през периода от имплантация до лактация са довели до намалено наддаване на тегло в поколението по време на кърменето. Системната експозиция на плъховете майки при това наблюдение е била сходна с тази за човека, след приложение на препоръчаната доза. По-нататъшното развитие на тези поколения, включително фертилността и репродуктивните възможности, не е било повлияно от прилагането на ампренавир при майките.

Поради това на майки, лекувани с Agenerase, се препоръчва да не кърмят. Освен това се препоръчва инфектирани с HIV жени да не кърмят, за да предпазят поколението от инфектиране с HIV.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на Agenerase в комбинация с други антиретровирусни лекарства при възрастни и деца над 4-годишна възраст е проучена в контролирани клинични изпитвания. Нежеланите реакции, за които се приема, че са свързани с лечението с Agenerase, са гастроинтестинални прояви, обриви и орална/периорална парестезия. Повечето нежелани ефекти, свързани с терапията, са били слабо до средно проявени по тежест, с ранно начало и рядко са водели до ограничения в лечението. За повечето от тези реакции не е ясно дали са свързани с приложението на Agenerase, със съпътстващото лечение, използвано при HIV заболяването, или с протичането на самата болест.

Проявият профил на безопасност при деца е подобен на този при възрастни.

Нежеланите реакции са изброени по-долу в съответствие с MedDRA класификацията и абсолютна честота. Използват се следните категории в зависимост от честотата:

Много чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100$ и $<1/10$
Нечести	$\geq 1/1\ 000$ и $<1/100$
Редки	$\geq 1/10\ 000$ и $<1/1\ 000$

Категориите по честота за посочените по-долу нежелани реакции са базирани на данните от клинични изпитвания и на постмаркетингови данни.

Данните за повечето от нежеланите реакции по-долу са от две клинични изпитвания (PROAB3001, PROAB3006) при пациенти, нелекувани досега с протеазни инхибитори и приемачи Agenerase 1200 mg два пъти дневно. Включени са реакциите (степен 2-4), съобщени от изследователите в проучването като свързани с изпитваното лечение, и наблюдавани при $> 1\%$ от пациентите, както и спешните за лечение лабораторни патологични реакции степен 3-4. Трябва да се отбележи, че основните нива в сравнителните групи не са взети под внимание.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести:	Хиперхолестеролемия
Чести:	Повишени триглицериди, повишена амилаза, патологично преразпределение на мастната тъкан, анорексия
Нечести:	Хипергликемия

Повишените триглицериди, повишената амилаза и хипергликемията (степен 3-4) са съобщавани главно при пациенти с патологични изходни стойности.

Повишенията на нивата на холестерола са с интензитет 3-4 степен.

Комбинираната антиретровирусна терапия е свързана с преразпределение на телесната мастна тъкан (липодистрофия) при пациенти с HIV-инфекция, включително загуба на периферната и лицевата подкожна мастна тъкан, повишаване на абдоминалната и висцералната мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и натрупване на мастна тъкан дорзоцервикално (бизонска гърбица).

Симптомите на патологично преразпределение на мастната тъкан не са наблюдавани често в проучването PROAB3001 с ампренавир. Съобщен е само един случай (бизонска гърбица) при 113 лица (< 1 %), които преди това не са били лекувани с антиретровирусни средства, лекувани с ампренавир в комбинация с ламивудин/зидовудин за период от време със средна продължителност 36 седмици. В проучването PROAB3006 са съобщени седем случая (3 %) при 245 лица, лекувани с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза в миналото, на терапия с ампренавир, и при 27 (11 %) от 241 индивида, лекувани с индинавир в комбинация с няколко нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза за период от време със средна продължителност 56 седмици ($p < 0,001$).

Комбинираното антиретровирусно лечение е свързано с метаболитни патологични състояния като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хипрлактатемия (вж. точка 4.4).

Психични нарушения

Чести: Нарушения на настроението, депресивни нарушения

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

Чести: Орални/периорални парестезии, тремор, разстройства на съня

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: Диария, гадене, флатуленции, повръщане

Чести: Коремна болка, коремен дискомфорт, диспептични симптоми, диарични изпражнения

Хепато-билиарни нарушения

Чести: Повишени трансминази

Нечести: Хипербилирубинемия

Повишени трансминази и хипербилирубинемия (степен 3-4) са съобщавани главно при пациенти с патологични изходни стойности. Почти всички индивиди с нарушени чернодробни функционални тестове са били ко-инфектирани с вирусите на хепатит В или С.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: Обрив

Нечести: Ангиоедем

Редки: Синдром на Stevens Johnson

Обривите обикновено са били от леки до умерени, еритематозни или макуло-папулозни ерупции, с или без сърбеж, появяващи се през втората седмица от лечението и отминаващи спонтанно след две седмици без прекъсване на лечението с ампренавир. По-голям брой случаи с обрив са съобщени при пациенти, лекувани с ампренавир в комбинация с ефавиренц. При пациенти, лекувани с ампренавир са наблюдавани и тежки или живото-застрашаващи реакции (вж. точка 4.4).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Повишена СРК, миалгия, миозит и рядко рабдомиолиза са съобщавани при прием на протеазни инхибитори, особено в комбинация с нуклеозидни аналози.

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Умора

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имуен дефицит по време на започване на комбинираното антиретровирусно лечение, може да се наблюдават възпалителни реакции от асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

При пациенти, лекувани с протеазен инхибитор преди, приемането на Agenerase капсули 600 mg два пъти дневно с ниска доза ритонавир, 100 mg два пъти дневно, характерът и честотата на нежеланите реакции (степен 2-4) и лабораторните патологични състояния степен 3/4 са били подобни на наблюдаваните при самостоятелно приложение на Agenerase, с изключение на повишените нива на триглицеридите и СРК, които са били много чести при пациентите, приемащи Agenerase и ниска доза ритонавир.

4.9 Предозиране

Рядко се съобщават случаи на предозиране с Agenerase. При предозиране пациентът трябва да се наблюдава за възможни токсични прояви (вж. точка 4.8.). Ако е необходимо, се прилага стандартно поддържащо лечение. Ампренавир се свързва във висока степен с плазмените протеини, затова използването на диализа за снижаване на плазмената му концентрация е без ефект.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: протеазен инхибитор, АТС код: J05A E05

Механизъм на действие

Ампренавир е конкурентен инхибитор на HIV-1 протеазата. Ампренавир се свързва с активното място на HIV-1 протеазата и по този начин предотвратява образуването на прекурсорите на вирусните полипротеини gag и gag-pol. В резултат на това се образуват незрели, неинфекциозни вирусни частици. *In vitro* антивирусната активност, която е наблюдавана при фозампренавир, се дължи на наличието на незначителното количество ампренавир.

In vitro антивирусна активност

In vitro антивирусната активност на ампренавир е оценявана срещу HIV-1 ПИВ както при остро, така и при хронично инфектирани лимфобластни клетъчни линии (MT-4, CEM-CCR5, H9) и при лимфоцити от периферната кръв. Инхибиторната концентрация от 50 % (IC50) на ампренавир варира от 0,012 до 0,08 µM при остро инфектираните клетки, а при хронично инфектираните е 0,41 µM (1 µM = 0,50 µg/ml). Не е определена връзката между *in vitro* анти-HIV-1 активността на ампренавир и инхибирането на репликацията на HIV-1 при хора.

Резистентност

In vitro

HIV-1 изолати с намалена чувствителност към ампренавир са селектирани по време на серийни пасажни експерименти *in vitro*. Намалената чувствителност към ампренавир е свързана с вирус, който е развил мутации I50V или I84V или V32I+I47V или I54M.

In vivo

а) Пациенти, които не са били лекувани с протеазен инхибитор (PI) или с ART (Забележка: Употребата на Agenerase не е одобрена при ART или PI-нелекувани пациенти).

В програмите за разработване на ампренавир/фозампренавир, с или без едновременно приложение на ритонавир, са оценени различни схеми на лечение. Анализът на пробите с вирусологичен неуспех при тези схеми определя четири основни пътя на резистентността: V32I+I47V, I50V, I54L/M и I84V. Наблюдаваните допълнителни мутации, които могат да допринесат за резистентността са: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V, и I93L.

Когато ART- нелекувани пациенти са лекувани с одобрените понастоящем дози на фозампренавир/ритонавир, както и при други PI схеми, подсилени с ритонавир, описаните мутации са наблюдавани рядко. При ESS100732 16 пациента от 434 ART-нелекувани пациенти, получавали 700 mg фозампренавир/100 mg ритонавир два пъти дневно, са развили вирусологичен неуспех до 48-ма седмица с 14 генотипизирани изолата. Три от 14-те изолата са били с мутации за протеазна резистентност. Една мутация за резистентност е наблюдавана във всеки от 3-те изолата: съответно K20K/R, I54I/L и I93I/L.

Генотипният анализ на изолатите от 13 от 14 педиатрични пациенти с вирусологичен неуспех измежду 59 PI-нелекувани участващи, показва характеристики на резистентността, подобни на наблюдаваните при възрастни.

б) Пациенти, които са били лекувани с протеазен инхибитор

Ампренавир

При проучването PRO30017 при пациенти, които вече са били лекувани с протеазен инхибитор (ампренавир 600 mg / ритонавир 100 mg два пъти дневно в под-изпитвания А и В съответно с 80 и 37 пациенти), са се появили следните мутации при пациентите с вирусологичен неуспех: 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 и I93L/M.

Фозампренавир

При проучвания при пациенти, които вече са били лекувани с протеазен инхибитор, APV30003 и неговото продължение APV30005 (фозампренавир 700 mg / ритонавир 100 mg два пъти дневно: n=107), са се появили следните мутации при пациентите, при които има вирусологичен неуспех през 96-те седмици: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V и L90M.

При педиатричните проучвания APV20003 и APV29005, 67 пациенти, които са приемали протеазен инхибитор преди, са лекувани с фозампренавир/ритонавир, и от 22 генотипизирани изолата с вирусологичен неуспех, при девет пациенти са установени протеазни мутации, появили се по време на лечението. Профилите на мутациите са подобни на описаните при възрастни, които са приемали протеазен инхибитор преди и са лекувани с фозампренавир/ритонавир.

Анализи, основани на тестовете за генотипна резистентност

За определяне на активността на ампренавир / ритонавир или фозампренавир / ритонавир при лица с резистентни на протеазни инхибитори изолати, може да се използват системи за генотипна интерпретация. Настоящият (Юли 2006) ANRS AC-11 алгоритъм за фозампренавир / ритонавир определя резистентността като наличност на мутациите V32I+I47A/V, или I50V, или най-малко четири мутации от: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V и L90M и се свързва с повишена фенотипна резистентност към фозампренавир с ритонавир, както и с намалена вероятност за вирусологичен отговор (резистентност). Заключениета по отношение на значението на определени мутации или мутационни модели могат да се променят при получаване на допълнителни данни и се препоръчва винаги за анализиране на резултатите от тестовете за резистентност да се консултират текущите системи за интерпретация.

Анализи, основани на тестовете за фенотипна резистентност

Клинично валидираните системи за фенотипно интерпретиране могат да бъдат използвани заедно с генотипните данни за оценка на активността на ампренавир / ритонавир или фозампренавир / ритонавир при пациенти с изолати, резистентни към протеазни инхибитори. Компаниите за диагностично тестване на резистентността са разработили клинични фенотипни гранични стойности (cut-offs) за FPV/RTV, които могат да бъдат използвани за интерпретиране на резултатите от тестването на резистентността.

Кръстосана резистентност

HIV-1 изолати с намалена чувствителност към ампренавир са подбрани по време на *in vitro* серийни пасажни експерименти. Намалената чувствителност към ампренавир е свързана с вирус, който е развил мутации I50V или I84V или V32I+I47V или I54M. Всеки от тези четири генетични модела, свързани с намалена чувствителност към ампренавир, води до развитие на известна кръстосана резистентност към ритонавир, но чувствителността към индинавир, нелфинавир и саквинавир се запазва. Понастоящем има данни за кръстосана резистентност между ампренавир и останалите протеазни инхибитори за всичките 4-ри пътища за резистентност на фозампренавир, самостоятелно или в комбинация с други мутации. Според данните, получени при двадесет и пет пациенти, които не са били подлагани на антиретровирусно лечение преди, неответили на лечение, включващо фозампренавир (един от които е с изходна резистентност към лопинавир и саквинавир и друг към типранавир), пътищата на резистентност, свързани с ампренавир, водят до ограничена кръстосана резистентност към атазанавир/ритонавир (три от 25 изолата), дарунавир/ритонавир (четири от 25 изолата), индинавир/ритонавир (един от 25 изолата), лопинавир/ритонавир (три от 24 изолата), саквинавир (три от 24 изолата) и типранавир/ритонавир (четири от 24 изолата). Обратно на това, ампренавир запазва активността си срещу някои изолати с резистентност към други протеазни инхибитори и тази активност зависи от броя и вида на мутации за протеазна резистентност, налични в изолатите.

Броят на ключовите резистентни към PI мутации забележимо се увеличава, колкото по-дълго продължава лечение с неуспешната комбинация, включваща протеазни инхибитори. Препоръчва се ранно преустановяване на неуспешното лечение, за да се ограничи кумулирането на множествени мутации, което може да бъде пагубно за последваща алтернативна терапия.

Малко вероятно е да се развие кръстосана резистентност между ампренавир и инхибиторите на обратната транскриптаза, защото прицелните места за действие на ензимите са различни.

Не се препоръчва самостоятелното приложение на Agenerase поради бързата поява на резистентни вируси.

Клиничен опит:

Подсилен Agenerase капсули при възрастни, които са били лекувани с протеазен инхибитор

Данните за ефикасност на Agenerase, в комбинация с ритонавир 100 mg два пъти дневно, се основават на проучване PRO30017, рандомизирано, отворено проучване, при което възрастни, които са били лекувани с протеазен инхибитор с вирусологичен неуспех (вирусен товар \geq 1000 копия/ml) са получили Agenerase (600 mg два пъти дневно) в комбинация с ритонавир (100 mg два пъти дневно) и нуклеозидни аналози (NRTI) или протеазен инхибитор (PI) в стандартен режим на грижа (SOC) главно подсилван с ниска доза ритонавир (RTV).

Сто шестдесет и три (163) пациенти с вирус, чувствителен на Agenerase, поне един друг PI и поне един NRTI, са включени в PRO30017 подпроучване А. Основният анализ оценява, че по отношение на средното време за промяна от изходното ниво (AAUCMB) на плазмения вирусен товар (HIV-1 РНК), отговорът е не по-слаб при APV/г групата в сравнение със SOC PI групата на седмица 16, като е използвана неинфериорна разлика (non-inferiority margin) от 0,4 log₁₀ копия/ml.

Резултати на 16-та седмица

	Ампренавир / ритонавир (n = 80)	SOC PI (n = 83): Индинавир / RTV (29%) Лопинавир / RTV (36%) Саквинавир / RTV (20%)	Разлика в лечението
<i>Изходни характеристики</i>			
Медиана на HIV-1 РНК (log ₁₀ копия/ml) (обхват)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Медиана на CD4 (клетки/ml) (обхват)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Брой на предходно приеманите протеазни инхибитори [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
\geq 3	35 (44)	29 (35)	
Медиана на броя на PI първичните мутации ¹	1,0 (обхват 0-2)	1,0 (обхват 0-2)	
Брой на предходно приеманите нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза [n (%)] \geq 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Резултати</i> ^a			
Средно плазмено HIV-1 РНК AAUCMB (log ₁₀ копия/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250; 0,335) ^c
Плазмена HIV-1 РНК под 400 копия/ml (%)	66	70	6 (-21, 9) ^c

^a Intent To Treat (Изложена) Популация: Обсервационен анализ

^b Средна стратифицирана разлика

^c 95% доверителен интервал

¹ Първичните мутации са както са определени от IAS USA по времето на първоначалния анализ, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Неподсилен Agenerase при деца с предшестващо интензивно лечение

Данните за ефикасност на неподсилен Agenerase се основават на две неконтролирани клинични проучвания, включващи 288 инфектирани с HIV деца на възраст между 2 и 18 години, 152 от които вече са лекувани с протеазен инхибитор. Проучванията оценяват Agenerase перорален разтвор и капсули при дози от 15 mg/kg три пъти дневно, 20 mg/kg три пъти дневно, 20 mg/kg два пъти дневно и 22,5 mg/kg два пъти дневно, въпреки че повечето са приемали 20 mg/kg два пъти дневно. Тези, които са най-малко на 13 години и тежат най-малко 50 kg са приемали 1 200 mg Agenerase два пъти дневно. Ритонавир в ниски дози не е прилаган едновременно и повечето от вече лекуваните с протеазни инхибитори лица са имали предшестваща експозиция на поне един (78%) или два (42%) от нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, едновременно приемани с Agenerase. На 48-ма седмица, приблизително 25% от включените са имали плазмена HIV-1 РНК < 10 000 копия/ml и 9% < 400 копия/ml с медиана на промяната от изходните CD4+и от 26 клетки/mm³ (n=74).

Въз основа на тези данни, трябва да бъде направена внимателна преценка на очакваната полза от неподсилен Agenerase при оптимизиране на терапията при деца, вече лекувани с протеазен инхибитор.

Няма данни за ефикасността на подсилен Agenerase при деца.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция: Ампренавир се резорбира бързо и добре след перорален прием. Абсолютната бионаличност не е установена поради липсата на приемлива интравенозна форма за приложение при човека. Около 90 % от перорално приложената доза маркиран с радиоизотоп ампренавир се открива в урината и фецеса, основно под формата на метаболити на ампренавир. След перорален прием средното време (t_{max}) за достигане на максималната серумна концентрация на ампренавир е между 1 и 2 часа за капсулите и 0,5 до 1 час за пероралния разтвор. Втори пик на концентрацията се наблюдава след 10 до 12 часа, което се дължи или на забавена резорбция, или на ентоерохенатален кръговрат.

При прилагане на терапевтични дози (1200 mg ампренавир два пъти на ден) средната максимална равновесна серумна концентрация ($C_{max,ss}$) за капсулите е 5,36 $\mu\text{g/ml}$ (0,92-9,81), а средната минимална равновесна серумна концентрация ($C_{min,ss}$) е 0,28 $\mu\text{g/ml}$ (0,12-0,51). Средната AUC с интервал на дозиране от 12 часа е 18,46 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (3,02-32,95). Капсулите от 50 mg и 150 mg са биоеквивалентни. Пероралният разтвор в еквивалентни дози е с по-малка бионаличност в сравнение с капсулите и AUC и C_{max} за разтвора са съответно приблизително 14 % и 19 % по-ниски (вж. точка 4.2).

AUC и C_{min} на ампренавир са се повишили съответно с 64 % и 508 %, а C_{max} е намаляло с 30 % при едновременно приложение на ритонавир (100 mg два пъти дневно) с ампренавир (600 mg два пъти дневно), в сравнение със стойностите, получени след прием на 1200 mg два пъти дневно ампренавир.

Въпреки че прилагането на ампренавир с храна води до намаление на AUC с 25%, концентрацията на ампренавир 12 часа след приемане на дозата (C_{12}) не се повлиява. Затова, въпреки че храната влияе отрицателно на степента и скоростта на резорбция, минималната равновесна концентрацията ($C_{min,ss}$) не се повлиява от приема на храна.

Разпределение: Реалният обем на разпределение е приблизително 430 литра (6 l/kg при прието за средно телесно тегло 70 kg), което предполага голям обем на разпределение със свободно навлизане на ампренавир в тъканите извън системното кръвообращение. Концентрацията на ампренавир в цереброспиналната течност е по-малко от 1% от плазмената концентрация.

В *in vitro* проучвания е установено, че свързването на ампренавир с протеините е около 90 %. Ампренавир се свързва предимно с алфа-1-киселинния гликопротеин (AAG), както и с албумина. По време на курс с антиретровирусни средства концентрациите на AAG спадат. Тази промяна намалява общата концентрация на активното вещество в плазмата, но количеството несвързан ампренавир, което е активна фракция, вероятно остава непроменено. Въпреки че абсолютните концентрации на свободното активно вещество остават постоянни, процентът на свободното активно вещество се колебае по време на интервала между приема на дозите, като общите равновесни концентрации на активното вещество варират от $C_{\max,ss}$ до $C_{\min,ss}$. Това довежда до колебание в реалния обем на разпределение на общото активно вещество, но обемът на разпределение на свободното активно вещество остава непроменен.

Клинично значими взаимодействия с изместване от мястото на свързване с лекарства, свързани с AAG, не са наблюдавани. Поради тази причина лекарствени взаимодействия с ампренавир, дължащи се на изместване от мястото на свързване, не се очакват.

Метаболизъм: Ампренавир се метаболизира главно в черния дроб и се екскретира непроменен с урината в по-малко от 3%. Основният път на метаболизъм е с участието на цитохром P450 (CYP3A4) оксидаза. Ампренавир е субстрат и инхибира ензима. Затова лекарства индуктори, инхибитори или субстрати на ензима трябва да се прилагат с внимание, когато са предписани едновременно с Agenerase (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

Елиминирани: Плазменният елиминационен полуживот на ампренавир е между 7,1 и 10,6 часа. Плазменният полуживот на ампренавир се повишава, когато Agenerase капсули се прилагат едновременно с ритонавир. При общи перорални дози от 1200 mg два пъти дневно няма значимо кумулиране на активното вещество. Главният път за елиминирани на ампренавир е чрез чернодробния метаболизъм, като по-малко от 3% се екскретира непроменен в урината. Количеството непроменен ампренавир и метаболитите му в урината е около 14 % от приложената доза и около 75 % във фекалиите.

Специални групи пациенти:

Деца: Фармакокинетичните данни на ампренавир при деца (от 4-годишна възраст нагоре) са подобни на тези за възрастни. Дозировките Agenerase капсули 20 mg/kg два пъти дневно и 15 mg/kg три пъти дневно водят до плазмени концентрации, сходни на тези при възрастни с доза 1 200 mg два пъти дневно. Бионаличността на ампренавир перорален разтвор е с 14% по-ниска от тази на капсулната форма; поради тази причина Agenerase капсули и Agenerase перорален разтвор не са взаимозаменяеми на база милиграм за милиграм.

Пациенти в напреднала възраст: Не е изследвана фармакокинетиката при пациенти над 65 годишна възраст.

Бъбречно увреждане: Пациенти с бъбречни заболявания не са били проучвани. Под 3% от терапевтичната доза ампренавир се екскретира непроменена в урината. Бъбречното увреждане би повлияло в минимална степен на елиминиранието на ампренавир и затова не е необходима промяна на дозата. Бъбречният клирънс на ритонавир също е незначителен, от което следва, че повлияването на елиминиранието на ампренавир и ритонавир от нарушената бъбречна функция трябва да е минимално.

Чернодробно увреждане: Фармакокинетиката на ампренавир се променя значително при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане. AUC нараства приблизително 3 пъти при пациенти с умерено и 4 пъти при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Клирънсът също намалява в съответствие с AUC. Затова при тези пациенти дозата трябва да се намали (вж. точка 4.2). Такъв режим на дозиране би осигурил плазмени нива на ампренавир, които съответстват на нивата, постигнати при здрави индивиди с доза 1 200 mg два пъти дневно без едновременно прилагане на ритонавир.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В дългосрочни изследвания за канцерогенност на ампренавир при мишки и плъхове са наблюдавани доброкачествени хепатоцелуларни аденоми при мъжки индивиди при нива еквивалентни на 2,0-кратна (мишки) или 3,8-кратна (плъхове) доза от 1 200 mg ампренавир два пъти дневно при хора. Изменени хепатоцелуларни огнища при мишки от мъжки пол са наблюдавани при дози поне 2,0 пъти терапевтичната концентрация при хора.

При всички групи мишки от мъжки пол, третирани с ампренавир е наблюдавана по-висока честота на хепатоцелуларен карцином. Все пак това увеличение не е статистически значимо различно от контролната група мишки от мъжки пол при съответните тестове. Не е изяснен механизмът на откритите хепатоцелуларни аденоми и карциноми в тези изследвания и не е установена значимост на наблюдаваните ефекти за хора. Все пак от малкото данни от клинични проучвания и употреба при хора се предполага, че това може да е от клинична значимост.

Ампренавир не е мутагенен и генотоксичен в набор от *in vivo* и *in vitro* изследвания за генотоксичност, включващи обратни бактериални мутации (Ames Тест), миши лимфом, микронуклеус тест при плъхове и хромозомни аберации в човешки периферни лимфоцити.

При токсикологични изследвания на зрели животни клинично значимите находки се отнасят основно до черния дроб и гастроинтестиналния тракт. Чернодробната токсичност се изразява в повишение на чернодробните ензими, теглото на черния дроб и микроскопските находки, включващи хепатоцелуларна некроза. Чернодробната токсичност може да се мониторира в клиниката чрез измерване на АлАТ, АсАТ и алкалната фосфатаза. При пациенти, лекувани с Agenerase в хода на клинични изпитвания, не се наблюдава значителна хепатотоксичност по време на прилагане или след прекъсване приема на Agenerase.

Ампренавир не повлиява фертилитета.

Проучвания при животни не установяват локална токсичност и сенсibiliзиращ ефект, но е установено слабо изразено дразнене на очите при зайци.

Изследванията за токсичност при млади животни, лекувани от четири дневна възраст, показват висока смъртност в контролната група и при групите, приемащи ампренавир. Тези резултати предполагат, че при млади животни липсват добре развити метаболитни пътища и те не могат адекватно да метаболизират и екскретират ампренавир или някои от критичните компоненти на лекарствената форма (като пропиленгликол, PEG400). Не може обаче да се изключи възможността за анафилактична реакция, свързана с PEG400. Безопасността и ефикасността на ампренавир при деца под 4-годишна възраст все още не са установени.

При бременни мишки, зайци и плъхове не се наблюдаваха сериозни въздействия върху развитието на ембриона и фетуса. При приемането на терапевтични дози при системна плазмена експозиция значително под (при зайци) и незначително над (при плъхове) очакваните експозиции при човека, обаче, бяха наблюдавани незначителни изменения като увеличение на тимуса и незначителни вариации в скелета, които показват забавяне на развитието. Установи се дозозависимо увеличаване на теглото на плацентата при зайците и плъховете, което може да показва въздействие върху функциите на плацентата. Поради тази причина се препоръчва жените във фертилна възраст, които приемат Agenerase, да прилагат надеждни противозачатъчни средства (например бариерни методи).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Обвивка на капсулата:

желатин,
глицерол,
d-сорбитол (E420) и разтвор на сорбитани,
титанов диоксид,
червено мастило.

Капсулно съдържимо:

d-алфа токоферил полиетилен гликол 1000 сукцинат (TPGS),
макрогол 400 (PEG 400),
пропилен гликол.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена.

6.5 Данни за опаковката

Бели пластмасови (HDPE) бутилки, съдържащи 480 капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/148/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 октомври 2000

Дата на последно подновяване: 17 ноември 2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Agenerase 150 mg меки капсули.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 150 mg ампренавир (*amprenavir*).

Помощни вещества:
d-сорбитол (E420)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Меки капсули.

Капсулите са продълговати, непрозрачни, светлокремави на цвят, с надпис 'GX CC2'.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Agenerase в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти е показан за лечение на възрастни и деца над 4 години, инфектирани с вируса на HIV-1, които са били лекувани с протеазен инхибитор. Нормално Agenerase капсули трябва да се прилага с ниска доза ритонавир, който засилва действието на ампренавир по фармакокинетични механизми (вж. точка 4.2. и 4.5). Изборът на ампренавир трябва да се основава на изследване на индивидуалната резистентност на вируса и досегашното лечение на пациента (вж. точка 5.1). Не е доказана ползата от лечение с Agenerase, подсилено с ритонавир, при пациенти, които не са лекувани досега с протеазни инхибитори (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на употреба

Терапията трябва да бъде назначена от лекар с опит в лечението на HIV инфекцията.

На всички пациенти трябва да се обърне внимание колко е важно стриктното съблюдаване на режима на лечение.

Agenerase е за перорално приложение и може да се приема с или без храна.

Agenerase се предлага и като разтвор за перорално приложение при деца и възрастни с невъзможност за поглъщане на капсулите. Бионаличността при приложение на пероралния разтвор на ампренавир е с 14 % по-ниска от тази на капсулите. Поради тази причина Agenerase капсули и Agenerase перорален разтвор не са взаимозаменяеми на база милиграм за милиграм (вж. точка 5.2).

Възрастни и подрастващи на и над 12 години (с телесна тегло над 50 kg):

Препоръчаната доза на Agenerase капсули е 600 mg два пъти дневно и ритонавир 100 mg два пъти дневно, в комбинация с други антиретровирусни лекарства.

Ако Agenerase капсули се прилагат без подсилващия ефект на ритонавир, трябва да се приемат по-високи дози Agenerase (1200 mg два пъти дневно).

Деца (от 4 до 12 години) и пациенти с телесна тегло под 50 kg:

Препоръчаната доза Agenerase капсули е 20 mg/kg телесна тегло 2 пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни лекарства, с максимална дневна доза 2400 mg (вж. точка 5.1).

Фармакокинетиката, ефикасността и безопасността на Agenerase в комбинация с ниски дози ритонавир или други протеазни инхибитори при деца не са проучвани. Поради тази причина прилагането на подобни комбинации при деца трябва да се избягва.

Деца под 4 години:

Поради липса на данни относно безопасността и ефикасността при деца под 4-годишна възраст не се препоръчва употребата на Agenerase при тях (вж. точка 5.2).

Пациенти в напреднала възраст:

Фармакокинетиката, ефикасността и безопасността на ампренавир не са изследвани при пациенти над 65-годишна възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане:

При пациенти с бъбречно увреждане не се налага промяна в прилаганата доза (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане:

Основният път на метаболизъм на ампренавир е през черния дроб. Agenerase капсули трябва да се използва с внимание при пациенти с чернодробно увреждане. При тези пациенти не е определена клиничната ефикасност и безопасност. За пациенти с чернодробно увреждане са налични фармакокинетични данни за приложение на Agenerase капсули без подсилващ ефект на ритонавир. На основание фармакокинетичните данни дозата на Agenerase капсули трябва да бъде намалена до 450 mg два пъти дневно при възрастни пациенти с умерено и до 300 mg два пъти дневно за пациенти с тежко чернодробно увреждане. Не могат да се направят препоръки за приложението на лекарството при деца с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Употребата на ампренавир в комбинация с ритонавир не е проучвана при пациенти с чернодробно увреждане. Не могат да бъдат направени препоръки относно дозирането при тази комбинация. Едновременното приложение трябва да е особено внимателно при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане едновременното приложение на тези лекарства е противопоказано (вж. точка 4.3).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Agenerase не трябва да се прилага съвместно с лекарствени продукти с тясна терапевтична ширина, които са субстрати на цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Едновременното им приложение може да доведе до конкурентно инхибиране на метаболизма на тези лекарства и да създаде възможност за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции като сърдечна аритмия (напр. амиодарон, бепридил, квинидин, терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид), подтискане на дишането и/или удължаване на седирането (напр. перорално прилаган триазолам и перорално прилаган мидазолам (за предупреждения по отношение на парентерално прилаган мидазолам вж. точка 4.5)) или периферен вазоспазъм или исхемия и исхемия на други тъкани, включително мозъчна или миокардна исхемия (напр. производните на ерготамин).

Agenerase в комбинация с ритонавир е противопоказана при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Комбинирането на рифампицин с Agenerase, който се прилага едновременно с ниска доза ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.5).

Agenerase в комбинация с ритонавир не трябва да се прилагат едновременно с лекарствени продукти с тясна терапевтична ширина, които са силно зависими от CYP2D6 метаболизма, напр. флекаинид и пропафенон (вж. точка 4.5).

Пациентите, приемащи ампренавир, не трябва да употребяват продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), тъй като при едновременното им приложение се очаква понижаване на плазмените концентрации и намалени клинични ефекти на ампренавир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че Agenerase или другите прилагани в момента антиретровирусни лекарства не лекуват HIV инфекцията и че е възможно развитието на опортюнистични инфекции и други усложнения от HIV инфекцията. Не е доказано, че съвременното антиретровирусно лечение, включващо Agenerase, предотвратява риска от предаване на HIV посредством полов контакт или кръвна контаминация. Трябва да продължават да бъдат вземани подходящи предпазни мерки.

Въз основа на съвременните данни за фармакодинамиката на лекарството, ампренавир трябва да се прилага в комбинация с най-малко два други антиретровирусни продукти. При прилагането на ампренавир като монотерапия бързо се появяват резистентни вируси (вж. точка 5.1). Agenerase капсули трябва обикновено да се прилага в комбинация с ритонавир в ниски дози и в комбинация с други антиретровирусни лекарства (вж. точка 4.2).

Чернодробно заболяване:

Безопасността и ефикасността на ампренавир не е установена при пациенти с изразени съпътстващи чернодробни нарушения. Agenerase капсули в комбинация с ритонавир е противопоказана при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Пациентите с хроничен хепатит В или С и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия са с повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случаите, когато успоредно се прилага хепатит В или С антивирусна терапия, моля имайте предвид също съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти.

При пациенти с предшестваща чернодробна дисфункция, вкл. хроничен активен хепатит, честотата на чернодробните функционални нарушения по време на комбинираната антиретровирусна терапия е повишена и трябва да бъдат проследявани съгласно стандартната практика. Ако са налице доказателства за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

Лекарствени взаимодействия

Едновременната употреба на Agenerase с ритонавир и флутиказон или други глюкокортикостероиди, които се метаболизират от CYP3A4 не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението надвишава риска от системни кортикостероидни ефекти, вкл. синдром на Cushing и надбъбречна супресия (вж. точка 4.5).

Метаболизмът на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата ловастатин и симвастатин е силно зависим от CYP3A4, ето защо едновременната употреба на Agenerase със симвастатин или ловастатин не се препоръчва, поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Внимание също трябва да се обръща ако Agenerase се приема едновременно с аторвастатин, който се метаболизира в по-малка степен от CYP3A4. В този случай, може да се обсъди намаляване на дозата на аторвастатин. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазен инхибитор се препоръчва употреба на правастатин или флувастатин (вж. точка 4.5).

Необходимо е проследяване на концентрацията при едновременното приложение на Agenerase с някои лекарства, които могат да причинят сериозни или животозастрашаващи реакции. Такива продукти са карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, трицикличните антидепресанти и

варфарин (да се наблюдава международното стандартизирано съотношение (International Normalized Ratio)). Така ще се сведе до минимум рискът от възникване на потенциални проблеми, свързани с безопасността при едновременна употреба.

Не се препоръчва едновременната употреба на Agenerase с халофантрин или системно приложен лидокаин (вж. точка 4.5).

Антиконвулсантите (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) трябва да се прилагат с внимание. При пациенти, приемащи едновременно тези лекарства е възможно Agenerase да е с по-малка ефикасност поради намалените плазмени концентрации на ампренавир (вж. точка 4.5).

Препоръчва се проследяване на терапевтичните концентрации на лекарствените продукти, потискащи имунната система (циклоспорин, такролимус, рапамицин), когато тези лекарства се прилагат едновременно с Agenerase (вж. точка 4.5).

При едновременна употреба на Agenerase с PDE5 инхибитори (напр. силденафил и варденафил) се изисква особено внимание (вж. точка 4.5).

При едновременна употреба на Agenerase с делавирдин (вж. точка 4.5) се изисква особено внимание.

Препоръчително е намаляване на дозата на рифабутин с най-малко 50 % при приложението му с Agenerase. Може да е необходимо и допълнително намаляване на дозата при комбиниране на лечението с ритонавир (вж. точка 4.5).

Ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде променена, но няма достатъчно информация, за да може да се предвиди характера на взаимодействията с ампренавир. Затова при жени във фертилна възраст се препоръчват алтернативни методи за контрацепция (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на ампренавир и метадон води до намаляване концентрациите на метадон. Затова при едновременно приложение на ампренавир и метадон, пациентите трябва да бъдат проследявани за поява на опиятен абстинентен синдром, особено ако приемат и ритонавир в ниски дози. Понастоящем не могат да бъдат направени препоръки относно намаляване дозата на ампренавир, в случаите в които ампренавир се прилага едновременно с метадон.

Agenerase капсули съдържа витамин Е (109 IU/150 mg капсули), затова не се препоръчва допълнителен прием на витамин Е.

Agenerase капсули съдържат и сорбитол (E420). Пациентите с рядко срещаната наследствена фруктозна непоносимост не трябва да приемат лекарството.

Поради потенциалния риск от токсичност от високото съдържание на пропиленгликол в пероралния разтвор Agenerase, тази лекарствена форма е противопоказана при деца под 4-годишна възраст и трябва да се употребява внимателно при някои други групи пациенти. За пълна информация относно предписването трябва да се чете Кратката характеристика на продукта Agenerase перорален разтвор.

Обриви/Кожни реакции

При повечето пациенти с лека или умерена форма на обрив може да се продължи прилагането на Agenerase. Приемането на подходящи антихистаминови продукти (напр. цетиризин дихидрохлорид) може да редуцира сърбежа и да ускори изчезването на обрива. Ако обривът е придружен от системни или алергични симптоми или засягане на лигавиците, приемането на Agenerase трябва да се преустанови завинаги (вж. точка 4.8).

Хипергликемия

При пациенти, приемащи антиретровирусни лекарства, включително протеазни инхибитори, са съобщавани развитие на диабет, хипергликемия или влошаване на вече проявен захарен диабет. При някои пациенти хипергликемията е била тежка и в някои случаи е довела до кетоацидоза. Много от пациентите са имали съпътстващи състояния, при някои от които се е наложила терапия с лекарства, които са свързани с развитие на захарен диабет и хипергликемия. Преди да се започне лечение с Agenerase и на периодични интервали по време на лечението, трябва да се правят изследвания на нивото на глюкозата в кръвта.

Липодистрофия

Установено е, че комбинираната антиретровирусна терапия е свързана с преразпределение на телесната мастна тъкан (липодистрофия) при HIV пациенти. Не са изяснени дългосрочните последици от това явление. Механизмът не е установен напълно. Предполага се връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори (PIs), и липоатрофията и нуклеозидните аналози, инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs). Повишеният риск от липодистрофия се свързва с индивидуални фактори като напреднала възраст и с фактори, свързани с лекарствата, като по-голяма продължителност на антиретровирусната терапия и свързани метаболитни нарушения. Клиничният преглед трябва да включва оценка на физически белези за преразпределение на мастната тъкан.

Повишаване на липидите

Лечението с ампренавир води до повишаване на концентрацията на триглицеридите и холестерола. Преди да се започне лечение с Agenerase и на периодични интервали по време на лечението, трябва да се правят изследвания на стойностите на триглицеридите и холестерола, вж. точка 4.8.

Липидните нарушения трябва да бъдат овладявани по клинично приетите начини.

Пациенти с хемофилия

Има данни за засилено кървене, включващо спонтанни кожни хематоми и хемартрози, при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои от пациентите е даван допълнително фактор VIII. При повече от половината регистрирани случаи лечението с протеазни инхибитори е продължило или е било възобновено, ако е било прекъснато. Въпреки че механизмът на действие все още не е изяснен, счита се, че може да има причинна връзка между засиленото кървене и приема на продукта. Затова пациентите хемофилици трябва да бъдат уведомени за възможността от засилено кървене.

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени и да доведе до сериозно клинично състояние или до влошаване на симптоматиката. Тези реакции са наблюдавани обикновено в рамките на първите няколко седмици или месеци след началото на CART. Такива примери са цитомегаловирусният ретинит, генерализираната и/или огнищната микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо.

Остеонекроза:

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV

заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проведени са проучвания за взаимодействията на ампренавир, приложен като протеазен инхибитор за монотерапия. Когато ампренавир се приема едновременно с ритонавир, профилът на метаболитни лекарствени взаимодействия на ритонавир може да доминира, тъй като ритонавир е по-мощен CYP3A4 инхибитор. Ритонавир също инхибира CYP2D6 и индуцира CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 и глюкоронозилтрансферазата. Преди началото на терапия с Aгенеза и ритонавир трябва да се има предвид и пълната лекарствена информация на ритонавир.

Ампренавир и ритонавир се метаболизират главно в черния дроб чрез ензима CYP3A4. Затова лекарства, които имат същия път на метаболизъм или променят активността на CYP3A4, могат да изменят фармакокинетиката на ампренавир. От своя страна ампренавир и ритонавир могат също да променят фармакокинетиката на други лекарства със същия път на метаболизране.

Противопоказани комбинации (вж. точка 4.3)

CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен индекс

Aгенеза не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти с тясна терапевтична ширина, съдържащи активни вещества-субстрати на цитохром P450 3A4 (CYP3A4).

Едновременната употреба може да доведе до конкурентно инхибиране на метаболизма на тези активни вещества и по този начин до повишаване на плазмените им нива и до сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции като сърдечна аритмия (напр. амиодарон, астемизол, бепридил, цизаприд, пимозид, квинидин, терфенадин) или периферен вазоспазъм или исхемия (напр. ерготамин, дихидроерготамин).

CYP2D6 субстрати с тесен терапевтичен индекс

Aгенеза с ритонавир не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, съдържащи активни вещества-силно зависими от CYP2D6 метаболизма и при които повишаване на плазмените им нива води до сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции. Тези активни вещества включват флекаинид и пропafenон.

Рифампицин

Рифампицин е мощен CYP3A4 индуктор. Установено е, че води до намаляване на AUC на ампренавир с 82%, което може да доведе до вирусологичен неуспех и развитие на резистентност. При опитите да се преодолее намалената експозиция чрез увеличаване на дозата на другите протеазни инхибитори с ритонавир, е наблюдавана висока честота на реакциите от страна на черния дроб. Комбинирането на рифампицин с Aгенеза, който се прилага едновременно с ниска доза ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.3).

Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Серумните нива на ампренавир могат да се понижат при едновременно приложение на растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Това действие се дължи на индуциране от жълтия кантарион на ензимите, метаболизиращи лекарството. Поради тази причина Aгенеза не трябва да се комбинира с растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион. Ако пациентът вече приема растителни продукти, съдържащи жълт кантарион, трябва да се проверят нивата на ампренавир и по възможност вирусните нива, и да се спре приемът на растителните продукти. Нивата на ампренавир може да нараснат при спирането на лекарството, съдържащо жълт кантарион. Това може да наложи промяна в дозата на ампренавир. Индуциращият ефект може да персистира за най-малко 2 седмици след прекратяване на лечението с продукта, съдържащ жълт кантарион.

- Други комбинации

Да се вземе под внимание, че данните за посочените по-долу взаимодействия са получени при възрастни.

Антиретровирусни лекарства

- **Протеазни инхибитори (PIs):**

Индинавир: AUC, C_{min} и C_{max} на индинавир намаляват съответно с 38%, 27% и 22% при едновременен прием с ампренавир. Клиничната значимост на тези изменения не е установена. AUC, C_{min} и C_{max} на ампренавир се увеличават съответно с 33%, 25% и 18%. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от двата продукта, когато индинавир се прилага в комбинация с ампренавир.

Саквинавир: AUC и C_{min} на саквинавир намаляват съответно с 19% и 48%, а C_{max} се повишава с 21% при едновременен прием с ампренавир. Клиничната значимост на тези изменения не е установена. AUC, C_{min} и C_{max} на ампренавир намаляват съответно с 32%, 14% и 37%. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от двата продукта, когато саквинавир се прилага в комбинация с ампренавир.

Нелфинавир: AUC, C_{min} и C_{max} на нелфинавир се увеличават съответно с 15%, 14% и 12% при едновременен прием с ампренавир. C_{max} на ампренавир намалява с 14%, докато AUC и C_{min} се увеличават съответно с 9% и 189%. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от двата продукта, когато нелфинавир се прилага в комбинация с ампренавир (вж. също така ефавиренц по-долу).

Ритонавир: AUC и C_{min} на ампренавир се увеличават съответно с 64 % и 508 %, а C_{max} намалява с 30 % когато ритонавир (100 mg два пъти дневно) се приема едновременно с ампренавир (600 mg два пъти дневно), в сравнение със стойностите, получени след прием на ампренавир (1 200 mg два пъти дневно). В клинични изпитвания с приложение на ампренавир в доза 600 mg два пъти дневно и ритонавир в доза 100 mg два пъти дневно са потвърдени ефикасността и безопасността на този режим.

Лопинавир/ритонавир (Kaletra): В отворено фармакокинетично проучване, независимо от храненето, AUC, C_{min} и C_{max} на лопинавир намаляват съответно с 38 %, 28 % и 52 % когато ампренавир (750 mg два пъти дневно) е приеман в комбинация с Kaletra (400 mg лопинавир + 100 mg ритонавир два пъти дневно). В същото проучване AUC, C_{min} и C_{max} на ампренавир се повишават съответно със 72 %, 12 % и 483 %, в сравнение със стойностите след прием на стандартните дози ампренавир (1 200 mg два пъти дневно).

Плазмените C_{min} стойности на ампренавир, достигнати при прием на комбинацията от ампренавир (600 mg два пъти дневно) и Kaletra (400 mg лопинавир + 100 mg ритонавир два пъти дневно) са по-ниски с приблизително 40-50 % в сравнение със стойностите, достигнати при прием на ампренавир (600 mg два пъти дневно) и ритонавир (100 mg два пъти дневно). Добавянето на ритонавир към режима ампренавир и Kaletra повишава стойностите на C_{min} на лопинавир, но не и тези на ампренавир. Не могат да бъдат направени препоръки за дозирането на ампренавир и Kaletra при едновременното им приложение, но е необходимо внимателно проследяване, тъй като безопасността и ефикасността на тази комбинация не са установени.

- **Нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs):**

Зидовудин: AUC и C_{max} на зидовудин се увеличават съответно с 31% и 40% при едновременен прием с ампренавир. AUC и C_{max} на ампренавир остават непроменени. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от двата продукта, когато зидовудин се прилага в комбинация с ампренавир.

Ламивудин: AUC и C_{max} на ламивудин и ампренавир остават непроменени при едновременен прием на двата лекарствени продукта. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от двата продукта, когато ламивудин се прилага в комбинация с ампренавир.

Абакавир: AUC, C_{min} и C_{max} на абакавир остават непроменени при едновременен прием с ампренавир. AUC, C_{min} и C_{max} на ампренавир се увеличават съответно със 29%, 27% и 47%. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от двата продукта, когато абакавир се прилага в комбинация с ампренавир.

Диданозин: Не са провеждани фармакокинетични проучвания с ампренавир в комбинация с диданозин; все пак, поради наличието на антиациден компонент се препоръчва прилагането на диданозин и Aгенегазе с интервал от най-малко един час (вж. по-долу Антиацидни продукти).

- ***Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs):***

Ефавиренц: Има наблюдения, че при възрастни ефавиренц намалява C_{max} , AUC и $C_{min,ss}$ на ампренавир с приблизително 40%. Когато ампренавир се приема с ритонавир, ефектът на ефавиренц се компенсира от бустерния фармакокинетичен ефект на ритонавир. По тази причина ако ефавиренц се приема в комбинация с ампренавир (600 mg два пъти дневно) и ритонавир (100 mg два пъти дневно) не се налага промяна в дозировката.

Не се налага промяна в дозировката на който и да е от продуктите и в случаите когато ефавиренц се приема в комбинация с ампренавир и нелфинавир.

Не се препоръчва лечение с ефавиренц в комбинация с ампренавир и саквинавир, тъй като би се намалила експозицията на двата протеазни инхибитора.

Не може да се препоръча дозировка за едновременното приложение на ампренавир в комбинация с друг протеазен инхибитор и ефавиренц при деца. Подобни комбинации трябва да се избягват при пациенти с чернодробно увреждане.

Невирапин: Въз основа на действието му върху други протеазни инхибитори и ограничените налични данни се предполага, че невирапин може да понижи серумните концентрации на ампренавир.

Делавирдин: При едновременен прием с ампренавир AUC, C_{max} и C_{min} на делавирдин намаляват съответно с 61%, 47% и 88%. AUC, C_{max} и C_{min} на ампренавир се увеличават съответно със 130%, 40% и 125%.

Не може да се препоръча дозировка за едновременното приложение на ампренавир и делавирдин. Необходимо е внимание при едновременното приложение на тези лекарствени продукти, тъй като делавирдин може да е по-малко ефикасен поради намалени и потенциално субтерапевтични плазмени концентрации.

Не могат да бъдат направени препоръки за дозирането при едновременното приложение на ампренавир и ритонавир ниски дози с делавирдин. При едновременното приложение на тези лекарства се препоръчва внимателно клинично и вирусологично проследяване, тъй като е трудно да се предвиди ефектът на комбинацията от ампренавир и ритонавир върху делавирдин.

Антибиотици/антимикотици:

Рифабутин: Едновременният прием на ампренавир с рифабутин е довел до 193 % увеличение на AUC на рифабутин и увеличение на свързаните с рифабутин нежелани лекарствени реакции. Увеличените плазмени концентрации на рифабутин вероятно са резултат от инхибирането от страна на ампренавир на медирания от CYP3A4 метаболизъм на рифабутин. Въпреки че не е налице клинична информация, когато от клинична гледна точка е необходимо едновременното приложение на рифабутин и Агенегазе, препоръчаната дозировка на рифабутин трябва да се

намали най-малко наполовина. При едновременен прием на ритонавир концентрацията на рифабутин може да се увеличи повече.

Кларитромицин: AUC и C_{\min} на кларитромицин остават непроменени, а C_{\max} намалява с 10% при едновременен прием с ампренавир. AUC, C_{\min} и C_{\max} на ампренавир се увеличават съответно с 18%, 39% и 15%. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от продуктите при едновременно приложение на кларитромицин и ампренавир. При едновременен прием на ритонавир концентрацията на кларитромицин може да се увеличи.

Еритромицин: Не са провеждани фармакокинетични проучвания на Agenerase в комбинация с еритромицин; все пак съществува възможността плазмените концентрации и на двата медикамента да се повишат при едновременен прием.

Кетоконазол/ Итраконазол: AUC и C_{\max} на кетоконазол се увеличават съответно с 44% и 19% при едновременен прием с ампренавир самостоятелно. AUC на ампренавир се увеличава с 31%, а C_{\max} намалява с 16%. Очаква се концентрациите на итраконазол да се увеличават по същия начин както на кетоконазол. Не е необходимо адаптиране на дозата на който и да е от продуктите при приложение на кетоконазол или итраконазол в комбинация с ампренавир. Едновременното прилагане на 700 mg фозампренавир с ритонавир 100 mg два пъти дневно и кетоконазол 200 mg веднъж дневно е повишило C_{\max} на кетоконазола в плазмата с 25% и AUC (0- τ) до стойности 2,69 пъти спрямо тези, установени при прилагане на кетоконазол 200 mg веднъж дневно без едновременно приложение на фозампренавир с ритонавир. C_{\max} , AUC и C_{\min} на ампренавир не са се променили. Не се препоръчва едновременното приложение на високи дози (> 200 mg/ден) кетоконазол или итраконазол с Agenerase с ритонавир.

Други възможни взаимодействия:

Изброените по-долу лекарства, включително упоменатите субстрати, индуктори или инхибитори на CYP3A4, приложени едновременно с Agenerase могат да доведат до взаимодействия. Клиничната значимост на подобни възможни лекарствени взаимодействия не е изследвана и не е известна. Затова пациентите трябва да бъдат наблюдавани за токсични реакции, причинени от комбинирането на Agenerase с подобни лекарства.

Антиацидни лекарства: На основата на информацията за други протеазни инхибитори се препоръчва да не се приемат антиацидни средства едновременно с Agenerase, тъй като това може да доведе до влошаване на резорбцията. Препоръчва се приемът на антиацидни лекарства и Agenerase да бъде отделен с интервал от най-малко един час.

Антиконвулсантни активни вещества

Едновременното приложение на ампренавир и антиконвулсантни активни вещества, известни като ензимни индуктори (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) може да доведе до понижаване на плазмените концентрации на ампренавир. Тези комбинации трябва да се прилагат внимателно, като се препоръчва проследяване на терапевтичната концентрация (вж. точка 4.4).

Калциеви антагонисти: Серумните концентрации на амлодипин, дилтиазем, фелодипин, израдипин, никардипин, нифедипин, нимодипин, низолдипин и верапамил могат да се повишат от ампренавир. Поради това тяхната активност и токсичност може да се повишат.

Лекарства за лечение на еректилна дисфункция: Въз основа на информацията за други протеазни инхибитори трябва да се подхожда внимателно при предписването на PDE5 инхибитори (силденафил и варденафил) на пациенти, приемащи Agenerase. Едновременното приложение с Agenerase може значително да повиши плазмените концентрации на PDE5 инхибиторите и свързаните с тях нежелани събития, вкл. хипотония, нарушения на зрението и приапизъм (вж. точка 4.4).

Флутиказон пропионат (взаимодействие с ритонавир): в клинично изпитване, при което ритонавир 100 mg капсули два пъти дневно е прилаган едновременно с 50 µg флутиказон пропионат интраназално (4 пъти дневно) за 7 дни при здрави индивиди, плазмените нива на флутиказон пропионат са се повишили значително, докато същинските нива на кортизола са се понижали с приблизително 86 % (при 90 % интервал на доверителност 82-89 %). По-голям ефект може да се очаква при инхалиране на флутиказон пропионат. При пациенти, приемащи ритонавир и флутиказон пропионат инхалаторно или интраназално, има съобщения за поява на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Къшинг и подтискане на надбъбречните жлези. Това може да се наблюдава и при други кортикостероиди, които се метаболизират по пътя на P450 3A, напр. будезонид. Следователно, едновременното прилагане на Agenerase с ритонавир и тези глюкокортикоиди не се препоръчва, освен ако възможните ползи от лечението надвишават риска от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Трябва да се обмисли промяна на дозата на глюкокортикостероида със строго проследяване на местните и системни ефекти или преминаване към друг кортикостероид, които не е субстрат на CYP3A4 (напр. беклометазон). Освен това, при прекъсване приема на глюкокортикостероиди може да се наложи прогресивно намаляване на дозата за по-продължителен период от време. Все още не са известни ефектите на системна експозиция на високи дози флутиказон върху плазмените нива на ритонавир.

HMG-CoA редуктазни инхибитори: Очаква се HMG-CoA редуктазните инхибитори, чийто метаболизъм силно зависи от CYP3A4, като ловастатин и симвастатин, да имат подчертано повишени плазмени концентрации, когато се прилагат едновременно с Agenerase. Тъй като повишени концентрации HMG-CoA редуктазни инхибитори могат да причинят миопатия, включително рабдомиолиза, комбинацията на тези лекарствени продукти с Agenerase не се препоръчва. Метаболизмът на аторвастатин е по-малко зависим от CYP3A4. Когато се прилага с Agenerase се препоръчва прилагане на най-ниската възможна доза аторвастатин. Метаболизмът на правастатин и флувастатин не е зависим от CYP3A4 и взаимодействия с протеазни инхибитори не се очакват. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазен инхибитор се препоръчват правастатин и флувастатин.

Имуносупресори: препоръчва се често проследяване на терапевтичните концентрации на имуносупресорите до стабилизиране на нивата, тъй като плазмените концентрации на циклоспорин, рапамицин и такролимус могат да се повишат при едновременното им прилагане с ампренавир (вж. точка 4.4).

Мидазолам: мидазолам се метаболизира екстензивно от CYP3A4. Едновременното приложение с Agenerase с или без ритонавир може да доведе до голямо увеличение в концентрацията на този бензодиазепин. Не е извършвано проучване на лекарствените взаимодействия при едновременно приложение на Agenerase с бензодиазепини. Въз основа на данните за други CYP3A4 инхибитори, се очаква плазмената концентрация на мидазолам да е значително по-висока, когато мидазолам се прилага перорално. Затова Agenerase не трябва да се прилага едновременно с перорално приложен мидазолам (вж. точка 4.3), а при едновременното приложение на Agenerase с парентерално приложен мидазолам се изисква повишено внимание. Данните от едновременна употреба на парентерално приложен мидазолам с други протеазни инхибитори предполагат възможно 3-4кратно увеличаване на плазмените нива на мидазолам. Ако Agenerase с или без ритонавир се прилага едновременно с парентерално приложен мидазолам, това трябва да се направи в интензивно или подобно отделение, където може да се осигури непрекъснато клинично наблюдение и подходящо медицинско лечение в случай на подтискане на дишането и/или удължаване на седирането. Трябва да се обмисли корекция на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от еднократна доза мидазолам.

Метадон и опиатни производни: едновременното приложение на метадон и ампренавир води до намаляване на C_{max} и AUC на активния метадонов енантиомер (R-enantiomer) съответно с 25 % и 13 %, докато C_{max} , AUC и C_{min} на неактивния метадонов енантиомер (S-enantiomer) намаляват съответно с 48 %, 40 % и 23 %. При едновременно приложение на метадон и ампренавир пациентите трябва да бъдат проследявани за развитие на опиатен абстинентен синдром, особено ако се прилага и ритонавир в ниски дози.

При сравнение с контролна група е установено, че едновременното приложение на метадон и ампренавир води до намаляване на AUC, C_{max} и C_{min} на серумния ампренавир съответно с 30 %, 27 % и 25 %. Понастоящем не могат да бъдат направени препоръки относно намаляване дозата на ампренавир при едновременен прием на ампренавир и метадон поради ниската надеждност на резултатите, събирани при несъответстваща контролна група.

Перорални антикоагуланти: препоръчва се засилено проследяване на международното стандартизирано съотношение в случай на прилагане на Agenerase с варфарин или други перорални антикоагуланти поради възможното намаляване или повишаване на антиромботичния им ефект (вж. точка 4.4).

Стероиди: Естрогените и прогестогените може да взаимодействат с ампренавир, но наличната към момента информация не е достатъчна да се определи естеството на взаимодействието. Едновременното приложение на 0,035 mg етинил естрадиол и 1,0 mg норетиндрон води до намаляване на AUC и C_{min} на ампренавир съответно с 22 % и 20 %. C_{max} остава непроменена. C_{min} на етинил естрадиол се е повишила с 32 %, а AUC и C_{min} на норетиндрон са се повишили съответно с 18 % и 45 %. На жените във фертилна възраст се препоръчва изпозването на алтернативни методи за контрацепция. При едновременен прием на ритонавир ефектът върху концентрациите на хормоналните контрацептиви не може да се предвиди и се препоръчват алтернативни методи на контрацепция.

Трициклични антидепресанти: препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и на нежеланите лекарствени реакции на трицикличните антидепресанти когато те (например дезипрамин и нортриптилин) се прилагат едновременно с Agenerase (вж. точка 4.4).

Пароксетин: плазмените концентрации на пароксетин могат да се понижат значимо при едновременно прилагане с ампренавир и ритонавир. Механизмът на това взаимодействие остава неизяснен. Въз основа на историческо сравнение, фармакокинетичните параметри на ампренавир не се променят от пароксетин. Следователно, ако пароксетин се прилага с Agenerase и ритонавир, препоръваният подход е титриране на дозата на пароксетин, въз основа на клиничната оценка на повлияването от антидепресанта. Освен това, пациентите, които са на постоянна доза пароксетин и започват лечение с Agenerase и ритонавир, трябва да се проследяват по отношение на повлияването от антидепресанта.

Други вещества: Плазмените концентрации на други вещества също могат да бъдат повишени от ампренавир. Такива вещества са клозапин, циметидин, дапсон и лоратадин. Някои вещества могат да имат сериозни нежелани реакции при приемането им с Agenerase (напр. лидокаин, приложен системно, и халофантрин). Не се препоръчва едновременната им употреба (вж. точка 4.4).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: Няма достатъчно данни за употребата на ампренавир при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Този лекарствен продукт трябва да се използва по време на бременност само ако след внимателна преценка възможните ползи надвишават потенциалния риск за плода.

Кърмене: Сродни на ампренавир вещества са открити в млякото на плъхове, но не е известно дали ампренавир се екскретира в човешкото мляко. При изследване за репродуктивност на бременни плъхове приложените дози през периода от имплантация до лактация са довели до намалено наддаване на тегло в поколението по време на кърменето. Системната експозиция на плъховете майки при това наблюдение е била сходна с тази за човека, след приложение на препоръчаната доза. По-нататъшното развитие на тези поколения, включително фертилността и репродуктивните възможности, не е било повлияно от прилагането на ампренавир при майките.

Поради това на майки, лекувани с Agenerase, се препоръчва да не кърмят. Освен това се препоръчва инфектирани с HIV жени да не кърмят, за да предпазят поколението от инфектиране с HIV.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на Agenerase в комбинация с други антиретровирусни лекарства при възрастни и деца над 4-годишна възраст е проучена в контролирани клинични изпитвания. Нежеланите реакции, за които се приема, че са свързани с лечението с Agenerase, са гастроинтестинални прояви, обриви и орална/периорална парестезия. Повечето нежелани ефекти, свързани с терапията, са били слабо до средно проявени по тежест, с ранно начало и рядко са водели до ограничения в лечението. За повечето от тези реакции не е ясно дали са свързани с приложението на Agenerase, със съпътстващото лечение, използвано при HIV заболяването, или с протичането на самата болест.

Проявият профил на безопасност при деца е подобен на този при възрастни.

Нежеланите реакции са изброени по-долу в съответствие с MedDRA класификацията и абсолютна честота. Използват се следните категории в зависимост от честотата:

Много чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100$ и $<1/10$
Нечести	$\geq 1/1\ 000$ и $<1/100$
Редки	$\geq 1/10\ 000$ и $<1/1\ 000$

Категориите по честота за посочените по-долу нежелани реакции са базирани на данните от клинични изпитвания и на постмаркетингови данни.

Данните за повечето от нежеланите събития по-долу са от две клинични изпитвания (PROAB3001, PROAB3006) при пациенти, нелекувани досега с протеазни инхибитори и приемащи Agenerase 1200 mg два пъти дневно. Включени са реакциите (степен 2-4), съобщени от изследователите в проучването като свързани с изпитваното лечение, и наблюдавани при $> 1\%$ от пациентите, както и спешните за лечение лабораторни патологични реакции степен 3-4. Трябва да се отбележи, че основните нива в сравнителните групи не са взети под внимание.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести:	Хиперхолестеролемия
Чести:	Повишени триглицериди, повишена амилаза, патологично преразпределение на мастната тъкан, анорексия
Не чести:	Хипергликемия

Повишените триглицериди, повишената амилаза и хипергликемията (степен 3-4) са съобщавани главно при пациенти с патологични изходни стойности.

Повишенията на нивата на холестерола са с интензитет 3-4 степен.

Комбинираната антиретровирусна терапия е свързана с преразпределение на телесната мастна тъкан (липодистрофия) при пациенти с HIV-инфекция, включително загуба на периферната и лицевата подкожна мастна тъкан, повишаване на абдоминалната и висцералната мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и натрупване на мастна тъкан дорзоцервикално (бизонска гърбица).

Симптомите на патологично преразпределение на мастната тъкан не са наблюдавани често в проучването PROAB3001 с ампренавир. Съобщен е само един случай (бизонска гърбица) при 113 лица (< 1 %), които преди това не са били лекувани с антиретровирусни средства, лекувани с ампренавир в комбинация с ламивудин/зидовудин за период от време със средна продължителност 36 седмици. В проучването PROAB3006 са съобщени седем случая (3 %) при 245 лица, лекувани с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза в миналото, на терапия с ампренавир, и при 27 (11 %) от 241 индивида, лекувани с индинавир в комбинация с няколко нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза за период от време със средна продължителност 56 седмици ($p < 0,001$).

Комбинираното антиретровирусно лечение е свързано с метаболитни патологични състояния като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хипрлактатемия (вж. точка 4.4).

Психични нарушения

Чести: Нарушения на настроението, депресивни нарушения

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

Чести: Орални/периорални парестезии, тремор, разстройства на съня

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: Диария, гадене, флатуленции, повръщане

Чести: Коремна болка, коремен дискомфорт, диспептични симптоми, диарични изпражнения

Хепато-билиарни нарушения

Чести: Повишени трансминази

Нечести: Хипербилирубинемия

Повишени трансминази и хипербилирубинемия (степен 3-4) са съобщавани главно при пациенти с патологични изходни стойности. Почти всички индивиди с нарушени чернодробни функционални тестове са били ко-инфектирани с вирусите на хепатит В или С.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: Обрив

Нечести: Ангиоедем

Редки: Синдром на Stevens Johnson

Обривите обикновено са били от леки до умерени, еритематозни или макуло-папулозни ерупции, с или без сърбеж, появяващи се през втората седмица от лечението и отминаващи спонтанно след две седмици без прекъсване на лечението с ампренавир. По-голям брой случаи с обрив са съобщени при пациенти, лекувани с ампренавир в комбинация с ефавиренц. При пациенти, лекувани с ампренавир са наблюдавани и тежки или живото-застрашаващи реакции (вж. точка 4.4).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Повишена СРК, миалгия, миозит и рядко рабдомиолиза са съобщавани при прием на протеазни инхибитори, особено в комбинация с нуклеозидни аналози.

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Умора

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имуен дефицит по време на започване на комбинираното антиретровирусно лечение, може да се наблюдават възпалителни реакции от асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

При пациенти, лекувани с протеазен инхибитор преди, приемането на Agenerase капсули 600 mg два пъти дневно с ниска доза ритонавир, 100 mg два пъти дневно, характерът и честотата на нежеланите реакции (степен 2-4) и лабораторните патологични състояния степен 3/4 са били подобни на наблюдаваните при самостоятелно приложение на Agenerase, с изключение на повишените нива на триглицеридите и СРК, които са били много чести при пациентите, приемащи Agenerase и ниска доза ритонавир.

4.9 Предозиране

Рядко се съобщават случаи на предозиране с Agenerase. При предозиране пациентът трябва да се наблюдава за възможни токсични прояви (вж. точка 4.8.). Ако е необходимо, се прилага стандартно поддържащо лечение. Ампренавир се свързва във висока степен с плазмените протеини, затова използването на диализа за снижаване на плазмената му концентрация е без ефект.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: протеазен инхибитор, АТС код: J05A E05

Механизъм на действие

Ампренавир е конкурентен инхибитор на HIV-1 протеазата. Ампренавир се свързва с активното място на HIV-1 протеазата и по този начин предотвратява образуването на прекурсорите на вирусните полипротеини gag и gag-pol. В резултат на това се образуват незрели, неинфекциозни вирусни частици. *In vitro* антивирусната активност, която е наблюдавана при фозампренавир, се дължи на наличието на незначителното количество ампренавир.

In vitro антивирусна активност

In vitro антивирусната активност на ампренавир е оценявана срещу HIV-1 ПИВ както при остро, така и при хронично инфектирани лимфобластни клетъчни линии (MT-4, CEM-CCR5, H9) и при лимфоцити от периферната кръв. Инхибиторната концентрация от 50% (IC50) на ампренавир варира от 0,012 до 0,08 µM при остро инфектираните клетки, а при хронично инфектираните е 0,41 µM (1 µM = 0,50 µg/ml). Не е определена връзката между *in vitro* анти-HIV-1 активността на ампренавир и инхибирането на репликацията на HIV-1 при хора.

Резистентност

In vitro

HIV-1 изолати с намалена чувствителност към ампренавир са селектирани по време на серийни пасажни експерименти *in vitro*. Намалената чувствителност към ампренавир е свързана с вирус, който е развил мутации I50V или I84V или V32I+I47V или I54M.

In vivo

а) Пациенти, които не са били лекувани с протеазен инхибитор (PI) или с ART

(Забележка: Употребата на Agenerase не е одобрена при ART или PI-нелекувани пациенти).

В програмите за разработване на ампренавир/фозампренавир, с или без едновременно приложение на ритонавир, са оценени различни схеми на лечение. Анализът на пробите с вирусологичен неуспех при тези схеми определя четири основни пътя на резистентността: V32I+I47V, I50V, I54L/M и I84V. Наблюдаваните допълнителни мутации, които могат да допринесат за резистентността са: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V, и I93L.

Когато ART- нелекувани пациенти са лекувани с одобрените понастоящем дози на фозампренавир/ритонавир, както и при други PI схеми, подсилени с ритонавир, описаните мутации са наблюдавани рядко. При ESS100732 16 пациента от 434 ART-нелекувани пациенти, получавали 700 mg фозампренавир/100 mg ритонавир два пъти дневно, са развили вирусологичен неуспех до 48-ма седмица с 14 генотипизирани изолата. Три от 14-те изолата са били с мутации за протеазна резистентност. Една мутация за резистентност е наблюдавана във всеки от 3-те изолата: съответно K20K/R, I54I/L и I93I/L.

Генотипният анализ на изолатите от 13 от 14 педиатрични пациенти с вирусологичен неуспех измежду 59 PI-нелекувани участващи, показва характеристики на резистентността, подобни на наблюдаваните при възрастни.

б) Пациенти, които са били лекувани с протеазен инхибитор

Ампренавир

При проучването PRO30017 при пациенти, които вече са били лекувани с протеазен инхибитор (ампренавир 600 mg / ритонавир 100 mg два пъти дневно в под-проучвания А и В съответно с 80 и 37 пациенти), са се появили следните мутации при пациентите с вирусологичен неуспех: 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 и I93L/M.

Фозампренавир

При проучвания при пациенти, които вече са били лекувани с протеазен инхибитор, APV30003 и неговото продължение APV30005 (фозампренавир 700 mg / ритонавир 100 mg два пъти дневно: n=107), са се появили следните мутации при пациентите, при които има вирусологичен неуспех през 96-те седмици: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V и L90M.

При педиатричните проучвания APV20003 и APV29005, 67 пациенти, които са приемали протеазен инхибитор преди, са лекувани с фозампренавир/ритонавир, и от 22 генотипизирани изолата с вирусологичен неуспех, при девет пациенти са установени протеазни мутации, появили се по време на лечението. Профилите на мутациите са подобни на описаните при възрастни, които са приемали протеазен инхибитор преди и са лекувани с фозампренавир/ритонавир.

Анализ, основани на тестовите за генотипна резистентност

За определяне на активността на ампренавир / ритонавир или фозампренавир / ритонавир при лица с резистентни на протеазни инхибитори изолати, може да се използват системи за генотипна интерпретация. Настоящият (Юли 2006) ANRS AC-11 алгоритъм за фозампренавир / ритонавир определя резистентността като наличност на мутациите V32I+I47A/V, или I50V, или най-малко четири мутации от: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V и L90M и се свързва с повишена фенотипна резистентност към фозампренавир с ритонавир, както и с намалена вероятност за вирусологичен отговор (резистентност). Заключениета по отношение на значението на определени мутации или мутационни модели могат да се променят при получаване на допълнителни данни и се препоръчва винаги за анализиране на резултатите от тестовите за резистентност да се консултират текущите системи за интерпретация.

Анализ, основани на тестовите за фенотипна резистентност

Клинично валидираните системи за фенотипно интерпретиране могат да бъдат използвани заедно с генотипните данни за оценка на активността на ампренавир / ритонавир или фозампренавир / ритонавир при пациенти с изолати, резистентни към протеазни инхибитори. Компаниите за диагностично тестване на резистентността са разработили клинични фенотипни гранични стойности (cut-offs) за FPV/RTV, които могат да бъдат използвани за интерпретиране на резултатите от тестването на резистентността.

Кръстосана резистентност

HIV-1 изолати с намалена чувствителност към ампренавир са подбрани по време на *in vitro* серийни пасажни експерименти. Намалената чувствителност към ампренавир е свързана с вирус, който е развил мутации I50V или I84V или V32I+I47V или I54M. Всеки от тези четири генетични модела, свързани с намалена чувствителност към ампренавир, води до развитие на известна кръстосана резистентност към ритонавир, но чувствителността към индинавир, нелфинавир и саквинавир се запазва. Понастоящем има данни за кръстосана резистентност между ампренавир и останалите протеазни инхибитори за всичките 4-ри пътища за резистентност на фозампренавир, самостоятелно или в комбинация с други мутации. Според данните, получени при двадесет и пет пациенти, които не са били подлагани на антиретровирусно лечение преди, неответорили на лечение, включващо фозампренавир (един от които е с изходна резистентност към лопинавир и саквинавир и друг към типранавир), пътищата на резистентност, свързани с ампренавир, водят до ограничена кръстосана резистентност към атазанавир/ритонавир (три от 25 изолата), дарунавир/ритонавир (четири от 25 изолата), индинавир/ритонавир (един от 25 изолата), лопинавир/ритонавир (три от 24 изолата), саквинавир (три от 24 изолата) и типранавир/ритонавир (четири от 24 изолата). Обратно на това, ампренавир запазва активността си срещу някои изолати с резистентност към други протеазни инхибитори и тази активност зависи от броя и вида на мутации за протеазна резистентност, налични в изолатите.

Броят на ключовите резистентни към PI мутации забележимо се увеличава, колкото по-дълго продължава лечение с неуспешната комбинация, включваща протеазни инхибитори. Препоръчва се ранно преустановяване на неуспешното лечение, за да се ограничи кумулирането на множествени мутации, което може да бъде пагубно за последваща алтернативна терапия.

Малко вероятно е да се развие кръстосана резистентност между ампренавир и инхибиторите на обратната транскриптаза, защото прицелните места за действие на ензимите са различни.

Не се препоръчва самостоятелното приложение на Agenerase поради бързата поява на резистентни вируси.

Клиничен опит:

Подсилен Agenerase капсули при възрастни, които са били лекувани с протеазен инхибитор

Данните за ефикасност на Agenerase, в комбинация с ритонавир 100 mg два пъти дневно, се основават на проучване PRO30017, рандомизирано, отворено проучване, при което възрастни, които са били лекувани с протеазен инхибитор с вирусологичен неуспех (вирусен товар \geq 1000 копия/ml) са получили Agenerase (600 mg два пъти дневно) в комбинация с ритонавир (100 mg два пъти дневно) и нуклеозидни аналози (NRTI) или протеазен инхибитор (PI) в стандартен режим на грижа (SOC), главно подсилван с ниска доза ритонавир (RTV).

Сто шестдесет и три (163) пациенти с вирус, чувствителен на Agenerase, поне един друг PI и поне един NRTI, са включени в PRO30017 подпроучване А. Основният анализ оценява, че по отношение на средното време за промяна от изходното ниво (AAUCMB) на плазмения вирусен товар (HIV-1 РНК), отговорът е не по-слаб при APV/r групата в сравнение със SOC PI групата на седмица 16, като е използвана неинфериорна разлика (non-inferiority margin) от 0,4 log₁₀ копия/ml.

Резултати на 16-та седмица

	Ампренавир / ритонавир (n = 80)	SOC PI (n = 83): Индинавир / RTV (29%) Лопинавир / RTV (36%) Саквинавир / RTV(20%)	Разлика в лечението
<i>Изходни характеристики</i>			
Медиана на HIV-1 РНК (log ₁₀ копия/ml) (обхват)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Медиана на CD4 (клетки/ml) (обхват)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Брой на предходно приеманите протеазни инхибитори [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
\geq 3	35 (44)	29 (35)	
Медиана на броя на PI първичните мутации ¹	1,0 (обхват 0-2)	1,0 (обхват 0-2)	
Брой на предходно приеманите нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза [n (%)] \geq 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Резултати</i> ^a			
Средно плазмено HIV-1 РНК AAUCMB (log ₁₀ копия/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250; 0,335) ^c
Плазмена HIV-1 РНК под 400 копия/ml (%)	66	70	6 (-21, 9) ^c

^a Intent To Treat (Изложена) Популация: Обсервационен анализ

^b Средна стратифицирана разлика

^c 95% доверителен интервал

¹ Първичните мутации са както са определени от IAS USA по времето на първоначалния анализ, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Неподсилен Agenerase при деца с предшестващо интензивно лечение

Данните за ефикасност на неподсилен Agenerase се основават на две неконтролирани клинични проучвания, включващи 288 инфектирани с HIV деца на възраст между 2 и 18 години, 152 от които вече са лекувани с протеазен инхибитор. Проучванията оценяват Agenerase перорален разтвор и капсули при дози от 15 mg/kg три пъти дневно, 20 mg/kg три пъти дневно, 20 mg/kg два пъти дневно и 22,5 mg/kg два пъти дневно, въпреки че повечето са приемали 20 mg/kg два пъти дневно. Тези, които са най-малко на 13 години и тежат най-малко 50 kg са приемали 1 200 mg Agenerase два пъти дневно. Ритонавир в ниски дози не е прилаган едновременно и повечето от вече лекуваните с протеазни инхибитори лица са имали предшестваща експозиция на поне един (78%) или два (42%) от нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, едновременно приемани с Agenerase. На 48-ма седмица, приблизително 25% от включените са имали плазмена HIV-1 РНК < 10 000 копия/ml и 9% < 400 копия/ml с медианна промяна от изходните CD4+и от 26 клетки/mm³ (n=74).

Въз основа на тези данни, трябва да бъде направена внимателна преценка на очакваната полза от неподсилен Agenerase при оптимизиране на терапията при деца, вече лекувани с протеазен инхибитор.

Няма данни за ефикасността на подсилен Agenerase при деца.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция: Ампренавир се резорбира бързо и добре след перорален прием. Абсолютната бионаличност не е установена поради липсата на приемлива интравенозна форма за приложение при човека. Около 90 % от перорално приложената доза маркиран с радиоизотоп ампренавир се открива в урината и фецеса, основно под формата на метаболити на ампренавир. След перорален прием средното време (t_{max}) за достигане на максималната серумна концентрация на ампренавир е между 1 и 2 часа за капсулите и 0,5 до 1 час за пероралния разтвор. Втори пик на концентрацията се наблюдава след 10 до 12 часа, което се дължи или на забавена резорбция, или на ентохепатален кръговрат.

При прилагане на терапевтични дози (1200 mg ампренавир два пъти на ден) средната максимална равновесна серумна концентрация ($C_{max,ss}$) за капсулите е 5,36 $\mu\text{g/ml}$ (0,92-9,81), а средната минимална равновесна серумна концентрация ($C_{min,ss}$) е 0,28 $\mu\text{g/ml}$ (0,12-0,51). Средната AUC с интервал на дозиране от 12 часа е 18,46 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (3,02-32,95). Капсулите от 50 mg и 150 mg са биоеквивалентни. Пероралният разтвор в еквивалентни дози е с по-малка бионаличност в сравнение с капсулите и AUC и C_{max} за разтвора са съответно приблизително 14 % и 19 % по-ниски (вж. точка 4.2).

AUC и C_{min} на ампренавир са се повишили съответно с 64 % и 508 %, а C_{max} е намаляло с 30 % при едновременно приложение на ритонавир (100 mg два пъти дневно) с ампренавир (600 mg два пъти дневно), в сравнение със стойностите, получени след прием на 1 200 mg два пъти дневно ампренавир.

Въпреки че прилагането на ампренавир с храна води до намаление на AUC с 25%, концентрацията на ампренавир 12 часа след приемане на дозата (C_{12}) не се повлиява. Затова, въпреки че храната влияе отрицателно на степента и скоростта на резорбция, минималната равновесна концентрацията ($C_{min,ss}$) не се повлиява от приема на храна.

Разпределение: Реалният обем на разпределение е приблизително 430 литра (6 l/kg при прието за средно телесно тегло 70 kg), което предполага голям обем на разпределение със свободно навлизане на ампренавир в тъканите извън системното кръвообращение. Концентрацията на ампренавир в цереброспиналната течност е по-малко от 1% от плазмената концентрация.

В *in vitro* проучвания е установено, че свързването на ампренавир с протеините е около 90 %. Ампренавир се свързва предимно с алфа-1-киселинния гликопротеин (AAG), както и с албумина. По време на курс с антиретровирусни средства концентрациите на AAG спадат. Тази промяна намалява общата концентрация на активното вещество в плазмата, но количеството несвързан ампренавир, което е активна фракция, вероятно остава непроменено. Въпреки че абсолютните концентрации на свободното активно вещество остават постоянни, процентът на свободното активно вещество се колебае по време на интервала между приема на дозите, като общите равновесни концентрации на активното вещество варират от $C_{max,ss}$ до $C_{min,ss}$. Това довежда до колебание в реалния обем на разпределение на общото активно вещество, но обемът на разпределение на свободното активно вещество остава непроменен.

Клинично значими взаимодействия с изместване от мястото на свързване с лекарства, свързани с AAG, не са наблюдавани. Поради тази причина лекарствени взаимодействия с ампренавир, дължащи се на изместване от мястото на свързване, не се очакват.

Метаболизъм: Ампренавир се метаболизира главно в черния дроб и се екскретира непроменен с урината в по-малко от 3%. Основният път на метаболизъм е с участието на цитохром P450 (CYP3A4) оксидаза. Ампренавир е субстрат и инхибира ензима. Затова лекарства индуктори, инхибитори или субстрати на ензима трябва да се прилагат с внимание, когато са предписани едновременно с Agenerase (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

Елиминиране: Плазменният елиминационен полуживот на ампренавир е между 7,1 и 10,6 часа. Плазменният полуживот на ампренавир се повишава, когато Agenerase капсули се прилагат едновременно с ритонавир. При общи перорални дози от 1 200 mg два пъти дневно няма значимо кумулиране на активното вещество. Главният път за елиминиране на ампренавир е чрез чернодробния метаболизъм, като по-малко от 3% се екскретира непроменен в урината. Количеството непроменен ампренавир и метаболитите му в урината е около 14 % от приложената доза и около 75 % във фекалиите.

Специални групи пациенти:

Деца: Фармакокинетичните данни на ампренавир при деца (от 4-годишна възраст нагоре) са подобни на тези за възрастни. Дозировките Agenerase капсули 20 mg/kg два пъти дневно и 15 mg/kg три пъти дневно водят до плазмени концентрации, сходни на тези при възрастни с доза 1 200 mg два пъти дневно. Бионаличността на ампренавир перорален разтвор е с 14 % по-ниска от тази на капсулната форма; поради тази причина Agenerase капсули и Agenerase перорален разтвор не са взаимозаменяеми на база милиграм за милиграм.

Пациенти в напреднала възраст: Не е изследвана фармакокинетиката при пациенти над 65 годишна възраст.

Бъбречно увреждане: Пациенти с бъбречни заболявания не са били проучвани. Под 3% от терапевтичната доза ампренавир се екскретира непроменена в урината. Бъбречното увреждане би повлияло в минимална степен на елиминирането на ампренавир и затова не е необходима промяна на дозата. Бъбречният клирънс на ритонавир също е незначителен, от което следва, че повлияването на елиминирането на ампренавир и ритонавир от нарушената бъбречна функция трябва да е минимално.

Чернодробно увреждане: Фармакокинетиката на ампренавир се променя значително при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане. AUC нараства приблизително 3 пъти при пациенти с умерено и 4 пъти при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Клирънсът също намалява в съответствие с AUC. Затова при тези пациенти дозата трябва да се намали (вж.

точка 4.2). Такъв режим на дозиране би осигурил плазмени нива на ампренавир, които съответстват на нивата, постигнати при здрави индивиди с доза 1 200 mg два пъти дневно без едновременно прилагане на ритонавир.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В дългосрочни изследвания за канцерогенност на ампренавир при мишки и плъхове са наблюдавани доброкачествени хепатоцелуларни аденоми при мъжки индивиди при нива еквивалентни на 2,0-кратна (мишки) или 3,8-кратна (плъхове) доза от 1200 mg ампренавир два пъти дневно при хора. Изменени хепатоцелуларни огнища при мишки от мъжки пол са наблюдавани при дози поне 2,0 пъти терапевтичната концентрация при хора.

При всички групи мишки от мъжки пол, третирани с ампренавир е наблюдавана по-висока честота на хепатоцелуларен карцином. Все пак това увеличение не е статистически значимо различно от контролната група мишки от мъжки пол при съответните тестове. Не е изяснен механизъм на откритите хепатоцелуларни аденоми и карциноми в тези изследвания и не е установена значимост на наблюдаваните ефекти за хора. Все пак от малкото данни от клинични проучвания и употреба при хора се предполага, че това може да е от клинична значимост.

Ампренавир не е мутагенен и генотоксичен в набор от *in vivo* и *in vitro* изследвания за генотоксичност, включващи обратни бактериални мутации (Ames Тест), миши лимфом, микронуклеус тест при плъхове и хромозомни аберации в човешки периферни лимфоцити.

При токсикологични изследвания на зрели животни клинично значимите находки се отнасят основно до черния дроб и гастроинтестиналния тракт. Чернодробната токсичност се изразява в повишение на чернодробните ензими, теглото на черния дроб и микроскопските находки, включващи хепатоцелуларна некроза. Чернодробната токсичност може да се мониторира в клиниката чрез измерване на АлАТ, АсАТ и алкалната фосфатаза. При пациенти, лекувани с Agenerase в хода на клинични изпитвания, не се наблюдава значителна хепатотоксичност по време на прилагане или след прекъсване приема на Agenerase.

Ампренавир не повлиява фертилитета. Проучвания при животни не установяват локална токсичност и сенсibiliзиращ ефект, но е установено слабо изразено дразнене на очите при зайци.

Изследванията за токсичност при млади животни, лекувани от четири дневна възраст, показват висока смъртност в контролната група и при групите, приемащи ампренавир. Тези резултати предполагат, че при млади животни липсват добре развити метаболитни пътища и те не могат адекватно да метаболизират и екскретират ампренавир или някои от критичните компоненти на лекарствената форма (като пропиленгликол, PEG400). Не може обаче да се изключи възможността за анафилактична реакция, свързана с PEG400. Безопасността и ефикасността на ампренавир при деца под 4-годишна възраст все още не са установени.

При бременни мишки, зайци и плъхове не се наблюдаваха сериозни въздействия върху развитието на ембриона и фетуса. При приемането на терапевтични дози при системна плазмена експозиция значително под (при зайци) и незначително над (при плъхове) очакваните експозиции при човека, обаче, бяха наблюдавани незначителни изменения като увеличение на тимуса и незначителни вариации в скелета, които показват забавяне на развитието. Установи се дозозависимо увеличаване на теглото на плацентата при зайците и плъховете, което може да показва въздействие върху функциите на плацентата. Поради тази причина се препоръчва жените във фертилна възраст, които приемат Agenerase, да прилагат надеждни противозачатъчни средства (например бариерни методи).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Обвивка на капсулата:

желатин,
глицерол,
d-сорбитол (E420) и разтвор на сорбитани,
титанов диоксид,
червено мастило.

Капсулно съдържимо:

d-алфа токоферил полиетилен гликол 1000 сукцинат (TPGS),
макрогол 400 (PEG 400),
пропилен гликол.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена.

6.5 Данни за опаковката

Една или две бели бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), всяка съдържаща по 240 капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 октомври 2000

Дата на последно подновяване: 17 ноември 2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Agenerase 15 mg/ml перорален разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Agenerase перорален разтвор съдържа 15 mg/ml ампренавир (*amprenavir*).

Помощни вещества:

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор.

Разтворът е прозрачен, с бледожълт до жълт цвят, с аромат на грозде, дъвка и мента.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Agenerase перорален разтвор в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти е показан за лечение на възрастни и деца над 4 години, инфектирани с вируса на HIV-1, които са били лекувани с протеазен инхибитор (PI). Изборът на ампренавир трябва да се основава на изследване на индивидуалната резистентност на вируса и досегашното лечение на пациента (вж. точка 5.1).

При пациенти, които не са лекувани с протеазен инхибитор, както и при пациенти, вече лекувани с протеазен инхибитор, не е доказана полза от приложението на Agenerase перорален разтвор, подсилен с ритонавир.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да бъде назначена от лекар с опит в лечението на HIV инфекцията.

На всички пациенти трябва да се обърне внимание колко е важно стриктното съблюдаване на режима на лечение.

Разтворът се прилага перорално и може да бъде приеман с или без храна.

Agenerase се предлага и като капсули. Бионаличността на ампренавир при приложение на Agenerase пероралния разтвор е с 14 % по-ниска от тази на ампренавир от капсулите. Поради тази причина Agenerase капсули и Agenerase перорален разтвор не са взаимозаменяеми на база милиграм за милиграм (вж. точка 5.2).

Пациентите трябва да преустановят приема на Agenerase перорален разтвор веднага щом стане възможно да приемат капсулната форма (вж. точка 4.4).

Пациенти над 4-годишна възраст, които не могат да преглъщат капсули:

Препоръчаната доза Agenerase перорален разтвор е по 17 mg (1,1 ml)/ kg три пъти дневно в комбинация с други антиретровирусни лекарства, без да се надвишава обща дневна доза от 2 800 mg (вж. точка 5.1).

Фармакокинетичните взаимодействия между Agenerase и ниски дози ритонавир или други протеазни инхибитори при деца не са достатъчно добре проучени. Освен това, тъй като не може да се направят препоръки по отношение на дозирането при едновременно прилагане на Agenerase перорален разтвор с ниски дози ритонавир, при лечението на деца тази комбинация трябва да се избягва.

Деца под 4 години:

Употребата на Agenerase перорален разтвор е противопоказана при деца под 4-годишна възраст (вж. точки 4.3. и 5.3).

Пациенти в напреднала възраст:

Фармакокинетиката, ефикасността и безопасността на ампренавир не са изследвани при пациенти над 65-годишна възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане:

Въпреки че при пациенти с бъбречно увреждане не се налага промяна в прилаганата доза ампренавир, Agenerase перорален разтвор е противопоказан при пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане:

Agenerase перорален разтвор е противопоказан при пациенти с чернодробно увреждане или недостатъчност (вж. точка 4.3 и Кратката характеристика на продукта Agenerase капсули).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Поради потенциалния риск от токсичност от голямото количество на помощната съставка пропилен гликол Agenerase перорален разтвор е противопоказан при бебета и деца до 4-годишна възраст, бременни жени, пациенти с чернодробно увреждане или недостатъчност и пациенти с бъбречна недостатъчност. Agenerase перорален разтвор е противопоказан също при пациенти, лекувани с дисулфирам или други лекарствени продукти, които намаляват метаболизма на алкохола (напр. метронидазол) и продукти, съдържащи алкохол (напр. ритонавир перорален разтвор) или допълнително количество пропилен гликол (вж. точки 4.4 и 5.1).

Agenerase не трябва да се прилага съвместно с лекарствени продукти с тясна терапевтична ширина, които са субстрати на цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Едновременното им приложение може да доведе до конкурентно инхибиране на метаболизма на тези лекарства и да създаде възможност за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции като сърдечна аритмия (напр. амиодарон, бепридил, квинидин, терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид), подтискане на дишането и/или удължаване на седирането (напр. перорално прилаган триазолам и перорално прилаган мидазолам (за предупреждения по отношение на парентерално прилаган мидазолам вж. точка 4.5)) или периферен вазоспазм или исхемия и исхемия на други тъкани, включително мозъчна или миокардна исхемия (напр. производните на ерготамин).

Комбинирането на рифампицин с Agenerase, който се прилага едновременно с ниска доза ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.5).

Пациентите, приемащи ампренавир, не трябва да употребяват продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), тъй като при едновременното им приложение се очаква понижаване на плазмените концентрации и намалени клинични ефекти на ампренавир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат уведомявани, че Agenerase или другите прилагани в момента антиретровирусни лекарства не лекуват HIV инфекцията и че е възможно развитието на опортюнистични инфекции и други усложнения от HIV инфекцията. Не е доказано, че съвременното антиретровирусно лечение, включващо Agenerase, предотвратява риска от предаване на HIV посредством полов контакт или кръвна контаминация. Трябва да продължават да бъдат вземани подходящи предпазни мерки.

Въз основа на съвременните данни за фармакодинамиката на лекарството, ампренавир трябва да се прилага в комбинация с най-малко два други антиретровирусни продукти. При прилагането на ампренавир като монотерапия бързо се появяват резистентни вируси (вж. точка 5.1).

Чернодробно заболяване: Главният път на метаболизъм на ампренавир и на помощното вещество пропилен гликол е през черния дроб. Agenerase перорален разтвор не трябва да бъде прилаган при пациенти с чернодробно увреждане или недостатъчност (вж. точка 4.3).

Пациенти, приемащи Agenerase перорален разтвор, особено тези с бъбречно увреждане или с намалена способност за метаболизиране на пропилен гликол (напр. лица от азиатски произход), трябва да бъдат проследявани за нежелани реакции, свързани с високо съдържание на пропилен гликол (550 mg/ml) като гърчове, ступор, тахикардия, хиперосмоларитет, лактатна ацидоза, бъбречна токсичност, хемолiza. За пациенти с бъбречна недостатъчност, чернодробно увреждане или недостатъчност, деца и бременни жени, вж. точка 4.3. Противопоказано е едновременното приложение на Agenerase перорален разтвор с дисулфирам или други лекарства, които намаляват метаболизма на алкохола (напр. метронидазол), или продукти, които съдържат алкохол (напр. ритонавир перорален разтвор) или допълнителен пропилен гликол (вж. точка 4.3 и 4.5).

Лекарствени взаимодействия

Едновременната употреба на Agenerase с ритонавир и флутиказон или други глюкокортикостероиди, които се метаболизират от CYP3A4 не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението надвишава риска от системни кортикостероидни ефекти, вкл. синдром на Cushing и надбъбречна супресия (вж. точка 4.5).

Метаболизмът на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата ловастатин и симвастатин е силно зависим от CYP3A4, ето защо едновременната употреба на Agenerase със симвастатин или ловастатин не се препоръчва, поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Внимание също трябва да се обръща ако Agenerase се приема едновременно с аторвастатин, който се метаболизира в по-малка степен от CYP3A4. В този случай, може да се объсни намаляване на дозата на аторвастатин. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазен инхибитор се препоръчва употреба на правастатин или флувастатин (вж. точка 4.5).

Необходимо е проследяване на концентрацията при едновременното приложение на Agenerase с някои лекарства, които могат да причинят сериозни или животозастрашаващи реакции. Такива продукти са карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, трицикличните антидепресанти и варфарин (да се наблюдава международното стандартизирано съотношение (International Normalized Ratio)). Така ще се сведе до минимум рискът от възникване на потенциални проблеми, свързани с безопасността при едновременна употреба.

Не се препоръчва едновременната употреба на Agenerase с халофантрин или системно приложен лидокаин (вж. точка 4.5).

Антиконвулсантите (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) трябва да се прилагат с внимание. При пациенти, приемащи едновременно тези лекарства е възможно Agenerase да е с

по-малка ефикасност поради намалените плазмени концентрации на ампренавир (вж. точка 4.5).

Препоръчва се проследяване на терапевтичните концентрации на лекарствените продукти, подтискащи имунната система (циклоспорин, такролимус, рапамицин), когато тези лекарства се прилагат едновременно с Agenerase (вж. точка 4.5).

При едновременна употреба на Agenerase с PDE5 инхибитори (напр. силденафил и варденафил) се изисква особено внимание (вж. точка 4.5).

При едновременна употреба на Agenerase с делавирдин (вж. точка 4.5) се изисква особено внимание.

Препоръчително е намаляване на дозата на рифабутин с най-малко 50 % при приложението му с Agenerase (вж. точка 4.5).

Ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде променена, но няма достатъчно информация, за да може да се предвиди характера на взаимодействията с ампренавир. Затова при жени във фертилна възраст се препоръчват алтернативни методи за контрацепция (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на ампренавир и метадон води до намаляване концентрациите на метадон. Затова при едновременно приложение на ампренавир и метадон, пациентите трябва да бъдат проследявани за поява на опиатен абстинентен синдром, особено ако приемат и ритонавир в ниски дози. Понастоящем не могат да бъдат направени препоръки относно намаляване дозата на ампренавир, в случаите в които ампренавир се прилага едновременно с метадон.

Agenerase перорален разтвор съдържа витамин Е (46 IU/ml), затова не се препоръчва допълнителен прием на витамин Е.

Agenerase перорален разтвор съдържа 1 mg/ml калий. Това трябва да се има предвид при предписване на продукта на пациенти с намалена бъбречна функция или на пациенти, които са на диета с контролиран прием на калий.

Agenerase перорален разтвор съдържа и 4 mg/ml натрий. Това трябва да се има предвид при предписване на продукта на пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

Обриви/Кожни реакции

При повечето пациенти с лека или умерена форма на обрив може да се продължи прилагането на Agenerase. Приемането на подходящи антихистаминови продукти (напр. цетиризин дихидрохлорид) може да редуцира сърбежа и да ускори изчезването на обрива. Ако обривът е придружен от системни или алергични симптоми или засягане на лигавиците, приемането на Agenerase трябва да се преустанови завинаги (вж. точка 4.8).

Хипергликемия

При пациенти, приемащи антиретровирусни лекарства, включително протеазни инхибитори, са съобщавани развитие на диабет, хипергликемия или влошаване на вече проявен захарен диабет. При някои пациенти хипергликемията е била тежка и в някои случаи е довела до кетоацидоза. Много от пациентите са имали съпътстващи състояния, при някои от които се е наложила терапия с лекарства, които са свързани с развитие на захарен диабет и хипергликемия. Преди да се започне лечение с Agenerase и на периодични интервали по време на лечението, трябва да се правят изследвания на нивото на глюкозата в кръвта.

Липодистрофия

Установено е, че комбинираната антиретровирусна терапия е свързана с преразпределение на телесната мастна тъкан (липодистрофия) при HIV пациенти. Не са изяснени дългосрочните последици от това явление. Механизмът не е установен напълно. Предполага се връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори (PIs), и липоатрофията и нуклеозидните аналози, инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs). Повишеният риск от липодистрофия се свързва с индивидуални фактори като напреднала възраст и с фактори, свързани с лекарствата, като по-голяма продължителност на антиретровирусната терапия и свързани метаболитни нарушения. Клиничният преглед трябва да включва оценка на физически белези за преразпределение на мастната тъкан.

Повишаване на липидите

Лечението с ампренавир води до повишаване на концентрацията на триглицеридите и холестерола. Преди да се започне лечение с Agenerase и на периодични интервали по време на лечението, трябва да се правят изследвания на стойностите на триглицеридите и холестерола, вж. точка 4.8.

Липидните нарушения трябва да бъдат овладявани по клинично приетите начини.

Пациенти с хемофилия

Има данни за засилено кървене, включващо спонтанни кожни хематоми и хемартрози, при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои от пациентите е даван допълнително фактор VIII. При повече от половината регистрирани случаи лечението с протеазни инхибитори е продължило или е било възобновено, ако е било прекъснато. Въпреки че механизмът на действие все още не е изяснен, счита се, че може да има причинна връзка между засиленото кървене и приема на продукта. Затова пациентите хемофилици трябва да бъдат уведомени за възможността от засилено кървене.

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени и да доведе до сериозно клинично състояние или до влошаване на симптоматиката. Тези реакции са наблюдавани обикновено в рамките на първите няколко седмици или месеци след началото на CART. Такива примери са цитомегаловирусният ретинит, генерализираната и/или огнищната микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ампренавир се метаболизира главно в черния дроб чрез ензима CYP3A4. Затова лекарства, които имат същия път на метаболизъм или променят активността на CYP3A4, могат да изменят фармакокинетиката на ампренавир. От своя страна ампренавир може също да промени фармакокинетиката на други лекарства със същия път на метаболизиране.

Противопоказани комбинации (вж. точка 4.3)

СУР3А4 субстрати с тесен терапевтичен индекс

Agenerase не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти с тясна терапевтична ширина, съдържащи активни вещества-субстрати на цитохром Р450 3А4 (СУР3А4).

Едновременната употреба може да доведе до конкурентно инхибиране на метаболизма на тези активни вещества и по този начин до повишаване на плазмените им нива и до сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции като сърдечна аритмия (напр. амиодарон, астемизол, бепридил, цизаприд, пимозид, квиинидин, терфенадин) или периферен вазоспазъм или исхемия (напр. ерготамин, дихидроерготамин).

Рифампицин

Рифампицин е мощен СУР3А4 индуктор. Установено е, че води до намаляване на АUC на ампренавир с 82%, което може да доведе до вирусологичен неуспех и развитие на резистентност. При опитите да се преодолее намалената експозиция чрез увеличаване на дозата на другите протеазни инхибитори с ритонавир, е наблюдавана висока честота на реакциите от страна на черния дроб. Комбинирането на рифампицин с Agenerase, който се прилага едновременно с ниска доза ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.3).

Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

Серумните нива на ампренавир могат да се понижат при едновременно приложение на растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Това действие се дължи на индуциране от жълтия кантарион на ензимите, метаболизиращи лекарството. Поради тази причина Agenerase не трябва да се комбинира с растителни лекарствени продукти, съдържащи жълт кантарион. Ако пациентът вече приема растителни продукти, съдържащи жълт кантарион, трябва да се проверят нивата на ампренавир и по възможност вирусните нива, и да се спре приемът на растителните продукти. Нивата на ампренавир може да нараснат при спирането на лекарството, съдържащо жълт кантарион. Това може да наложи промяна в дозата на ампренавир. Индуциращият ефект може да персистира за най-малко 2 седмици след прекратяване на лечението с продукта, съдържащ жълт кантарион.

- **Други комбинации**

Да се вземе под внимание, че данните за посочените по-долу взаимодействия са получени при възрастни.

Антиретровирусни лекарства

- **Протеазни инхибитори (PIs):**

Индинавир: АUC, C_{min} и C_{max} на индинавир намаляват съответно с 38%, 27% и 22% при едновременен прием с ампренавир. Клиничната значимост на тези изменения не е установена. АUC, C_{min} и C_{max} на ампренавир се увеличават съответно с 33%, 25% и 18%. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от двата продукта, когато индинавир се прилага в комбинация с ампренавир.

Саквинавир: АUC и C_{min} на саквинавир намаляват съответно с 19% и 48%, а C_{max} се повишава с 21% при едновременен прием с ампренавир. Клиничната значимост на тези изменения не е установена. АUC, C_{min} и C_{max} на ампренавир намаляват съответно с 32%, 14% и 37%. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от двата продукта, когато саквинавир се прилага в комбинация с ампренавир.

Нелфинавир: АUC, C_{min} и C_{max} на нелфинавир се увеличават съответно с 15%, 14% и 12% при едновременен прием с ампренавир. C_{max} на ампренавир намалява с 14%, докато АUC и C_{min} се увеличават съответно с 9% и 189%. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е

от двата продукта, когато нелфинавир се прилага в комбинация с ампренавир (вж. също така ефавиренц по-долу).

Ритонавир: AUC и C_{\min} на ампренавир се увеличават съответно с 64 % и 508 %, а C_{\max} намалява с 30 % когато ритонавир (100 mg два пъти дневно) се приема едновременно с ампренавир (600 mg два пъти дневно), в сравнение със стойностите, получени след прием на ампренавир капсули (1 200 mg два пъти дневно). В клинични изпитвания с приложение на ампренавир в доза 600 mg два пъти дневно и ритонавир в доза 100 mg два пъти дневно са потвърдени ефикасността и безопасността на този режим.

Агенерасе перорален ратвор и ритонавир перорален разтвор не трябва да се прилагат едновременно (вж. точка 4.3).

Лопинавир/ритонавир (Kaletra): В отворено фармакокинетично проучване, независимо от храненето, AUC, C_{\min} и C_{\max} на лопинавир намаляват съответно с 38 %, 28 % и 52 % когато ампренавир (750 mg два пъти дневно) е приеман в комбинация с Kaletra (400 mg лопинавир + 100 mg ритонавир два пъти дневно). В същото проучване AUC, C_{\min} и C_{\max} на ампренавир се повишават съответно със 72 %, 12 % и 483 %, в сравнение със стойностите след прием на стандартните дози ампренавир (1 200 mg два пъти дневно).

Плазмените C_{\min} стойности на ампренавир, достигнати при прием на комбинацията от ампренавир (600 mg два пъти дневно) и Kaletra (400 mg лопинавир + 100 mg ритонавир два пъти дневно) са по-ниски с приблизително 40-50 % в сравнение със стойностите, достигнати при прием на ампренавир (600 mg два пъти дневно) и ритонавир (100 mg два пъти дневно). Добавянето на ритонавир към режима ампренавир и Kaletra повишава стойностите на C_{\min} на лопинавир, но не и тези на ампренавир. Не могат да бъдат направени препоръки за дозирането на ампренавир и Kaletra при едновременното им приложение, но е необходимо внимателно проследяване, тъй като безопасността и ефикасността на тази комбинация не са установени.

- **Нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs):**

Зидовудин: AUC и C_{\max} на зидовудин се увеличават съответно с 31% и 40% при едновременен прием с ампренавир. AUC и C_{\max} на ампренавир остават непроменени. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от двата продукта, когато зидовудин се прилага в комбинация с ампренавир.

Ламивудин: AUC и C_{\max} на ламивудин и ампренавир остават непроменени при едновременен прием на двата лекарствени продукта. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от двата продукта, когато ламивудин се прилага в комбинация с ампренавир.

Абакавир: AUC, C_{\min} и C_{\max} на абакавир остават непроменени при едновременен прием с ампренавир. AUC, C_{\min} и C_{\max} на ампренавир се увеличават съответно със 29%, 27% и 47%. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от двата продукта, когато абакавир се прилага в комбинация с ампренавир.

Диданозин: Не са провеждани фармакокинетични проучвания с ампренавир в комбинация с диданозин; все пак, поради наличието на антиациден компонент се препоръчва прилагането на диданозин и Агенерасе с интервал от най-малко един час (вж. по-долу Антиацидни продукти).

- **Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs):**

Ефавиренц: Има наблюдения, че при възрастни ефавиренц намалява C_{\max} , AUC и $C_{\min,ss}$ на ампренавир с приблизително 40%. Когато ампренавир се приема с ритонавир, ефектът на ефавиренц се компенсира от бустерния фармакокинетичен ефект на ритонавир. По тази причина ако ефавиренц се приема в комбинация с ампренавир (600 mg два пъти дневно) и ритонавир (100 mg два пъти дневно) не се налага промяна в дозировката.

Не се налага промяна в дозировката на който и да е от продуктите и в случаите когато ефавиренц се приема в комбинация с ампренавир и нелфинавир.

Не се препоръчва лечение с ефавиренц в комбинация с ампренавир и саквинавир, тъй като би се намалила експозицията на двата протеазни инхибитора.

Не може да се препоръча дозировка за едновременното приложение на ампренавир в комбинация с друг протеазен инхибитор и ефавиренц при деца.

Невирапин: Въз основа на действието му върху други протеазни инхибитори и ограничените налични данни се предполага, че невирапин може да понижи серумните концентрации на ампренавир.

Делавирдин: При едновременен прием с ампренавир AUC, C_{max} и C_{min} на делавирдин намаляват съответно с 61%, 47% и 88%. AUC, C_{max} и C_{min} на ампренавир се увеличават съответно със 130%, 40% и 125%.

Не може да се препоръча дозировка за едновременното приложение на ампренавир и делавирдин. Необходимо е внимание при едновременно приложение на тези лекарствени продукти, тъй като делавирдин може да е по-малко ефикасен поради намалени и потенциално субтерапевтични плазмени концентрации.

Антибиотици/антимикотици:

Рифабутин: Едновременният прием на ампренавир с рифабутин е довел до 193 % увеличение на AUC на рифабутин и увеличение на свързаните с рифабутин нежелани лекарствени реакции. Увеличените плазмени концентрации на рифабутин вероятно са резултат от инхибирането от страна на ампренавир на медиацията от CYP3A4 метаболизъм на рифабутин. Въпреки че не е налице клинична информация, когато от клинична гледна точка е необходимо едновременното приложение на рифабутин и Agenerase, препоръчваната дозировка на рифабутин трябва да се намали най-малко наполовина.

Кларитромицин: AUC и C_{min} на кларитромицин остават непроменени, а C_{max} намалява с 10 % при едновременен прием с ампренавир. AUC, C_{min} и C_{max} на ампренавир се увеличават съответно с 18%, 39% и 15%. Не е необходимо коригиране на дозировката на който и да е от продуктите при едновременното приложение на кларитромицин и ампренавир.

Еритромицин: Не са провеждани фармакокинетични проучвания на Agenerase в комбинация с еритромицин; все пак съществува възможността плазмените концентрации и на двата медикамента да се повишат при едновременен прием.

Кетоконазол/Итраконазол: AUC и C_{max} на кетоконазол се увеличават съответно с 44% и 19% при едновременен прием с ампренавир. AUC на ампренавир се увеличава с 31%, а C_{max} намалява с 16%. Очаква се концентрациите на итраконазол да се увеличават по същия начин както на кетоконазол. Не е необходимо адаптиране на дозата на който и да е от продуктите при приложение на кетоконазол или итраконазол в комбинация с ампренавир.

Метронидазол: Agenerase перорален разтвор е противопоказан при пациенти, приемащи метронидазол (вж. точка 4.3).

Други възможни взаимодействия:

Изброените по-долу лекарства, включително упоменатите субстрати, индуктори или инхибитори на CYP3A4, приложени едновременно с Agenerase могат да доведат до взаимодействия. Клиничната значимост на подобни възможни лекарствени взаимодействия не е изследвана и не е известна. Затова пациентите трябва да бъдат наблюдавани за токсични реакции, причинени от комбинирането на Agenerase с подобни лекарства.

Алкохол и инхибитори на алкохолния метаболизъм: Пероралният разтвор Agenerase съдържа пропилен гликол (550 mg/ml), който се метаболизира главно от ензима алкохолдеhidрогеназа. Поради тази причина е противопоказано едновременно приложение с дисулфирам или други лекарства, забавящи алкохолния метаболизъм (напр. метронидазол) или лекарствени продукти, съдържащи алкохол (например ритонавир перорален разтвор) или пропилен гликол (вж. точка 4.3. и 4.4).

Антиацидни лекарства: На основата на информацията за други протеазни инхибитори се препоръчва да не се приемат антиацидни средства едновременно с Agenerase, тъй като това може да доведе до влошаване на резорбцията. Препоръчва се приемът на антиацидни лекарства и Agenerase да бъде отделен с интервал от най-малко един час.

Антиконвулсантни активни вещества

Едновременното приложение на ампренавир и антиконвулсантни активни вещества, известни като ензимни индуктори (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин) може да доведе до понижаване на плазмените концентрации на ампренавир. Тези комбинации трябва да се прилагат внимателно, като се препоръчва проследяване на терапевтичната концентрация (вж. точка 4.4).

Калциеви антагонисти: Серумните концентрации на амлодипин, дилтиазем, фелодипин, израдипин, никардипин, нифедипин, нимодипин, низолдипин и верапамил могат да се повишат от ампренавир. Поради това тяхната активност и токсичност може да се повишат.

Лекарства за лечение на еректилна дисфункция: Въз основа на информацията за други протеазни инхибитори трябва да се подхожда внимателно при предписването на PDE5 инхибитори (силденафил и варденафил) на пациенти, приемащи Agenerase. Едновременното приложение с Agenerase може значително да повиши плазмените концентрации на PDE5 инхибиторите и свързаните с тях нежелани събития, вкл. хипотония, нарушения на зрението и приапизъм (вж. точка 4.4).

Флутиказон пропионат (взаимодействие с ритонавир): в клинично изпитване, при което ритонавир 100 mg капсули два пъти дневно е прилаган едновременно с 50 µg флутиказон пропионат интраназално (4 пъти дневно) за 7 дни при здрави индивиди, плазмените нива на флутиказон пропионат са се повишили значително, докато същинските нива на кортизола са се понижали с приблизително 86 % (при 90 % интервал на доверителност 82-89 %). По-голям ефект може да се очаква при инхалиране на флутиказон пропионат. При пациенти, приемащи ритонавир и флутиказон пропионат инхалаторно или интраназално, има съобщения за поява на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Къшинг и подтискане на надбъбречните жлези. Това може да се наблюдава и при други кортикостероиди, които се метаболизират по пътя на P450 3A, напр. будезонид. Следователно, едновременното прилагане на Agenerase с ритонавир и тези глюкокортикоиди не се препоръчва, освен ако възможните ползи от лечението надвишават риска от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Трябва да се обмисли промяна на дозата на глюкокортикоидите със строго проследяване на местните и системни ефекти или преминаване към друг кортикостероид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. беклометазон). Освен това, при прекъсване приема на глюкокортикоиди може да се наложи прогресивно намаляване на дозата за по-продължителен период от време. Все още не са известни ефектите на системна експозиция на високи дози флутиказон върху плазмените нива на ритонавир.

HMG-CoA редуктазни инхибитори: Очаква се HMG-CoA редуктазните инхибитори, чийто метаболизъм силно зависи от CYP3A4, като ловастатин и симвастатин, да имат подчертано повишени плазмени концентрации, когато се прилагат едновременно с Agenerase. Тъй като повишени концентрации HMG-CoA редуктазни инхибитори могат да причинят миопатия, включително рабдомиолиза, комбинацията на тези лекарствени продукти с Agenerase не се препоръчва. Метаболизмът на аторвастатин е по-малко зависим от CYP3A4. Когато се прилага с Agenerase се препоръчва прилагане на най-ниската възможна доза аторвастатин.

Метаболизмът на правастатин и флувастатин не е зависим от CYP3A4 и взаимодействия с протеазни инхибитори не се очакват. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазен инхибитор се препоръчват правастатин или флувастатин.

Имуносупресори: препоръчва се често проследяване на терапевтичните концентрации на имуносупресорите до стабилизиране на нивата, тъй като плазмените концентрации на циклоспорин, рапамицин и такролимус могат да се повишат при едновременното им прилагане с ампренавир (вж. точка 4.4).

Мидазолам: мидазолам се метаболизира екстензивно от CYP3A4. Едновременното приложение с Agenerase с или без ритонавир може да доведе до голямо увеличение в концентрацията на този бензодиазепин. Не е извършвано проучване на лекарствените взаимодействия при едновременно приложение на Agenerase с бензодиазепини. Въз основа на данните за други CYP3A4 инхибитори, се очаква плазмената концентрация на мидазолам да е значително по-висока, когато мидазолам се прилага перорално. Затова Agenerase не трябва да се прилага едновременно с перорално приложен мидазолам (вж. точка 4.3), а при едновременното приложение на Agenerase с парентерално приложен мидазолам се изисква повишено внимание. Данните от едновременна употреба на парентерално приложен мидазолам с други протеазни инхибитори предполагат възможно 3-4кратно увеличаване на плазмените нива на мидазолам. Ако Agenerase с или без ритонавир се прилага едновременно с парентерално приложен мидазолам, това трябва да се направи в интензивно или подобно отделение, където може да се осигури непрекъснато клинично наблюдение и подходящо медицинско лечение в случай на подтискане на дишането и/или удължаване на седиранието. Трябва да се обмисли корекция на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от еднократна доза мидазолам.

Метадон и опиатни производни: едновременното приложение на метадон и ампренавир води до намаляване на C_{max} и AUC на активния метадонов енантиомер (R-enantiomer) съответно с 25 % и 13 %, докато C_{max} , AUC и C_{min} на неактивния метадонов енантиомер (S-enantiomer) намаляват съответно с 48 %, 40 % и 23 %. При едновременно приложение на метадон и ампренавир пациентите трябва да бъдат проследявани за развитие на опиатен абстинентен синдром, особено ако се прилага и ритонавир в ниски дози.

При сравнение с контролна група е установено, че едновременното приложение на метадон и ампренавир води до намаляване на AUC, C_{max} и C_{min} на серумния ампренавир съответно с 30 %, 27 % и 25 %. Понастоящем не могат да бъдат направени препоръки относно намаляване дозата на ампренавир при едновременен прием на ампренавир и метадон поради ниската надеждност на резултатите, събирани при несъответстваща контролна група.

Перорални антикоагуланти: препоръчва се засилено проследяване на международното стандартизирано съотношение в случай на прилагане на Agenerase с варфарин или други перорални антикоагуланти поради възможното намаляване или повишаване на антитромботичния им ефект (вж. точка 4.4).

Стероиди: Естрогените и прогестогените може да взаимодействат с ампренавир, но наличната към момента информация не е достатъчна да се определи естеството на взаимодействието. Едновременното приложение на 0,035 mg етинил естрадиол и 1,0 mg норетиндрон води до намаляване на AUC и C_{min} на ампренавир съответно с 22 % и 20 %. C_{max} остава непроменена. C_{min} на етинил естрадиол се е повишила с 32 %, а AUC и C_{min} на норетиндрон са се повишили съответно с 18 % и 45 %. На жените във фертилна възраст се препоръчва използването на алтернативни методи за контрацепция.

Трициклични антидепресанти: препоръчва се внимателно проследяване на терапевтичните и на нежеланите лекарствени реакции на трицикличните антидепресанти когато те (например дезипрамин и нортриптилин) се прилагат едновременно с Agenerase (вж. точка 4.4).

Пароксетин: плазмените концентрации на пароксетин могат да се понижат значимо при едновременно прилагане с ампренавир и ритонавир. Механизмът на това взаимодействие остава

неизяснен. Въз основа на историческо сравнение, фармакокинетичните параметри на ампренавир не се променят от пароксетин. Следователно, ако пароксетин се прилага с Agenerase и ритонавир, препоръваният подход е титриране на дозата на пароксетин, въз основа на клиничната оценка на повлияването от антидепресанта. Освен това, пациентите, които са на постоянна доза пароксетин и започват лечение с Agenerase и ритонавир, трябва да се проследяват по отношение на повлияването от антидепресанта.

Други вещества: Плазмените концентрации на други вещества също могат да бъдат повишени от ампренавир. Такива вещества са клозапин, циметидин, дапсон и лоратадин. Някои вещества могат да имат сериозни нежелани реакции при приемането им с Agenerase (напр. лидокаин, приложен системно, и халофантрин). Не се препоръчва едновременната им употреба (вж. точка 4.4).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: Няма достатъчно данни за употребата на ампренавир при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Agenerase перорален разтвор не трябва да се използва по време на бременност поради потенциален риск от токсичност за плода от съдържащия се в продукта пропилен гликол (вж. точка 4.3).

Кърмене: Сродни на ампренавир вещества са открити в млякото на пълхове, но не е известно дали ампренавир се екскретира в човешкото мляко. При изследване за репродуктивност на бременни пълхове приложените дози през периода от имплантация до лактация са довели до намалено наддаване на тегло в поколението по време на кърменето. Системната експозиция на пълховете майки при това наблюдение е била сходна с тази за човека, след приложение на препоръчаната доза. По-нататъшното развитие на тези поколения, включително фертилността и репродуктивните възможности, не е било повлияно от прилагането на ампренавир при майките.

Поради това на майки, лекувани с Agenerase, се препоръчва да не кърмят. Освен това се препоръчва инфектирани с HIV жени да не кърмят, за да предпазят поколението от инфектиране с HIV.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на Agenerase в комбинация с други антиретровирусни лекарства при възрастни и деца над 4-годишна възраст е проучена в контролирани клинични изпитвания. Нежеланите реакции, за които се приема, че са свързани с лечението с Agenerase, са гастроинтестинални прояви, обриви и орална/периорална парестезия. Повечето нежелани реакции, свързани с терапията, са били слабо до средно проявени по тежест, с ранно начало и рядко са водели до ограничения в лечението. За повечето от тези реакции не е ясно дали са свързани с приложението на Agenerase, със съпътстващото лечение, използвано при HIV заболяването, или с протичането на самата болест.

Проявеният профил на безопасност при деца е подобен на този при възрастни.

Нежеланите реакции са изброени по-долу в съответствие с MedDRA класификацията и абсолютна честота. Използват се следните категории в зависимост от честотата:

Много чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100$ и $<1/10$
Нечести	$\geq 1/1\ 000$ и $<1/100$

Редки $\geq 1/10\ 000$ и $<1/1\ 000$

Категориите по честота за посочените по-долу нежелани реакции са базирани на данните от клинични изпитвания и на постмаркетингови данни.

Данните за повечето от нежеланите събития по-долу са от две клинични изпитвания (PROAB3001, PROAB3006) при пациенти, нелекувани досега с протеазни инхибитори и приемачи Aгенерасе 1200 mg два пъти дневно. Включени са реакциите (степен 2-4), съобщени от изследователите в проучването като свързани с изпитваното лечение, и наблюдавани при $> 1\%$ от пациентите, както и спешните за лечение лабораторни патологични реакции степен 3-4. Трябва да се отбележи, че основните нива в сравнителните групи не са взети под внимание.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: Хиперхолестеролемия

Чести: Повишени триглицериди, повишена амилаза, патологично преразпределение на мастната тъкан, анорексия

Нечести: Хипергликемия

Повишените триглицериди, повишената амилаза и хипергликемията (степен 3-4) са съобщавани главно при пациенти с патологични изходни стойности.

Повишенията на нивата на холестерола са с интензитет 3-4 степен.

Комбинираната антиретровирусна терапия е свързана с преразпределение на телесната мастна тъкан (липодистрофия) при пациенти с HIV-инфекция, включително загуба на периферната и лицевата подкожна мастна тъкан, повишаване на абдоминалната и висцералната мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и натрупване на мастна тъкан дорзоцервикално (бизонска гърбица).

Симптомите на патологично преразпределение на мастната тъкан не са наблюдавани често в проучването PROAB3001 с ампренавир. Съобщен е само един случай (бизонска гърбица) при 113 лица ($< 1\%$), които преди това не са били лекувани с антиретровирусни средства, лекувани с ампренавир в комбинация с ламивудин/зидовудин за период от време със средна продължителност 36 седмици. В проучването PROAB3006 са съобщени седем случая (3 %) при 245 лица, лекувани с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза в миналото, на терапия с ампренавир, и при 27 (11 %) от 241 индивида, лекувани с индинавир в комбинация с няколко нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза за период от време със средна продължителност 56 седмици ($p < 0,001$).

Комбинираното антиретровирусно лечение е свързано с метаболитни патологични състояния като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (вж. точка 4.4).

Психични нарушения

Чести: Нарушения на настроението, депресивни нарушения

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

Чести: Орални/периорални парестезии, тремор, разстройства на съня

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: Диария, гадене, флатуленция, повръщане

Чести: Коремна болка, коремен дискомфорт, диспептични симптоми, диарични изпражнения

Хепато-билиарни нарушения

Чести: Повишени трансминази
Нечести: Хипербилирубинемия

Повишени трансминази и хипербилирубинемия (степен 3-4) са съобщавани главно при пациенти с патологични изходни стойности. Почти всички индивиди с нарушени чернодробни функционални тестове са били ко-инфектирани с вирусите на хепатит В или С.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: Обрив
Нечести: Ангиоедем
Редки: Синдром на Stevens Johnson

Обривите обикновено са били от леки до умерени, еритематозни или макуло-папулозни ерупции, с или без сърбеж, появяващи се през втората седмица от лечението и отминаващи спонтанно след две седмици без прекъсване на лечението с ампренавир. По-голям брой случаи с обрив са съобщени при пациенти, лекувани с ампренавир в комбинация с ефавиренц. При пациенти, лекувани с ампренавир са наблюдавани и тежки или живото-застрашаващи реакции (вж. точка 4.4).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Повишена СРК, миалгия, миозит и рядко рабдомиолиза са съобщавани при прием на протеазни инхибитори, особено в комбинация с нуклеозидни аналози.

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Умора

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит по време на започване на комбинираното антиретровирусно лечение, може да се наблюдават възпалителни реакции от асимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Ограниченият опит с Agenerase перорален разтвор показва сходен профил на безопасност с този на капсулите.

При пациенти, лекувани с протеазен инхибитор преди, приемането на Agenerase капсули 600 mg два пъти дневно с ниска доза ритонавир, 100 mg два пъти дневно, характерът и честотата на нежеланите реакции (степен 2-4) и лабораторните патологични състояния степен 3/4 са били подобни на наблюдаваните при самостоятелно приложение на Agenerase, с изключение на повишените нива на триглицеридите и СРК, които са били много чести при пациентите, приемащи Agenerase и ниска доза ритонавир.

4.9 Предозиране

Рядко се съобщават случаи на предозиране с Agenerase. При предозиране пациентът трябва да се наблюдава за възможни токсични прояви (вж. точка 4.8.). Ако е необходимо, се прилага стандартно поддържащо лечение. Ампренавир се свързва във висока степен с плазмените

протеини, затова използването на диализа за снижаване на плазмената му концентрация е без ефект.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: протеазен инхибитор, АТС код: J05A E05

Механизъм на действие

Ампренавир е конкурентен инхибитор на HIV-1 протеазата. Ампренавир се свързва с активното място на HIV-1 протеазата и по този начин предотвратява образуването на прекурсорите на вирусните полипротеини gag и gag-pol. В резултат на това се образуват незрели, неинфекциозни вирусни частици. *In vitro* антивирусната активност, която е наблюдавана при фозампренавир, се дължи на наличието на незначителното количество ампренавир.

In vitro антивирусна активност

In vitro антивирусната активност на ампренавир е оценявана срещу HIV-1 ППВ както при остро, така и при хронично инфектирани лимфобластни клетъчни линии (MT-4, CEM-CCR5, H9) и при лимфоцити от периферната кръв. Инхибиторната концентрация от 50% (IC₅₀) на ампренавир варира от 0,012 до 0,08 μM при остро инфектираните клетки, а при хронично инфектираните е 0,41 μM (1 μM = 0,50 μg/ml). Не е определена връзката между *in vitro* анти-HIV-1 активността на ампренавир и инхибирането на репликацията на HIV-1 при хора.

Резистентност

In vitro

HIV-1 изолати с намалена чувствителност към ампренавир са селектирани по време на серийни пасажни експерименти *in vitro*. Намалената чувствителност към ампренавир е свързана с вирус, който е развил мутации I50V или I84V или V32I+I47V или I54M.

In vivo

а) Пациенти, които не са били лекувани с протеазен инхибитор (PI) или с ART (Забележка: Употребата на Agenerase не е одобрена при ART или PI-нелекувани пациенти).

В програмите за разработване на ампренавир/фозампренавир, с или без едновременно приложение на ритонавир, са оценени различни схеми на лечение. Анализът на пробите с вирусологичен неуспех при тези схеми определя четири основни пътя на резистентността: V32I+I47V, I50V, I54L/M и I84V. Наблюдаваните допълнителни мутации, които могат да допринесат за резистентността са: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L, Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V, и I93L.

Когато ART- нелекувани пациенти са лекувани с одобрените понастоящем дози на фозампренавир/ритонавир, както и при други PI схеми, подсилени с ритонавир, описаните мутации са наблюдавани рядко. При ESS100732 16 пациента от 434 ART-нелекувани пациенти, получавали 700 mg фозампренавир/100 mg ритонавир два пъти дневно, са развили вирусологичен неуспех до 48-ма седмица с 14 генотипизирани изолата. Три от 14-те изолата са били с мутации за протеазна резистентност. Една мутация за резистентност е наблюдавана във всеки от 3-те изолата: съответно K20K/R, I54I/L и I93I/L.

Генотипният анализ на изолатите на 13 от 14 педиатрични пациенти с вирусологичен неуспех измежду 59 PI-нелекувани участващи, показва характеристики на резистентността, подобни на наблюдаваните при възрастни.

б) Пациенти, които са били лекувани с протеазен инхибитор

Ампренавир

При проучването PRO30017 при пациенти, които вече са били лекувани с протеазен инхибитор (ампренавир 600 mg / ритонавир 100 mg два пъти дневно в под-изпитвания А и В съответно с 80 и 37 пациенти), са се появили следните мутации при пациентите с вирусологичен неуспех: 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 и I93L/M.

Фозампренавир

При проучвания при пациенти, които вече са били лекувани с протеазен инхибитор, APV30003 и неговото продължение APV30005 (фозампренавир 700 mg / ритонавир 100 mg два пъти дневно: n=107), са се появили следните мутации при пациентите, при които има вирусологичен неуспех през 96-те седмици: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V и L90M.

При педиатричните проучвания APV20003 и APV29005, 67 пациенти, които са приемали протеазен инхибитор преди, са лекувани с фозампренавир/ритонавир, и от 22 генотипизирани изолата с вирусологичен неуспех, при девет пациенти са установени протеазни мутации, появили се по време на лечението. Профилите на мутациите са подобни на описаните при възрастни, които са приемали протеазен инхибитор преди и са лекувани с фозампренавир/ритонавир.

Анализи, основани на тестовете за генотипна резистентност

За определяне на активността на ампренавир / ритонавир или фозампренавир / ритонавир при лица с резистентни на протеазни инхибитори изолати, може да се използват системи за генотипна интерпретация. Настоящият (Юли 2006) ANRS AC-11 алгоритъм за фозампренавир / ритонавир определя резистентността като наличност на мутациите V32I+I47A/V, или I50V, или най-малко четири мутации от: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V и L90M и се свързва с повишена фенотипна резистентност към фозампренавир с ритонавир, както и с намалена вероятност за вирусологичен отговор (резистентност). Заключениета по отношение на значението на определени мутации или мутационни модели могат да се променят при получаване на допълнителни данни и се препоръчва винаги за анализиране на резултатите от тестовете за резистентност да се консултират текущите системи за интерпретация.

Анализи, основани на тестовете за фенотипна резистентност

Клинично валидираните системи за фенотипно интерпретиране могат да бъдат използвани заедно с генотипните данни за оценка на активността на ампренавир / ритонавир или фозампренавир / ритонавир при пациенти с изолати, резистентни към протеазни инхибитори. Компаниите за диагностично тестване на резистентността са разработили клинични фенотипни гранични стойности (cut-offs) за FPV/RTV, които могат да бъдат използвани за интерпретиране на резултатите от тестването на резистентността.

Кръстосана резистентност

HIV-1 изолати с намалена чувствителност към ампренавир са подбрани по време на *in vitro* серийни пасажни експерименти. Намалената чувствителност към ампренавир е свързана с вирус, който е развил мутации I50V, или I84V, или V32I+I47V, или I54M. Всеки от тези четири генетични модела, свързани с намалена чувствителност към ампренавир, води до развитие на известна кръстосана резистентност към ритонавир, но чувствителността към индинавир,

нелфинавир и саквинавир се запазва. Понастоящем има данни за кръстосана резистентност между ампренавир и останалите протеазни инхибитори за всичките 4-ри пътища за резистентност на фозампренавир, самостоятелно или в комбинация с други мутации. Според данните, получени при двадесет и пет пациенти, които не са били подлагани на антиретровирусно лечение преди, неотговорили на лечение, включващо фозампренавир (един от които е с изходна резистентност към лопинавир и саквинавир и друг към типранавир), пътищата на резистентност, свързани с ампренавир, водят до ограничена кръстосана резистентност към атазанавир/ритонавир (три от 25 изолата), дарунавир/ритонавир (четири от 25 изолата), индинавир/ритонавир (един от 25 изолата), лопинавир/ритонавир (три от 24 изолата), саквинавир (три от 24 изолата) и типранавир/ритонавир (четири от 24 изолата). Обратно на това, ампренавир запазва активността си срещу някои изолати с резистентност към други протеазни инхибитори и тази активност зависи от броя и вида на мутации за протеазна резистентност, налични в изолатите.

Броят на ключовите резистентни към PI мутации забележимо се увеличава, колкото по-дълго продължава лечение с неуспешната комбинация, включваща протеазни инхибитори. Препоръчва се ранно преустановяване на неуспешното лечение, за да се ограничи кумулирането на множествени мутации, което може да бъде пагубно за последваща алтернативна терапия.

Малко вероятно е да се развие кръстосана резистентност между ампренавир и инхибиторите на обратната транскриптаза, защото прицелните места за действие на ензимите са различни.

Не се препоръчва самостоятелното приложение на Agenerase поради бързата поява на резистентни вируси.

Клиничен опит:

Подсилен Agenerase капсули при възрастни, които са били лекувани с протеазен инхибитор

Данните за ефикасност на Agenerase, в комбинация с ритонавир 100 mg два пъти дневно, се основават на проучване PRO30017, рандомизирано, отворено проучване, при което възрастни, които са били лекувани с протеазен инхибитор с вирусологичен неуспех (вирусен товар ≥ 1000 копия/ml) са получили Agenerase (600 mg два пъти дневно) в комбинация с ритонавир (100 mg два пъти дневно) и нуклеозидни аналози (NRTI) или протеазен инхибитор (PI) в стандартен режим на грижа (SOC), главно подсилян с ниска доза ритонавир (RTV).

Сто шестдесет и три (163) пациенти с вирус, чувствителен на Agenerase, поне един друг PI и поне един NRTI, са включени в PRO30017 подпроучване A. Основният анализ оценява, че по отношение на средното време за промяна от изходното ниво (AAUCMB) на плазмения вирусен товар (HIV-1 РНК), отговорът е не по-слаб при APV/g групата в сравнение със SOC PI групата на седмица 16, като е използвана неинфериорна разлика (non-inferiority margin) от 0,4 log₁₀ копия/ml.

Резултати на 16-та седмица

	Ампренавир / ритоновир (n = 80)	SOC PI (n = 83): Индинавир / RTV (29%) Лопинавир / RTV (36%) Саквинавир / RTV(20%)	Разлика в лечението
<i>Изходни характеристики</i>			
Медиана на HIV-1 РНК (log ₁₀ копия/ml) (обхват)	4,11 (2,51–5,97)	4,10 (2,34–6,07)	
Медиана на CD4 (клетки/ml) (обхват)	265 (8–837)	322 (36–955)	
Брой на предходно приеманите протеазни инхибитори [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
Медиана на броя на PI първичните мутации ¹	1,0 (обхват 0-2)	1,0 (обхват 0-2)	
Брой на предходно приеманите нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза [n (%)]			
≥ 4	49 (61)	40 (48)	
<i>Резултати</i> ^a			
Средно плазмено HIV-1 РНК ААUCMB (log ₁₀ копия/ml)	- 1,315	- 1,343	0,043 ^b (-0,250; 0,335) ^c
Плазмена HIV-1 РНК под 400 копия/ml (%)	66	70	6 (-21, 9) ^c

^a Intent To Treat (Изложена) Популация: Обсервационен анализ

^b Средна стратифицирана разлика

^c 95% доверителен интервал

¹ Първичните мутации са както са определени от IAS USA по времето на първоначалния анализ, 2002 D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Неподсилен Agenerase при деца с предшестващо интензивно лечение

Данните за ефикасност на неподсилен Agenerase се основават на две неконтролирани клинични проучвания, включващи 288 инфектирани с HIV деца на възраст между 2 и 18 години, 152 от които вече са лекувани с протеазен инхибитор. Проучванията оценяват Agenerase перорален разтвор и капсули при дози от 15 mg/kg три пъти дневно, 20 mg/kg три пъти дневно, 20 mg/kg два пъти дневно и 22,5 mg/kg два пъти дневно, въпреки че повечето са приемали 20 mg/kg два пъти дневно. Тези, които са най-малко на 13 години и тежат най-малко 50 kg са приемали 1 200 mg Agenerase два пъти дневно. Ритонавир в ниски дози не е прилаган едновременно и повечето от вече лекуваните с протеазни инхибитори лица са имали предшестваща експозиция на поне един (78%) или два (42%) от нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза, едновременно приемани с Agenerase. На 48-ма седмица, приблизително 25 % от включените са

имали плазмена HIV-1 РНК < 10 000 копия/ml и 9% < 400 копия/ml с медианна промяна от изходните CD4+и от 26 клетки/mm³(n=74).

Въз основа на тези данни, трябва да бъде направена внимателна преценка на очакваната полза от неподсилен Agenerase при оптимизиране на терапията при деца, вече лекувани с протеазен инхибитор.

Няма данни за ефикасността на подсилен Agenerase при деца.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция: Ампренавир се резорбира бързо и добре след перорален прием. Абсолютната бионаличност не е установена поради липсата на приемлива интравенозна форма за приложение при човека. Около 90 % от перорално приложената доза маркиран с радиоизотоп ампренавир се открива в урината и фецеса, основно под формата на метаболити на ампренавир. След перорален прием средното време (t_{max}) за достигане на максималната серумна концентрация на ампренавир е между 1 и 2 часа за капсулите и 0,5 до 1 час за пероралния разтвор. Втори пик на концентрацията се наблюдава след 10 до 12 часа, което се дължи или на забавена резорбция, или на ентерохепатален кръговрат.

При прилагане на терапевтични дози (1200 mg ампренавир два пъти на ден) средната максимална равновесна серумна концентрация ($C_{max,ss}$) за капсулите е 5,36 $\mu\text{g/ml}$ (0,92-9,81), а средната минимална равновесна серумна концентрация ($C_{min,ss}$) е 0,28 $\mu\text{g/ml}$ (0,12-0,51). Средната AUC с интервал на дозиране от 12 часа е 18,46 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (3,02-32,95). Капсулите от 50 mg и 150 mg са биоеквивалентни. Пероралният разтвор в еквивалентни дози е с по-малка бионаличност в сравнение с капсулите и AUC и C_{max} за разтвора са съответно приблизително 14 % и 19 % по-ниски (вж. точка 4.2).

Въпреки че прилагането на ампренавир с храна води до намаление на AUC с 25%, концентрацията на ампренавир 12 часа след приемане на дозата (C_{12}) не се повлиява. Затова, въпреки че храната влияе отрицателно на степента и скоростта на резорбция, минималната равновесна концентрацията ($C_{min,ss}$) не се повлиява от приема на храна.

Разпределение: Реалният обем на разпределение е приблизително 430 l (6 l/kg при прието за средно телесно тегло 70 kg), което предполага голям обем на разпределение със свободно навлизане на ампренавир в тъканите извън системното кръвообращение. Концентрацията на ампренавир в цереброспиналната течност е по-малко от 1% от плазмената концентрация.

В *in vitro* проучвания е установено, че свързването на ампренавир с протеините е около 90%. Ампренавир се свързва предимно с алфа-1-киселинния гликопротеин (AAG), както и с албумина. По време на курс с антиретровирусни средства концентрациите на AAG спадат. Тази промяна намалява общата концентрация на активното вещество в плазмата, но количеството несвързан ампренавир, което е активна фракция, вероятно остава непроменено. Въпреки че абсолютните концентрации на свободното активно вещество остават постоянни, процентът на свободното активно вещество се колебае по време на интервала между приема на дозите, като общите равновесни концентрации на активното вещество варират от $C_{max,ss}$ до $C_{min,ss}$. Това довежда до колебание в реалния обем на разпределение на общото активно вещество, но обемът на разпределение на свободното активно вещество остава непроменен. Клинично значими взаимодействия с изместване от мястото на свързване с лекарства, свързани с AAG, не са наблюдавани. Поради тази причина лекарствени взаимодействия с ампренавир, дължащи се на изместване от мястото на свързване, не се очакват.

Метаболизъм: Ампренавир се метаболизира главно в черния дроб и се екскретира непроменен с урината в по-малко от 3%. Основният път на метаболизъм е с участието на цитохром P450 (CYP3A4) оксидаза. Ампренавир е субстрат и инхибира ензима. Затова лекарства индуктори, инхибитори или субстрати на ензима трябва да се прилагат с внимание, когато са предписани едновременно с Agenerase (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

Елиминирани: Плазменният елиминационен полуживот на ампренавир е между 7,1 и 10,6 часа. При общи перорални дози от 1200 mg два пъти дневно няма значимо кумулиране на активното вещество. Главният път за елиминиране на ампренавир е чрез чернодробния метаболизъм, като по-малко от 3% се екскретира непроменен в урината. Количеството непроменен ампренавир и метаболитите му в урината е около 14 % от приложената доза и около 75 % във фекалиите.

Специални групи пациенти:

Деца: Фармакокинетичните данни на ампренавир при деца (от 4-годишна възраст нагоре) са подобни на тези за възрастни. Дозировките Agenerase капсули 20 mg/kg два пъти дневно и 15 mg/kg три пъти дневно водят до плазмени концентрации, сходни на тези при възрастни с доза 1 200 mg два пъти дневно. Бионаличността на ампренавир перорален разтвор е с 14% по-ниска от тази на капсулната форма; поради тази причина Agenerase капсули и Agenerase перорален разтвор не са взаимозаменяеми на база милиграм за милиграм.

Пациенти в напреднала възраст: Не е изследвана фармакокинетиката при пациенти над 65 годишна възраст.

Бъбречно увреждане: Пациенти с бъбречни заболявания не са били проучвани. Под 3% от терапевтичната доза ампренавир се екскретира непроменена в урината. Бъбречното увреждане би повлияло в минимална степен на елиминирането на ампренавир и затова не е необходима промяна на дозата.

Чернодробно увреждане: Фармакокинетиката на ампренавир се променя значително при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане. AUC нараства приблизително 3 пъти при пациенти с умерено и 4 пъти при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Клирънсът също намалява в съответствие с AUC. Затова при тези пациенти дозата трябва да се намали (вж. точка 4.2). Agenerase перорален разтвор не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно увреждане или чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

В дългосрочни изследвания за канцерогенност на ампренавир при мишки и плъхове са наблюдавани доброкачествени хепатоцелуларни аденоми при мъжки индивиди при нива еквивалентни на 2,0-кратна (мишки) или 3,8-кратна (плъхове) доза от 1200 mg ампренавир два пъти дневно при хора. Изменени хепатоцелуларни огнища при мишки от мъжки пол са наблюдавани при дози поне 2,0 пъти терапевтичната концентрация при хора.

При всички групи мишки от мъжки пол, третирани с ампренавир е наблюдавана по-висока честота на хепатоцелуларен карцином. Все пак това увеличение не е статистически значимо различно от контролната група мишки от мъжки пол при съответните тестове. Не е изяснен механизмът на откритите хепатоцелуларни аденоми и карциноми в тези изследвания и не е установена значимост на наблюдаваните ефекти за хора. Все пак от малкото данни от клинични проучвания и употреба при хора се предполага, че това може да е от клинична значимост.

Ампренавир не е мутагенен и генотоксичен в набор от *in vivo* и *in vitro* изследвания за генотоксичност, включващи обратни бактериални мутации (Ames Тест), миши лимфом, микронуклеус тест при плъхове и хромозомни аберации в човешки периферни лимфоцити. При токсикологични изследвания на зрели животни клинично значимите находки се отнасят основно до черния дроб и гастроинтестиналния тракт. Чернодробната токсичност се изразява в повишение на чернодробните ензими, теглото на черния дроб и микроскопските находки, включващи хепатоцелуларна некроза. Чернодробната токсичност може да се мониторира в клиниката чрез измерване на АлАТ, АсАТ и алкалната фосфатаза. При пациенти, лекувани с Agenerase в хода на клинични изпитвания, не се наблюдава значителна хепатотоксичност по време на прилагане или след прекъсване приема на Agenerase.

Ампренавир не повлиява фертилитета. Проучвания при животни не установяват локална токсичност и сенсibiliзиращ ефект, но е установено слабо изразено дразнене на очите при зайци.

Изследванията за токсичност при млади животни, лекувани от четири дневна възраст, показват висока смъртност в контролната група и при групите, приемащи ампренавир. Тези резултати предполагат, че при млади животни липсват добре развити метаболитни пътища и те не могат адекватно да метаболизират и екскретират ампренавир или някои от критичните компоненти на лекарствената форма (като пропиленгликол, PEG400). Не може обаче да се изключи възможността за анафилактична реакция, свързана с PEG400. Безопасността и ефикасността на ампренавир при деца под 4-годишна възраст все още не са установени.

При бременни мишки, зайци и плъхове не се наблюдаваха сериозни въздействия върху развитието на ембриона и фетуса. При приемането на терапевтични дози при системна плазмена експозиция значително под (при зайци) и незначително над (при плъхове) очакваните експозиции при човека, обаче, бяха наблюдавани незначителни изменения като увеличение на тимуса и незначителни вариации в скелета, които показват забавяне на развитието. Установи се дозозависимо увеличаване на теглото на плацентата при зайците и плъховете, което може да показва въздействие върху функциите на плацентата. Поради тази причина се препоръчва жените във фертилна възраст, които приемат Agenerase, да прилагат надеждни противозачатъчни средства (например бариерни методи).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Пропилен гликол,
макрогол 400 (PEG 400),
d-алфа токоферил полиетилен гликол 1000 сукцинат,
калиев ацесулфам,
захарин натрий,
натриев хлорид,
изкуствен аромат на дъвка,
естествен аромат на мента,
ментол,
лимонена киселина, безводна
натриев цитрат дихидрат,
пречистена вода.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Пероралният ратвор да се изхвърли 15 дни след първоначалното отваряне на бутилката.

6.5 Данни за опаковката

Бели бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържащи 240 ml от пероралния разтвор. В опаковката има 20 - милилитрова мерителна чашка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/148/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 октомври 2000
Дата на последно подновяване: 17 ноември 2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА
ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ
НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, който все още не е разрешен за употреба

A. ПРИТЕЖАТЕЛИ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Меки капсули

- Glaxo Operations UK Limited, trading as Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 ODJ, Великобритания
Разрешение за производство, издадено на 30 юни 1995 от Агенцията по контрол на лекарствата (Medicine Control Agency), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, Великобритания.

Перорален разтвор

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

Печатната листовка за пациента на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт на ограничен режим на отпускане (вж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, раздел 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЛИСТОВКА НА ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Agenerase 50 mg меки капсули
Ампренавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа 50 mg ампренавир

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този продукт съдържа глицерол, сорбитол Е420 и пропилен гликол
За повече информация вижте листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

480 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/YYYY}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/148/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЛИСТОВКА НА ЕТИКЕТА НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Agenerase 150 mg меки капсули
Ампренавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа 150 mg ампренавир

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този продукт съдържа глицерол, сорбитол Е420 и пропилен гликол
За повече информация вижте листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

240 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/YYYY}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/148/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Agenerase 150 mg меки капсули
Ампренавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка капсула съдържа 150 mg ампренавир

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този продукт съдържа глицерол, сорбитол Е420 и пропилен гликол
За повече информация вижте листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Съдържание на опаковката: две бутилки, всяка от които съдържа по 240 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/УУУУУ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Съхранявайте опаковката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/148/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Agenerase 15 mg/ml перорален ратвор
Ампренавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

15 mg/ml ампренавир

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този продукт съдържа пропилен гликол, калий и натрий.
За повече информация вижте листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Съдържание на бутилката: 240 ml перорален разтвор, съдържащ 15 mg/ml ампренавир
Всяка опаковка съдържа 20 - милилитрова мерителна чашка.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/УУУУУ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Пероралният разтвор да се изхвърли 15 дни след първоначалното отваряне на бутилката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/148/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЛИСТОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Agenerase 15 mg/ml перорален ратвор
Ампренавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

15 mg/ml ампренавир

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Този продукт съдържа пропилен гликол, калий и натрий.
За повече информация вижте листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Съдържание на бутилката: 240 ml перорален разтвор, съдържащ 15 mg/ml ампренавир
Всяка опаковка съдържа 20 - милилитрова мерителна чашка..

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/YYYY}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Пероралният разтвор да се изхвърли 15 дни след първоначалното отваряне на бутилката.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/148/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Agenerase 50 mg меки капсули

Ампренавир (Amprenavir)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Agenerase и за какво се използва
2. Преди да приемете Agenerase
3. Как да приемате Agenerase
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Agenerase
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА AGENERASE И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Agenerase принадлежи към групата на антивирусни лекарства, наречени протеазни инхибитори. Тези лекарства се използват за лечение на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV).

Agenerase се прилага при инфектирани с HIV-1 възрастни и деца над 4 години, които вече са били лекувани с протеазен инхибитор. Agenerase се използва в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти. За подсилване на ефекта, обикновено Вашият лекар ще Ви предпише да приемате Agenerase капсули с ниски дози ритонавир. Изборът на Agenerase ще се основава на тестове за вирусна резистентност и на историята на Вашето лечение.

Ползата от прием на ампренавир, подсилен с ритонавир, не е установена при пациенти, които не са лекувани досега с протеазен инхибитор.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ AGENERASE

Не приемайте Agenerase

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към ампренавир или към някоя от останалите съставки на Agenerase.
- Ако имате тежко чернодробно заболяване (вж. „Обърнете специално внимание при лечението с Agenerase”).
- Ако приемате някое от посочените лекарства:
 - астемизол или терфенадин (използвани обикновено за лечение на алергични симптоми – тези лекарства може да се отпускат без рецепта)
 - пимозид (използван за лечение на шизофрения)
 - цизаприд (използван за облекчаване на някои стомашни проблеми)
 - производни на ерготамин (използвани за лечение на главоболие)
 - рифампицин (използван за лечение на туберкулоза)
 - амиодарон, квинидин (използвани за лечение на нарушен сърдечен ритъм)
 - флекаинид и пропafenон (лекарства за сърцето)

- триазолам или перорално приложен (приет през устата) мидазолам (използван, за да Ви помага да спите и / или за успокояване на тревожността)
 - бепридил (използван за лечение на повишено кръвно налягане).
- Ако приемате продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), тъй като това може да попречи на Agenerase да действа правилно (вж. прием/употреба на други лекарства).

Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате някое от посочените по-горе състояния или приемате някое от посочените лекарства.

Обърнете специално внимание при употребата на Agenerase

Трябва да приемате Agenerase всеки ден. Това лекарство спомага за контрол на състоянието Ви, но не лекува инфекцията с HIV. Въпреки приема му, Вие може да продължите да развивате други инфекции и болести, свързани с HIV заболяването. Необходимо е редовно да посещавате Вашия лекар. Не спирайте приема на лекарството без първо да сте се консултирали с него.

Ако за подсилване на активността лекарят Ви е препоръчал да приемате Agenerase капсули с ниски дози ритонавир, моля прочетете внимателно листовката за пациента на ритонавир преди да започнете лечението.

Понастоящем няма достатъчно информация, за да се препоръча употребата на Agenerase при деца на възраст под 4 години. Няма и достатъчно информация, за да се препоръча приложението на Agenerase капсули, подсилена с ритонавир, при деца на възраст от 4 до 12 години и при пациенти с телесно тегло под 50 килограма.

Agenerase може да взаимодейства с други лекарства, които приемате. Преди да започнете приема на това лекарство е важно да прочетете следващата част на листовката „Прием на други лекарства”.

Трябва да уведомите Вашия лекар за всички заболявания, които сте имали или имате.

- Моля, уведомете лекаря, ако сте имали чернодробно заболяване. Пациентите с хроничен хепатит В или С и лекувани с антиретровирусни лекарства, са с повишен риск от развитие на тежки и потенциално фатални нежелани реакции от страна на черния дроб и при тях може да се наложи провеждането на кръвни тестове за контролиране на чернодробната функция.
- Употребата на Agenerase в комбинация с ритонавир не е проучвана при пациенти с чернодробно заболяване. Не трябва да използвате тази комбинация, ако страдате от тежко чернодробно заболяване.
- Agenerase капсули (без подсилващия ефект на ритонавир) са прилагани при пациенти с нарушена чернодробна функция. Може да се наложи промяна на дозата на Agenerase, ако страдате от чернодробно заболяване и лекарят реши да ви предпише Agenerase капсули (без ритонавир).
- Има съобщения за повишено кървене при пациенти с хемофилия, приемащи протеазен инхибитор. Причината за това не е известна. Може да се наложи да приемате допълнително фактор VIII за контрол над кървенето.
- При пациенти на комбинирана антиретровирусна терапия може да се наблюдава преразпределение, натрупване или загуба на телесна мастна тъкан. Свържете се с Вашия лекар, ако забележите промени, свързани с телесните мазнини.
- При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН), които са имали допълнителни (опортюнистични) инфекции в миналото, признаците и симптомите на възпаление, свързани с миналите инфекции може отново да се появят скоро след началото на анти-HIV лечението. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрението на имунния отговор на организма, позволяващо на организма да се бори срещу инфекции, които може да са налице и без явни симптоми. Ако забележите какъвто и да е симптом на инфекция, уведомете незабавно лекуващия лекар.

- Ако имате други здравни проблеми, обсъдете ги с Вашия лекар.

Костни проблеми

При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Не е установено лечението с Agenerase да намалява риска от предаване на HIV инфекцията на други хора чрез полов контакт или по кръвен път. Трябва да продължите да предприемате подходящите мерки, за да предотвратите предаване.

Прием на други лекарства

Преди да започнете лечението с Agenerase, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, дори и такива, отпускани без рецепта. Това е **много важно**, тъй като приемът на някои лекарства заедно с Agenerase може да засили или да намали ефекта на лекарствата. Това може да доведе до сериозни медицински проблеми.

Някои лекарства **не трябва да приемате едновременно** с Agenerase (за допълнителна информация виж "Не приемайте Agenerase").

Agenerase може да взаимодейства с някои други лекарства. Към употреба на следните медикаменти едновременно с Agenerase трябва да се прибегва само след консултация с лекар: анестетици (напр. лидокаин), антибиотици (напр. рифабутин, кларитромицин, дапсон и еритромицин), противогъбични средства (напр. кетоназол, итраконазол), антималярийни лекарства (напр. халофантрин), антиконвулсанти (напр. карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал), калциеви антагонисти (напр. амлодипин, дилтиазем, фелодипин, израдипин, никардипин, нифедипин, нимодипин, низодин и верапамил), лекарства за понижаване на холестерола (напр. аторвастатин, ловастатин и симвастатин), лекарства за лечение на еректилна дисфункция (напр. силденафил и варденафил), нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. делавирдин, ефавиренц и невирапин), опиоиди (напр. метадон), хормони като естрогени и прогестагени (напр. хормонални контрацептиви), някои глюкокортикостероиди (напр. флутиказон пропионат и будезонид), трициклични антидепресанти (напр. дезипрамин и нортриптилин), седативни средства (напр. мидазолам, приложен чрез инжекция), пароксетин и други (напр. клозапин и лоратадин).

Ако едновременно с Agenerase приемате определени лекарствени продукти, които могат да причинят сериозни нежелани реакции, като карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, лидокаин, циклоспорин, такролимус, рапамицин, трициклични антидепресанти и варфарин, по времето когато приемате Agenerase, Вашият лекар може да ви назначи допълнителни кръвни тестове, за да се сведат до минимум възможните нежелани проблеми, свързани с безопасността.

Ако едновременно с Agenerase приемате перорални контрацептиви (противозачатъчни таблетки), е препоръчително да използвате алтернативен метод (напр. презерватив), за да се предпазите от бременност. Едновременната употреба на Agenerase и противозачатъчни таблетки може да доведе до намаляване на терапевтичния ефект на Agenerase.

Прием на Agenerase с храни и напитки

Agenerase капсули трябва да се поглъщат цели с вода или други течности. Може да се приемат с или без храна.

Бременност и кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна или планирате да забременеете скоро. Не е установена безопасността на употребата на Agenerase по време на бременност. Обърнете се към Вашия лекар преди да започнете прием на лекарството.

Не се препоръчва са кърмите бебето си, докато се лекувате с Agenerase. Препоръчително е HIV-позитивните жени да не кърмят децата си, за да се избегне предаване на HIV.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Не работете с машини или инструменти, ако се чувствате замаяни по време на лечението с Agenerase.

Важна информация относно някои от съставките на Agenerase капсули

Капсулите съдържат глицерол, който във високи дози може да причини нежелани реакции. Глицеролът може да предизвика главоболие, стомашни проблеми и диария.

Тези капсули съдържат и сорбитол. Преди да започнете да приемате този лекарствен продукт, уведомете Вашия лекар, ако са Ви казвали, че имате непоносимост към някои захари.

Тъй като Agenerase капсули съдържат витамин Е, не трябва да приемате допълнително витамин Е.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ AGENERASE

Винаги приемайте Agenerase точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате нужда от антиацидно средство за подпомагане на храносмилането или приемате лекарство, съдържащо антиацид (напр. диданозин), се препоръчва да го приемете повече от един час преди или след приема на Agenerase, тъй като иначе ефектите на Agenerase могат да се намалат.

- Поглъщайте капсулите Agenerase цели, с вода или друга напитка. Капсулите могат да се приемат с или без храна.
- *Възрастни и подрастващи (на възраст на и над 12 години) (с телесно тегло над 50 kg.):* Обичайната доза на Agenerase капсули е 600 mg два пъти дневно, с ритонавир 100 mg два пъти дневно, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти. Ще трябва да приемате по-високи дози Agenerase (1 200 mg два пъти дневно), ако Вашият лекар реши, че за Вас не е подходящо да приемате ритонавир.
- *Деца (от 4 до 12 години) и пациенти с телесно тегло под 50 kg:* Вашият лекар ще определи дозата според теглото Ви. Обичайната доза на Agenerase капсули са 20 mg/kg телесно тегло, два пъти дневно. Не трябва да приемате повече от 2 400 mg дневно. В някои случаи, когато се приемат други лекарства едновременно с Agenerase, Вашият лекар може да промени дозата на Agenerase.

За да се извлече пълната полза от лечението с Agenerase, е много важно да приемате **цялата** дневна доза, предписана Ви от лекаря.

За деца и възрастни, които не могат да поглъщат капсули, съществува и Agenerase под формата на разтвор за перорално приложение.

Ако сте приели повече от необходимата доза Agenerase

Ако сте приели повече от предписаната доза Agenerase, потърсете незабавно Вашия лекар или фармацевт за съвет.

Ако сте пропуснали да приемете Agenerase

Ако сте пропуснали да приемете една доза Agenerase, приемете забравената доза от лекарството веднага, след като си спомните, и продължете приемането на следващите дози, както Ви е предписано. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Ако сте спрели приема на Agenerase

Не трябва да спирате приема на Agenerase без да се консултирате с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Agenerase може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция не винаги е възможно да се определи дали някои от нежеланите реакции са причинени от Agenerase, от някои други лекарства, приемани по същото време, или от самото заболяване. Поради тази причина е много важно да информирате Вашия лекар за всяка промяна във здравето Ви.

Много чести нежелани реакции (такива, които могат да се проявят при повече от 10 на 100 лекувани пациенти)

- Главоболие, чувство на умора
- Диария, гадене, повръщане, флатуленция
- Кожни обриви (червени, надигнати или сърбящи) – рядко кожните обриви може да са тежки и да се наложи да прекъснете приема на лекарството.
- Повишаване на холестерола (една от мастите в кръвта). Преди и по време на лечение с Agenerase Вашият лекар ще проследява нивата на мастите в кръвта Ви.

Чести нежелани реакции (такива, които могат да се проявят при от 1 до 10 на 100 лекувани пациенти)

- Повишени триглицериди (вид мазнини в кръвта), промяна във формата на тялото поради преразпределение на мастната тъкан
- Потиснатост, депресия, проблеми със заспиването, загуба на апетит
- Мравучкане или изтръпване около устните и устата, неконтролирани движения
- Болка, дискомфорт или повишена киселинност в стомаха, диарични изпражнения
- Повишаване на ензимите, образувани от черния дроб, наречени трансаминази, повишаване на ензим, образуван от панкреаса, наречен амилаза

Нечести нежелани реакции (такива, които могат да се проявят при по-малко от 1 на 100 лекувани пациенти)

- Повишаване на кръвната захар. Преди и по време на лечение с Agenerase Вашият лекар ще проследява нивото на глюкозата в кръвта Ви.
- Повишаване на билирубина в кръвта
- Подуване на лицето, устните и езика (ангиоедем)

Редки нежелани реакции (такива, които могат да се проявят при 1 на 1000 лекувани пациенти)

- Тежка или животозастрашаваща кожна реакция (синдром на Stevens Johnson)

Други възможни реакции

Има съобщения за повишено кървене при пациенти с хемофилия тип А и В при прием на протеазен инхибитор. Ако това Ви се случи незабавно се консултирайте с Вашия лекар.

Има съобщения за мускулна болка, чувствителност или слабост, главно при антиретровирусно лечение с протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи тези мускулни нарушения могат да бъдат сериозни (рабдомиолиза).

Комбинираната антиретровирусна терапия може да причини промени във формата на тялото, дължащи се на преразпределение на мазнините. Промените може да включват намаление на мазнините в областта на краката, ръцете и лицето, увеличение на мазнините в областта на корема и около вътрешни органи, уголемяване на гърдите и мастни гърбици по задната част на врата („бизонска гърбица“). Все още не са установени причината за това състояние и дългосрочните ефекти върху здравето. Комбинираната антиретровирусна терапия може да доведе до повишаване на млечната киселина и захарта в кръвта, до хиперлипидемия (повишаване на мазнините в кръвта) и до резистентност към инсулин.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ AGENERASE

Съхранявайте на място далеч недостъпно за деца

Да не се съхранява над 30°C. Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Не използвайте Agenerase след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Agenerase

Активната съставка е ампренавир
Всяка капсула съдържа 50 mg ампренавир.

Другите съставки в капсулата са d-алфа токоферил полиетилен гликол 1000 сукцинат (TPGS), макрогол 400 (полиетилен гликол 400) и пропилен гликол. Обвивката на капсулата съдържа желатин, глицерол, d-сорбитол и разтвор на сорбитани, титанов диоксид и червено мастило.

Как изглежда Agenerase и какво съдържа опаковката

Agenerase 50 mg меки капсули се предлагат в пластмасови бутилки, съдържащи по 480 меки капсули. Меките капсули са продълговати, непрозрачни, светлокремави на цвят, с надпис GX CC1.

Притежател на разрешението за употреба и производител.

Производител

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Великобритания

Притежател на разрешението за употреба

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Тел.: + 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

Portugal

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

France

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно одобрение на листовката

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Agenerase 150 mg меки капсули

Ампренавир (Amprenavir)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Agenerase и за какво се използва
2. Преди да приемете Agenerase
3. Как да приемате Agenerase
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Agenerase
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА AGENERASE И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Agenerase принадлежи към групата на антивирусни лекарства, наречени протеазни инхибитори. Тези лекарства се използват за лечение на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV).

Agenerase се прилага при инфектирани с HIV-1 възрастни и деца над 4 години, които вече са били лекувани с протеазен инхибитор. Agenerase се използва в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти. За подсилване на ефекта, обикновено Вашият лекар ще Ви предпише да приемате Agenerase капсули с ниски дози ритонавир. Изборът на Agenerase ще се основава на тестове за вирусна резистентност и на историята на Вашето лечение.

Ползата от прием на ампренавир, подсилен с ритонавир, не е установена при пациенти, които не са лекувани досега с протеазен инхибитор.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ AGENERASE

Не приемайте Agenerase

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към ампренавир или към някоя от останалите съставки на Agenerase.
- Ако имате тежко чернодробно заболяване (вж. „Обърнете специално внимание при лечението с Agenerase”).
- Ако приемате някое от посочените лекарства:
 - астемизол или терфенадин (използвани обикновено за лечение на алергични симптоми – тези лекарства може да се отпускат без рецепта)
 - пимозид (използван за лечение на шизофрения)
 - цизаприд (използван за облекчаване на някои стомашни проблеми)
 - производни на ерготамина (използвани за лечение на главоболие)
 - рифампицин (използван за лечение на туберкулоза)
 - амиодарон, квинидин (използвани за лечение на нарушен сърдечен ритъм)
 - флекаинид и пропafenон (лекарства за сърцето)

- триазолам или перорално приложен (приет през устата) мидазолам (използван, за да Ви помага да спите и / или за успокояване на тревожността)
 - бепридил (използван за лечение на повишено кръвно налягане).
- Ако приемате продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), тъй като това може да попречи на Agenerase да действа правилно (вж. прием/употреба на други лекарства).

Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате някое от посочените по-горе състояния или приемате някое от посочените лекарства.

Обърнете специално внимание при употребата на Agenerase

Трябва да приемате Agenerase всеки ден. Това лекарство спомага за контрол на състоянието Ви, но не лекува инфекцията с HIV. Въпреки приема му, Вие може да продължите да развивате други инфекции и болести, свързани с HIV заболяването. Необходимо е редовно да посещавате Вашия лекар. Не спирайте приема на лекарството без първо да сте се консултирали с него.

Ако за подсилване на активността лекарят Ви е препоръчал да приемате Agenerase капсули с ниски дози ритонавир, моля прочетете внимателно листовката за пациента на ритонавир преди да започнете лечението.

Понастоящем няма достатъчно информация, за да се препоръча употребата на Agenerase при деца на възраст под 4 години. Няма и достатъчно информация, за да се препоръча приложението на Agenerase капсули, подсилена с ритонавир, при деца на възраст от 4 до 12 години и при пациенти с телесно тегло под 50 килограма.

Agenerase може да взаимодейства с други лекарства, които приемате. Преди да започнете приема на това лекарство е важно да прочетете следващата част на листовката „Прием на други лекарства”.

Трябва да уведомите Вашия лекар за всички заболявания, които сте имали или имате.

- Моля, уведомете лекаря, ако сте имали чернодробно заболяване. Пациентите с хроничен хепатит В или С и лекувани с антиретровирусни лекарства, са с повишен риск от развитие на тежки и потенциално фатални нежелани реакции от страна на черния дроб и при тях може да се наложи провеждането на кръвни тестове за контролиране на чернодробната функция.
- Употребата на Agenerase в комбинация с ритонавир не е проучвана при пациенти с чернодробно заболяване. Не трябва да използвате тази комбинация, ако страдате от тежко чернодробно заболяване.
- Agenerase капсули (без подсилващия ефект на ритонавир) са прилагани при пациенти с нарушена чернодробна функция. Може да се наложи промяна на дозата на Agenerase, ако страдате от чернодробно заболяване и лекарят реши да ви предпише Agenerase капсули (без ритонавир).
- Има съобщения за повишено кървене при пациенти с хемофилия, приемащи протеазен инхибитор. Причината за това не е известна. Може да се наложи да приемате допълнително фактор VIII за контрол над кървенето.
- При пациенти на комбинирана антиретровирусна терапия може да се наблюдава преразпределение, натрупване или загуба на телесна мастна тъкан. Свържете се с Вашия лекар, ако забележите промени, свързани с телесните мазнини.
- При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН), които са имали допълнителни (опортюнистични) инфекции в миналото, признаците и симптомите на възпаление, свързани с миналите инфекции може отново да се появят скоро след началото на анти-HIV лечението. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрението на имунния отговор на организма, позволяващо на организма да се бори срещу инфекции, които може да са налице и без явни симптоми. Ако забележите какъвто и да е симптом на инфекция, уведомете незабавно лекуващия лекар.
- Ако имате други здравни проблеми, обсъдете ги с Вашия лекар.

Костни проблеми

При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имunosупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Не е установено лечението с Agenerase да намалява риска от предаване на HIV инфекцията на други хора чрез полов контакт или по кръвен път. Трябва да продължите да предприемате подходящите мерки, за да предотвратите предаване.

Прием на други лекарства

Преди да започнете лечението с Agenerase, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, дори и такива, отпуснати без рецепта. Това е **много важно**, тъй като приемът на някои лекарства заедно с Agenerase може да засили или да намали ефекта на лекарствата. Това може да доведе до сериозни медицински проблеми.

Някои лекарства **не трябва да приемате едновременно** с Agenerase (за допълнителна информация виж "Не приемайте Agenerase").

Agenerase може да взаимодейства с някои други лекарства. Към употреба на следните медикаменти едновременно с Agenerase трябва да се прибегва само след консултация с лекар: анестетици (напр. лидокаин), антибиотици (напр. рифабутин, кларитромицин, дапсон и еритромицин), противогъбични средства (напр. кетоконазол, итраконазол), антималярийни лекарства (напр. халопантрин), антиконвулсанти (напр. карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал), калциеви антагонисти (напр. амлодипин, дилтиазем, фелодипин, израдипин, никардипин, нифедипин, нимодипин, низолдипин и верапамил), лекарства за понижаване на холестерола (напр. аторвастатин, ловастатин и симвастатин), лекарства за лечение на еректилна дисфункция (напр. силденафил и варденафил), нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. делавирдин, ефавиренц и невирапин), опиоиди (напр. метадон), хормони като естрогени и прогестагени (напр. хормонални контрацептиви), някои глюкокортикостероиди (напр. флутиказон пропионат и будезонид), трициклични антидепресанти (напр. дезипрамин и нортриптилин), седативни средства (напр. мидазолам, приложен чрез инжекция), пароксетин и други (напр. клозапин и лоратадин).

Ако едновременно с Agenerase приемате определени лекарствени продукти, които могат да причинят сериозни нежелани реакции, като карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, лидокаин, циклоспорин, такролимус, рапамицин, трициклични антидепресанти и варфарин, по времето когато приемате Agenerase, Вашият лекар може да ви назначи допълнителни кръвни тестове, за да се сведат до минимум възможните нежелани проблеми, свързани с безопасността.

Ако едновременно с Agenerase приемате перорални контрацептиви (противозачатъчни таблетки), е препоръчително да използвате алтернативен метод (напр. презерватив), за да се предпазите от бременност. Едновременната употреба на Agenerase и противозачатъчни таблетки може да доведе до намаляване на терапевтичния ефект на Agenerase.

Прием на Agenerase с храни и напитки

Agenerase капсули трябва да се поглъщат цели с вода или други течности. Може да се приемат с или без храна.

Бременност и кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна или планирате да забременеете скоро. Не е установена безопасността на употребата на Agenerase по време на бременност. Обърнете се към Вашия лекар преди да започнете прием на лекарството.

Не се препоръчва са кърмите бебето си, докато се лекувате с Agenerase. Препоръчително е HIV-позитивните жени да не кърмят децата си, за да се избегне предаване на HIV.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Не работете с машини или инструменти, ако се чувствате замаяни по време на лечението с Agenerase.

Важна информация относно някои от съставките на Agenerase капсули

Капсулите съдържат глицерол, който във високи дози може да причини нежелани реакции. Глицеролът може да предизвика главоболие, стомашни проблеми и диария.

Тези капсули съдържат и сорбитол. Преди да започнете да приемате този лекарствен продукт, уведомете Вашия лекар, ако са Ви казвали, че имате непоносимост към някои захари.

Тъй като Agenerase капсули съдържат витамин Е, не трябва да приемате допълнително витамин Е.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ AGENERASE

Винаги приемайте Agenerase точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате нужда от антиацидно средство за подпомагане на храносмилането или приемате лекарство, съдържащо антиацид (напр. диданозин), се препоръчва да го приемете повече от един час преди или след приема на Agenerase, тъй като иначе ефектите на Agenerase могат да се намалят.

- Поглъщайте капсулите Agenerase цели, с вода или друга напитка. Капсулите могат да се приемат с или без храна.
- *Възрастни и подрастващи (на възраст на и над 12 години) (с телесно тегло над 50 kg.):* Обичайната доза на Agenerase капсули е 600 mg два пъти дневно, с ритонавир 100 mg два пъти дневно, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти. Ще трябва да приемате по-високи дози Agenerase (1200 mg два пъти дневно), ако Вашият лекар реши, че за Вас не е подходящо да приемате ритонавир.
- *Деца (от 4 до 12 години) и пациенти с телесно тегло под 50 kg:* Вашият лекар ще определи дозата според теглото Ви. Обичайната доза на Agenerase капсули са 20 mg/kg телесно тегло, два пъти дневно. Не трябва да приемате повече от 2400 mg дневно.

В някои случаи, когато се приемат други лекарства едновременно с Agenerase, Вашият лекар може да промени дозата на Agenerase.

За да се извлече пълната полза от лечението с Agenerase, е много важно да приемате **цялата** дневна доза, предписана Ви от лекаря.

За деца и възрастни, които не могат да поглъщат капсули, съществува и Agenerase под формата на разтвор за перорално приложение.

Ако сте приели повече от необходимата доза Agenerase

Ако сте приели повече от предписаната доза Agenerase, потърсете незабавно Вашия лекар или фармацевт за съвет.

Ако сте пропуснали да приемете Agenerase

Ако сте пропуснали да приемете една доза Agenerase, приемете забравената доза от лекарството веднага, след като си спомните, и продължете приемането на следващите дози, както Ви е предписано. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Ако сте спрели приема на Agenerase

Не трябва да спирате приема на Agenerase без да се консултирате с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Agenerase може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция не винаги е възможно да се определи дали някои от нежеланите реакции са причинени от Agenerase, от някои други лекарства, приемани по същото време, или от самото заболяване. Поради тази причина е много важно да информирате Вашия лекар за всяка промяна във здравето Ви.

Много чести нежелани реакции (такива, които могат да се проявят при повече от 10 на 100 лекувани пациенти)

- Главоболие, чувство на умора
- Диария, гадене, повръщане, флатуленция
- Кожни обриви (червени, надигнати или сърбящи) – рядко кожните обриви може да са тежки и да се наложи да прекъснете приема на лекарството.
- Повишаване на холестерола (една от мастите в кръвта). Преди и по време на лечение с Agenerase Вашият лекар ще проследява нивата на мастите в кръвта Ви.

Чести нежелани реакции (такива, които могат да се проявят при от 1 до 10 на 100 лекувани пациенти)

- Повишени триглицериди (вид мазнини в кръвта), промяна във формата на тялото поради преразпределение на мастната тъкан
- Потиснатост, депресия, проблеми със заспиването, загуба на апетит
- Мравучкане или изтръпване около устните и устата, неконтролирани движения
- Болка, дискомфорт или повишена киселинност в стомаха, диарични изпражнения
- Повишаване на ензимите, образувани от черния дроб, наречени трансаминази, повишаване на ензим, образуван от панкреаса, наречен амилаза

Нечести нежелани реакции (такива, които могат да се проявят при по-малко от 1 на 100 лекувани пациенти)

- Повишаване на кръвната захар. Преди и по време на лечение с Agenerase Вашият лекар ще проследява нивото на глюкозата в кръвта Ви.
- Повишаване на билирубина в кръвта
- Подуване на лицето, устните и езика (ангиоедем)

Редки нежелани реакции (такива, които могат да се проявят при 1 на 1 000 лекувани пациенти)

- Тежка или животозастрашаваща кожна реакция (синдром на Stevens Johnson)

Други възможни реакции

Има съобщения за повишено кървене при пациенти с хемофилия тип А и В при прием на протеазен инхибитор. Ако това Ви се случи незабавно се консултирайте с Вашия лекар.

Има съобщения за мускулна болка, чувствителност или слабост, главно при антиретровирусно лечение с протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи тези мускулни нарушения могат да бъдат сериозни (рабдомиолиза).

Комбинираната антиретровирусна терапия може да причини промени във формата на тялото, дължащи се на преразпределение на мазнините. Промените може да включват намаление на мазнините в областта на краката, ръцете и лицето, увеличение на мазнините в областта на корема и около вътрешни органи, уголемяване на гърдите и мастни гърбици по задната част на врата („бизонска гърбица”). Все още не са установени причината за това състояние и дългосрочните ефекти върху здравето. Комбинираната антиретровирусна терапия може да доведе до повишаване на млечната киселина и захарта в кръвта, до хиперлипидемия (повишаване на мазнините в кръвта) и до резистентност към инсулин.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани ефекти, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ AGENERASE

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Да не се съхранява над 30°C. Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Не използвайте Agenerase след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Agenerase

Активната съставка е ампренавир
Всяка капсула съдържа 150 mg ампренавир.

Другите съставки в капсулата са d-алфа токоферил полиетилен гликол 1000 сукцинат (TPGS), макрогол 400 (полиетилен гликол 400) и пропилен гликол. Обвивката на капсулата съдържа желатин, глицерол, d-сорбитол и разтвор на сорбитани, титанов диоксид и червено мастило.

Как изглежда Agenerase и какво съдържа опаковката

Agenerase 150 mg меки капсули се предлагат в пластмасови бутилки, съдържащи по 240 меки капсули. Тези меки капсули са продълговати, непрозрачни, светлокремави на цвят, с надпис GX CС2.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Производител

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Великобритания

Притежател на разрешението за употреба

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно одобрение на листовката

Лекарствен продукт, който вече не е предназначен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Agenerase 150 mg меки капсули

Ампренавир (Amprenavir)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Agenerase и за какво се използва
2. Преди да приемете Agenerase
3. Как да приемате Agenerase
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Agenerase
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА AGENERASE И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Agenerase принадлежи към групата на антивирусни лекарства, наречени протеазни инхибитори. Тези лекарства се използват за лечение на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV).

Agenerase се прилага при инфектирани с HIV-1 възрастни и деца над 4 години, които вече са били лекувани с протеазен инхибитор. Agenerase се използва в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти. За подсилване на ефекта, обикновено Вашият лекар ще Ви предпише да приемате Agenerase капсули с ниски дози ритонавир. Изборът на Agenerase ще се основава на тестове за вирусна резистентност и на историята на Вашето лечение.

Ползата от прием на ампренавир, подсилен с ритонавир, не е установена при пациенти, които не са лекувани досега с протеазен инхибитор.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ AGENERASE

Не приемайте Agenerase

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към ампренавир или към някоя от останалите съставки на Agenerase.
- Ако имате тежко чернодробно заболяване (вж. „Обърнете специално внимание при лечението с Agenerase”).
- Ако приемате някое от посочените лекарства:
 - астемизол или терфенадин (използвани обикновено за лечение на алергични симптоми – тези лекарства може да се отпускат без рецепта)
 - пимозид (използван за лечение на шизофрения)
 - цизаприд (използван за облекчаване на някои стомашни проблеми)
 - производни на ерготамин (използвани за лечение на главоболие)
 - рифампицин (използван за лечение на туберкулоза)
 - амиодарон, квинидин (използвани за лечение на нарушен сърдечен ритъм)
 - флекаинид и пропafenон (лекарства за сърцето)

- триазолам или перорално приложен (приет през устата) мидазолам (използван, за да Ви помага да спите и / или за успокояване на тревожността)
 - бепридил (използван за лечение на повишено кръвно налягане).
- Ако приемате продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), тъй като това може да попречи на Agenerase да действа правилно (вж. прием/употреба на други лекарства).

Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате някое от посочените по-горе състояния или приемате някое от посочените лекарства.

Обърнете специално внимание при лечението с Agenerase

Трябва да приемате Agenerase всеки ден. Това лекарство спомага за контрол на състоянието Ви, но не лекува инфекцията с HIV. Въпреки приема му, Вие може да продължите да развивате други инфекции и болести, свързани с HIV заболяването. Необходимо е редовно да посещавате Вашия лекар. Не спирайте приема на лекарството без първо да сте се консултирали с него.

Ако за подсилване на активността лекарят Ви е препоръчал да приемате Agenerase капсули с ниски дози ритонавир, моля прочетете внимателно листовката за пациента на ритонавир преди да започнете лечението.

Понастоящем няма достатъчно информация, за да се препоръча употребата на Agenerase при деца на възраст под 4 години. Няма и достатъчно информация, за да се препоръча приложението на Agenerase капсули, подсилена с ритонавир, при деца на възраст от 4 до 12 години и при пациенти с телесно тегло под 50 килограма.

Agenerase може да взаимодейства с други лекарства, които приемате. Преди да започнете приема на това лекарство е важно да прочетете следващата част на листовката „Прием на други лекарства”.

Трябва да уведомите Вашия лекар за всички заболявания, които сте имали или имате.

- Моля, уведомете лекаря, ако сте имали чернодробно заболяване. Пациентите с хроничен хепатит В или С и лекувани с антиретровирусни лекарства, са с повишен риск от развитие на тежки и потенциално фатални нежелани реакции от страна на черния дроб и при тях може да се наложи провеждането на кръвни тестове за контролиране на чернодробната функция.
- Употребата на Agenerase в комбинация с ритонавир не е проучвана при пациенти с чернодробно заболяване. Не трябва да използвате тази комбинация, ако страдате от тежко чернодробно заболяване.
- Agenerase капсули (без подсилващия ефект на ритонавир) са прилагани при пациенти с нарушена чернодробна функция. Може да се наложи промяна на дозата на Agenerase, ако страдате от чернодробно заболяване и лекарят реши да ви предпише Agenerase капсули (без ритонавир).
- Има съобщения за повишено кървене при пациенти с хемофилия, приемащи протеазен инхибитор. Причината за това не е известна. Може да се наложи да приемате допълнително фактор VIII за контрол над кървенето.
- При пациенти на комбинирана антиретровирусна терапия може да се наблюдава преразпределение, натрупване или загуба на телесна мастна тъкан. Свържете се с Вашия лекар, ако забележите промени, свързани с телесните мазнини.
- При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН), които са имали допълнителни (опортюнистични) инфекции в миналото, признаците и симптомите на възпаление, свързани с миналите инфекции може отново да се появят скоро след началото на анти-HIV лечението. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрението на имунния отговор на организма, позволяващо на организма да се бори срещу инфекции, които може да са налице и без явни симптоми. Ако забележите какъвто и да е симптом на инфекция, уведомете незабавно лекуващия лекар.
- Ако имате други здравни проблеми, обсъдете ги с Вашия лекар.

Костни проблеми

При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имunosупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Не е установено лечението с Agenerase да намалява риска от предаване на HIV инфекцията на други хора чрез полов контакт или по кръвен път. Трябва да продължите да предприемате подходящите мерки, за да предотвратите предаване.

Прием на други лекарства

Преди да започнете лечението с Agenerase, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, дори и такива, отпуснати без рецепта. Това е **много важно**, тъй като приемът на някои лекарства заедно с Agenerase може да засили или да намали ефекта на лекарствата. Това може да доведе до сериозни медицински проблеми.

Някои лекарства **не трябва да приемате едновременно** с Agenerase (за допълнителна информация виж "Не приемайте Agenerase").

Agenerase може да взаимодейства с някои други лекарства. Към употреба на следните медикаменти едновременно с Agenerase трябва да се прибегва само след консултация с лекар: анестетици (напр. лидокаин), антибиотици (напр. рифабутин, кларитромицин, дапсон и еритромицин), противогъбични средства (напр. кетоконазол, итраконазол), антималярийни лекарства (напр. халопантрин), антиконвулсанти (напр. карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал), калциеви антагонисти (напр. амлодипин, дилтиазем, фелодипин, израдипин, никардипин, нифедипин, нимодипин, низолдипин и верапамил), лекарства за понижаване на холестерола (напр. аторвастатин, ловастатин и симвастатин), лекарства за лечение на еректилна дисфункция (напр. силденафил и варденафил), нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. делавирдин, ефавиренц и невирапин), опиоиди (напр. метадон), хормони като естрогени и прогестагени (напр. хормонални контрацептиви), някои глюкокортикостероиди (напр. флутиказон пропионат и будезонид), трициклични антидепресанти (напр. дезипрамин и нортриптилин), седативни средства (напр. мидазолам, приложен чрез инжекция), пароксетин и други (напр. клозапин и лоратадин).

Ако едновременно с Agenerase приемате определени медикаменти, които могат да причинят сериозни нежелани реакции, като карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, лидокаин, циклоспорин, такролимус, рапамицин, трициклични антидепресанти и варфарин, по времето когато приемате Agenerase, Вашият лекар може да ви назначи допълнителни кръвни тестове, за да се сведат до минимум възможните нежелани проблеми, свързани с безопасността.

Ако едновременно с Agenerase приемате перорални контрацептиви (противозачатъчни таблетки), е препоръчително да използвате алтернативен метод (напр. презерватив), за да се предпазите от бременност. Едновременната употреба на Agenerase и противозачатъчни таблетки може да доведе до намаляване на терапевтичния ефект на Agenerase.

Прием на Agenerase с храни и напитки

Agenerase капсули трябва да се поглъщат цели с вода или други течности. Може да се приемат с или без храна.

Бременност и кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна или планирате да забременеете скоро. Не е установена безопасността на употребата на Agenerase по време на бременност. Обърнете се към Вашия лекар преди да започнете прием на лекарството.

Не се препоръчва са кърмите бебето си, докато се лекувате с Agenerase. Препоръчително е HIV-позитивните жени да не кърмят децата си, за да се избегне предаване на HIV.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Не работете с машини или инструменти, ако се чувствате замаяни по време на лечението с Agenerase.

Важна информация относно някои от съставките на Agenerase капсули

Капсулите съдържат глицерол, който във високи дози може да причини нежелани реакции. Глицеролът може да предизвика главоболие, стомашни проблеми и диария.

Тези капсули съдържат и сорбитол. Преди да започнете да приемате този лекарствен продукт, уведомете Вашия лекар, ако са Ви казвали, че имате непоносимост към някои захари.

Тъй като Agenerase капсули съдържат витамин Е, не трябва да приемате допълнително витамин Е.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ AGENERASE

Винаги приемайте Agenerase точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате нужда от антиацидно средство за подпомагане на храносмилането или приемате лекарство, съдържащо антиацид (напр. диданозин), се препоръчва да го приемете повече от един час преди или след приема на Agenerase, тъй като иначе ефектите на Agenerase могат да се намалат.

- Поглъщайте капсулите Agenerase цели, с вода или друга напитка. Капсулите могат да се приемат с или без храна.
- *Възрастни и подрастващи (на възраст на и над 12 години) (с телесно тегло над 50 kg.):* Обичайната доза на Agenerase капсули е 600 mg два пъти дневно, с ритонавир 100 mg два пъти дневно, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти. Ще трябва да приемате по-високи дози Agenerase (1200 mg два пъти дневно), ако Вашият лекар реши, че за Вас не е подходящо да приемате ритонавир.
- *Деца (от 4 до 12 години) и пациенти с телесно тегло под 50 kg:* Вашият лекар ще определи дозата според теглото Ви. Обичайната доза на Agenerase капсули са 20 mg/kg телесно тегло, два пъти дневно. Не трябва да приемате повече от 2400 mg дневно.

В някои случаи, когато се приемат други лекарства едновременно с Agenerase, Вашият лекар може да промени дозата на Agenerase.

За да се извлече пълната полза от лечението с Agenerase, е много важно да приемате цялата дневна доза, предписана Ви от лекаря.

За деца и възрастни, които не могат да поглъщат капсули, съществува и Agenerase под формата на разтвор за перорално приложение.

Ако сте приели повече от необходимата доза Agenerase

Ако сте приели повече от предписаната доза Agenerase, потърсете незабавно Вашия лекар или фармацевт за съвет.

Ако сте пропуснали да приемете Agenerase

Ако сте пропуснали да приемете една доза Agenerase, приемете забравената доза от лекарството веднага, след като си спомните, и продължете приемането на следващите дози, както Ви е предписано. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Ако сте спрели приема на Agenerase

Не трябва да спирате приема на Agenerase без да се консултирате с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Agenerase може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция не винаги е възможно да се определи дали някои от нежеланите реакции са причинени от Agenerase, от някои други лекарства, приемани по същото време, или от самото заболяване. Поради тази причина е много важно да информирате Вашия лекар за всяка промяна във здравето Ви.

Много чести нежелани реакции (такива, които могат да се проявят при повече от 10 на 100 лекувани пациенти)

- Главоболие, чувство на умора
- Диария, гадене, повръщане, флатуленция
- Кожни обриви (червени, надигнати или сърбящи) – рядко кожните обриви може да са тежки и да се наложи да прекъснете приема на лекарството.
- Повишаване на холестерола (една от мастите в кръвта). Преди и по време на лечение с Agenerase Вашият лекар ще проследява нивата на мастите в кръвта Ви.

Чести нежелани реакции (такива, които могат да се проявят при от 1 до 10 на 100 лекувани пациенти)

- Повишени триглицериди (вид мазнини в кръвта), промяна във формата на тялото поради преразпределение на мастната тъкан
- Потиснатост, депресия, проблеми със заспиването, загуба на апетит
- Мравучкане или изтръпване около устните и устата, неконтролирани движения
- Болка, дискомфорт или повишена киселинност в стомаха, диарични изпражнения
- Повишаване на ензимите, образувани от черния дроб, наречени трансаминази, повишаване на ензим, образуван от панкреаса, наречен амилаза

Нечести нежелани реакции (такива, които могат да се проявят при по-малко от 1 на 100 лекувани пациенти)

- Повишаване на кръвната захар. Преди и по време на лечение с Agenerase Вашият лекар ще проследява нивото на глюкозата в кръвта Ви.
- Повишаване на билирубина в кръвта
- Подуване на лицето, устните и езика (ангиоедем)

Редки нежелани реакции (такива, които могат да се проявят при 1 на 1000 лекувани пациенти)

- Тежка или животозастрашаваща кожна реакция (синдром на Stevens Johnson)

Други възможни реакции

Има съобщения за повишено кървене при пациенти с хемофилия тип А и В при прием на протеазен инхибитор. Ако това Ви се случи незабавно се консултирайте с Вашия лекар.

Има съобщения за мускулна болка, чувствителност или слабост, главно при антиретровирусно лечение с протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи тези мускулни нарушения могат да бъдат сериозни (рабдомиолиза).

Комбинираната антиретровирусна терапия може да причини промени във формата на тялото, дължащи се на преразпределение на мазнините. Промените може да включват намаление на мазнините в областта на краката, ръцете и лицето, увеличение на мазнините в областта на корема и около вътрешни органи, уголемяване на гърдите и мастни гърбици по задната част на врата („бизонска гърбица”). Все още не са установени причината за това състояние и дългосрочните ефекти върху здравето. Комбинираната антиретровирусна терапия може да доведе до повишаване на млечната киселина и захарта в кръвта, до хиперлипидемия (повишаване на мазнините в кръвта) и до резистентност към инсулин.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ AGENERASE

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Да не се съхранява над 30°C. Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Не използвайте Agenerase след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Agenerase

Активната съставка е ампренавир
Всяка капсула съдържа 150 mg ампренавир.

Другите съставки в капсулата са d-алфа токоферил полиетилен гликол 1000 сукцинат (TPGS), макрогол 400 (полиетилен гликол 400) и пропилен гликол. Обвивката на капсулата съдържа желатин, глицерол, d-сорбитол и разтвор на сорбитани, титанов диоксид и червено мастило.

Как изглежда Agenerase и какво съдържа опаковката

Agenerase 150 mg меки капсули се предлагат в опаковка от две пластмасови бутилки, всяка съдържаща по 240 меки капсули. Тези меки капсули са продълговати, непрозрачни, светлокремави на цвят, с надпис GX CC2.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Производител

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Великобритания

Притежател на разрешението за употреба

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно одобрение на листовката

Лекарствен продукт, който вече не е предназначен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ
Agenerase 15 mg/ml перорален разтвор
Ампренавир (Amprenavir)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Agenerase и за какво се използва
2. Преди да приемете Agenerase
3. Как да приемате Agenerase
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Agenerase
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА AGENERASE И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Agenerase принадлежи към групата на антивирусни лекарства, наречени протеазни инхибитори. Тези лекарства се използват за лечение на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV).

Agenerase се прилага при инфектирани с HIV-1 възрастни и деца над 4 години, които вече са били лекувани с протеазен инхибитор. Agenerase се използва в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти. Изборът на Agenerase ще се основава на тестове за вирусна резистентност и на историята на Вашето лечение.

При пациенти, които не са лекувани с протеазен инхибитор, както и при пациенти, вече лекувани с протеазен инхибитор, не е доказана полза от приложението на Agenerase перорален разтвор, подсилен с ритонавир.

Трябва да започнете да приемате Agenerase капсули, веднага след като вече сте в състояние да ги преглъщате.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ AGENERASE

Не приемайте Agenerase

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към ампренавир или към някоя от останалите съставки на Agenerase.
- Ако приемате някое от посочените лекарства:
 - астемизол или терфенадин (използвани обикновено за лечение на алергични симптоми – тези лекарства може да се отпускат без рецепта)
 - пимозид (използван за лечение на шизофрения)
 - цизаприд (използван за облекчаване на някои стомашни проблеми)
 - производни на ерготамина (използвани за лечение на главоболие)
 - рифампицин (използван за лечение на туберкулоза)
 - амиодарон, квинидин (използвани за лечение на нарушен сърдечен ритъм)
 - флекаинид и пропрафенон (лекарства за сърцето)

- триазолам или перорално приложен (приет през устата) мидазолам (използван, за да Ви помага да спите и / или за успокояване на тревожността)
 - бепридил (използван за лечение на повишено кръвно налягане).
- Ако приемате продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), тъй като това може да попречи на Agenerase да действа правилно (вж. прием/употреба на други лекарства).

Поради потенциалния риск от токсичност от голямото количество на помощната съставка пропилен гликол, Agenerase перорален разтвор е противопоказан при бебета и деца на възраст под 4 години, бременни жени, пациенти с чернодробна или бъбречна недостатъчност, и пациенти, които приемат дисулфирам или метронидазол или продукти, съдържащи алкохол (напр. ритонавир перорален разтвор) или допълнителни количества пропилен гликол (виж “Обърнете специално внимание при лечението с Agenerase”).

Консултирайте се с Вашия лекар, ако имате някое от посочените по-горе състояния или приемате някое от посочените лекарства.

Обърнете специално внимание при лечението с Agenerase

Трябва да приемате Agenerase всеки ден. Това лекарство спомага за контрол на състоянието Ви, но не лекува инфекцията с HIV. Въпреки приема му, Вие може да продължите да развивате други инфекции и болести, свързани с HIV заболяването. Необходимо е редовно да посещавате Вашия лекар. Не спирайте приема на лекарството без първо да сте се консултирали с него.

Не могат да бъдат направени препоръки за дозиране при използване на ниски дози ритонавир (обикновено се използва за подсилване на активността на Agenerase капсули) заедно с Agenerase перорален разтвор. Затова тази комбинация трябва да се избягва.

Agenerase може да взаимодейства с други лекарства, които приемате. Преди да започнете приема на това лекарство е важно да прочетете следващата част на листовката „Прием на други лекарства”.

Agenerase перорален разтвор трябва да се прилага внимателно, ако имате намалена активност на чернодробните ензими, имате бъбречно увреждане или генетично намалена способност за разграждане на алкохол (например, ако сте от азиатски произход), тъй като могат да се проявят нежелани реакции, свързани със съдържанието на пропилен гликол в разтвора.

Поради същата причина, докато приемате Agenerase перорален разтвор не трябва да приемате и дисулфирам или други лекарства, забавящи алкохолния метаболизъм (като метронидазол), продукти, които съдържат алкохол (като ритонавир перорален разтвор) или пропилен гликол (вж. и точка “Не приемайте Agenerase”).

Лекарят ще Ви наблюдава за възможните нежелани реакции, свързани със съдържащия се в Agenerase перорален разтвор пропилен гликол, особено ако страдате от бъбречно или чернодробно заболяване. Също така може да е необходимо да се преразгледа лечението Ви с Agenerase перорален разтвор.

Трябва да спрете да приемате Agenerase перорален разтвор **веднага** след като стане възможно да преглъщате Agenerase капсули.

Трябва да уведомите Вашия лекар за всички заболявания, които сте имали или имате.

- Моля уведомете лекаря, ако сте имали чернодробно заболяване.
- Agenerase перорален разтвор не трябва да се използва, ако имате чернодробно заболяване.
- Моля, уведомете лекаря, ако сте имали чернодробно заболяване в миналото. Пациентите с хроничен хепатит В или С и лекувани с антиретровирусни лекарства, са с повишен риск от развитие на тежки и потенциално фатални нежелани реакции от страна на черния дроб

- и при тях може да се наложи провеждането на кръвни тестове за контролиране на чернодробната функция.
- Има съобщения за повишено кървене при пациенти с хемофилия, приемащи протеазен инхибитор. Причината за това не е известна. Може да се наложи да приемате допълнително фактор VIII за контрол над кървенето.
 - При пациенти на комбинирана антиретровирусна терапия може да се наблюдава преразпределение, натрупване или загуба на телесна мастна тъкан. Свържете се с Вашия лекар, ако забележите промени, свързани с телесните мазнини.
 - При някои пациенти с напреднала HIV инфекция (СПИН), които са имали допълнителни (опортюнистични) инфекции в миналото, признаците и симптомите на възпаление, свързани с миналите инфекции може отново да се появят скоро след началото на анти-HIV лечението. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрението на имунния отговор на организма, позволяващо на организма да се бори срещу инфекции, които може да са налице и без явни симптоми. Ако забележите какъвто и да е симптом на инфекция, уведомете незабавно лекуващия лекар.
 - Ако имате други здравни проблеми, обсъдете ги с Вашия лекар.

Костни проблеми

При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имunosупресия, повишият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекротозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Не е установено лечението с Agenerase да намалява риска от предаване на HIV инфекцията на други хора чрез полов контакт или по кръвен път. Трябва да продължите да предприемате подходящите мерки, за да предотвратите предаване.

Прием на други лекарства

Преди да започнете лечението с Agenerase, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, дори и такива, отпускани без рецепта. Това е **много важно**, тъй като приемът на някои лекарства заедно с Agenerase може да засили или да намали ефекта на лекарствата. Това може да доведе до сериозни медицински проблеми.

Някои лекарства **не трябва да приемате едновременно** с Agenerase (за допълнителна информация виж "Не приемайте Agenerase").

Agenerase може да взаимодейства с някои други лекарства. Към употреба на следните медикаменти едновременно с Agenerase трябва да се прибегва само след консултация с лекар: анестетици (напр. лидокаин), антибиотици (напр. рифабутин, кларитромицин, дапсон и еритромицин), противогъбични средства (напр. кетоконазол, итраконазол), антималярийни лекарства (напр. халопантрин), антиконвулсанти (напр. карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал), калциеви антагонисти (напр. амлодипин, дилтиазем, фелодипин, израдипин, никардипин, нифедипин, нимодипин, низолдипин и верапамил), лекарства за понижаване на холестерола (напр. аторвастатин, ловастатин и симвастатин), лекарства за лечение на еректилна дисфункция (напр. силденафил и варденафил), нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. делавирдин, ефавиренц и невирапин), опиоиди (напр. метадон), хормони като естрогени и прогестагени (напр. хормонални контрацептиви), някои глюкокортикостероиди (напр. флутиказон пропионат и будезонид), трициклични антидепресанти (напр. дезипрамин и нортриптилин), седативни средства (напр. мидазолам, приложен чрез инжекция), пароксетин и други (напр. клозапин и лоратадин).

Ако едновременно с Agenerase приемате определени лекарствени продукти, които могат да причинят сериозни нежелани реакции, като карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, лидокаин,

циклоспорин, такролимус, рапамицин, трициклични антидепресанти и варфарин, по времето когато приемате Agenerase, Вашият лекар може да ви назначи допълнителни кръвни тестове, за да се сведат до минимум възможните нежелани проблеми, свързани с безопасността.

Тъй като Agenerase перорален разтвор съдържа пропилен гликол, докато приемате това лекарство не приемайте дисулфирам или други лекарства, които забавят алкохолния метаболизъм (напр. метронидазол) и избягвайте приема на продукти, които съдържат алкохол (напр. ритонавир перорален разтвор) или допълнителни количества пропилен гликол (за допълнителна информация виж “Не приемайте Agenerase”).

Ако едновременно с Agenerase приемате перорални контрацептиви (противозачатъчни таблетки), е препоръчително да използвате алтернативен метод (напр. презерватив), за да се предпазите от бременност. Едновременната употреба на Agenerase и противозачатъчни таблетки може да доведе до намаляване на терапевтичния ефект на Agenerase.

Прием на Agenerase с храни и напитки

Agenerase перорален разтвор може да се приема с или без храна.

Бременност и кърмене

Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна или планирате да забременеете скоро. Не е установена безопасността на употребата на Agenerase по време на бременност. Обърнете се към Вашия лекар преди да започнете прием на лекарството.

Не се препоръчва са кърмите бебето си, докато се лекувате с Agenerase. Препоръчително е HIV-позитивните жени да не кърмят децата си, за да се избегне предаване на HIV.

Шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Не работете с машини или инструменти, ако се чувствате замаяни по време на лечението с Agenerase.

Важна информация относно някои от съставките на Agenerase перорален разтвор

Пероралният разтвор съдържа пропилен гликол, който може да причини нежелани реакции, ако бъде приет във високи дози. Пропилен гликол може да причини редица нежелани реакции като припадъци, вцепененост, ускорен пулс и намаляване броя на червените кръвни клетки (виж “Не приемайте Agenerase”, “Обърнете специално внимание при лечението с Agenerase”).

Този лекарствен продукт съдържа 4 mg/ml натрий. Да се вземе предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Този лекарствен продукт съдържа също така и 1 mg/ml калий. Да се вземе предвид при пациенти с намалена бъбречна функция или при пациенти на диета с контролиран прием на калий.

Тъй като Agenerase перорален разтвор съдържа витамин Е, не трябва да приемате допълнително витамин Е.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ AGENERASE

Винаги приемайте Agenerase точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Agenerase може да се приема с или без храна.

Ако имате нужда от антиацидно средство за подпомагане на храносмилането или приемате лекарство, съдържащо антиацид (напр. диданозин), се препоръчва да го приемете повече от един час преди или след приема на Agenerase, тъй като иначе ефектите на Agenerase могат да се намалят.

- Пациенти над 4-години и възрастни, които не могат да приемат капсули: Лекарят ще определи дозата според теглото ви. Обичайната доза на Agenerase перорален разтвор е 17 mg (1,1 ml) /kg телесно тегло, три пъти дневно. Максималната доза е 2800 mg дневно.

В някои случаи лекарят може да промени дозата на Agenerase, ако едновременно приемате и други лекарства.

За да се извлече пълната полза от лечението с Agenerase е много важно да приемате **цялата** дневна доза, която лекарят Ви е предписал.

В опаковката има 20 - милилитрова мерителна чашка, с помощта на която да отмервате точното количество перорален разтвор за всяка доза.

Ако сте приели повече от необходимата доза Agenerase

Ако сте приели повече от предписаната доза Agenerase, потърсете незабавно Вашия лекар или фармацевт за съвет.

Ако сте пропуснали да приемете Agenerase

Ако сте пропуснали да приемете една доза Agenerase, приемете забравената доза от лекарството веднага, след като си спомните, и продължете приемането на следващите дози, както Ви е предписано. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Ако сте спрели приема на Agenerase

Не трябва да спирате приема на Agenerase без да се консултирате с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Agenerase може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на HIV инфекция не винаги е възможно да се определи дали някои от нежеланите реакции са причинени от Agenerase, от някои други лекарства, приемани по същото време, или от самото заболяване. Поради тази причина е много важно да информирате Вашия лекар за всяка промяна във здравето Ви.

Много чести нежелани реакции (такива, които могат да се проявят при повече от 10 на 100 лекувани пациенти)

- Главоболие, чувство на умора
- Диария, гадене, повръщане, флатуленция
- Кожни обриви (червени, надигнати или сърбящи) – рядко кожните обриви може да са тежки и да се наложи да прекъснете приема на лекарството.
- Повишаване на холестерола (една от мастите в кръвта). Преди и по време на лечение с Agenerase Вашият лекар ще проследява нивата на мастите в кръвта Ви.

Чести нежелани реакции (такива, които могат да се проявят при от 1 до 10 на 100 лекувани пациенти)

- Повишени триглицериди (вид мазнини в кръвта), промяна във формата на тялото поради преразпределение на мастната тъкан
- Потиснатост, депресия, проблеми със заспиването, загуба на апетит
- Мравучкане или изтръпване около устните и устата, неконтролирани движения
- Болка, дискомфорт или повишена киселинност в стомаха, диарични изпражнения
- Повишаване на ензимите, образувани от черния дроб, наречени трансаминази, повишаване на ензим, образуван от панкреаса, наречен амилаза

Нечести нежелани реакции (такива, които могат да се проявят при по-малко от 1 на 100 лекувани пациенти)

- Повишаване на кръвната захар. Преди и по време на лечение с Agenerase Вашият лекар ще проследява нивото на глюкозата в кръвта Ви.
- Повишаване на билирубина в кръвта
- Подуване на лицето, устните и езика (ангиоедем)

Редки нежелани реакции (такива, които могат да се проявят при 1 на 1000 лекувани пациенти)

- Тежка или животозастрашаваща кожна реакция (синдром на Stevens Johnson)

Други възможни реакции

Има съобщения за повишено кървене при пациенти с хемофилия тип А и В при прием на протеазен инхибитор. Ако това Ви се случи незабавно се консултирайте с Вашия лекар.

Има съобщения за мускулна болка, чувствителност или слабост, главно при антиретровирусно лечение с протеазни инхибитори и нуклеозидни аналози. В редки случаи тези мускулни нарушения могат да бъдат сериозни (рабдомиолиза).

Комбинираната антиретровирусна терапия може да причини промени във формата на тялото, дължащи се на преразпределение на мазнините. Промените може да включват намаление на мазнините в областта на краката, ръцете и лицето, увеличение на мазнините в областта на корема и около вътрешни органи, уголемяване на гърдите и мастни гърбици по задната част на врата („бизонска гърбица“). Все още не са установени причината за това състояние и дългосрочните ефекти върху здравето. Комбинираната антиретровирусна терапия може да доведе до повишаване на млечната киселина и захарта в кръвта, до хиперлипидемия (повишаване на мазнините в кръвта) и до резистентност към инсулин.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ AGENERASE

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Да не се съхранява над 25°C.

Не използвайте Agenerase след срока на годност отбелязан върху бутилката и картонената опаковка. Agenerase перорален разтвор да се изхвърли 15 дни след първоначалното отваряне на бутилката.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Agenerase

Активната съставка е ампренавир.

Agenerase перорален разтвор съдържа 15 mg/ml ампренавир.

Другите съставки са пропилен гликол, макрогол 400 (полиетилен гликол 400), d-алфа токоферил полиетилен гликол 1000 сукцинат (TPGS), калиев ацесулфам, захарин натрий,

натриев хлорид, изкуствен аромат на дъвка и грозде, естествен аромат на мента, ментол, безводна лимонена киселина, натриев цитрат дихидрат, пречистена вода.

Как изглежда Agenerase и какво съдържа опаковката

Agenerase перорален разтвор се предлага в пластмасови бутилки, съдържащи 240 ml перорален разтвор. Разтворът е прозрачен, с бледожълт до жълт цвят, с аромат на грозде, дъвка и мента.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Производител

Glaxo Wellcome GmbH &
Co.KG
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Германия

Притежател на разрешението за употреба

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 ONN
Великобритания

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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.
Тел.: + 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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

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

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно одобрение на листовката