

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Agenerase 50 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Agenerase-kapselit sisältävät 50 mg amprenaviiria.

Apuaineet:
d-sorbitoli (E420)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Pehmeä kapseli

Pitkänomainen ja läpinäkymätön, väriltään luonnon- tai kermanvalkoinen. Kapselissa on painatus GX CC1.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Agenerase, yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa on indikoitu HIV-1-infektion hoitoon aikuisilla ja yli 4-vuotiailla lapsilla, jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittorilääkitystä. Agenerase-kapselit tulee yleensä ottaa pienen ritonaviiriannoksen kanssa, joka toimii amprenaviirin farmakokineettisenä tehosteena (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Amprenaviirin valinnan tulee perustua potilaan virusresistenssitestauksen tuloksiin sekä hänen aikaisemmin saamaansa antiretroviruslääkitykseen (ks. kohta 5.1). Ritonaviirilla tehostetun Agenerasen hyötyä ei ole osoitettu potilaille, jotka eivät ole saaneet proteaasi-inhibiittorihoitoa (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Potilaille on korostettava, että on tärkeää ottaa kaikki hoitoyhdistelmään kuuluvat lääkkeet ohjeen mukaan.

Agenerase annostellaan suun kautta ja se voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Agenerasea on saatavana myös oraaliliuoksena käytettäväksi lapsilla ja aikuisilla, jotka eivät pysty nielemään kapseleita. Amprenaviirin hyötyosuus oraaliliuoksesta on 14 % huonompi kuin kapseleista; sen vuoksi Agenerase kapseleita ja Agenerase oraaliliuosta ei voi vaihtaa toisiinsa milligramma per milligramma perusteisesti (ks. kohta 5.2).

Aikuiset ja nuoret (12 vuodesta alkaen) (paino yli 50 kg): Suositeltu Agenerase-kapseliannos on 600 mg kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiriä kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa.

Jos Agenerase kapseleita käytetään aikuisilla ilman ritonaviirin tehostavaa vaikutusta, on käytettävä korkeampia Agenerase-annoksia (1200 mg kahdesti vuorokaudessa).

Lapset (4 - 12-vuotiaat) ja potilaat, jotka painavat alle 50 kg: Suositeltu Agenerase-kapseliannos on 20 mg/kg kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa, kuitenkin korkeintaan 2400 mg vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Agenerasen farmakokinetiikkaa, tehoa ja turvallisuutta pienten ritonaviiri- tai muiden proteaasi-inhibiittoriannosten kanssa ei ole tutkittu lapsilla. Sen vuoksi tällaisia hoitoyhdistelmiä on vältettävä lapsilla.

Alle 4-vuotiaat lapset: Agenerasen käyttöä alle 4-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät (ks. kohta 5.2).

Vanhukset: amprenaviirin farmakokinetiikkaa, tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. (ks. kohta 5.2)

Munuaisten toiminnan häiriöt: annosta ei katsota tarpeelliseksi muuttaa potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 5.2).

Maksan toiminnan häiriöt: Amprenaviirin pääasiallinen metaboloitumisreitti on maksa. Agenerase-kapseleita on käytettävä varoen potilailla, joilla on maksan toiminnan häiriöitä. Kliinistä tehoa ja turvallisuutta ei ole määritetty tässä potilasryhmässä. Potilaista, joilla on maksan toimintahäiriö, on farmakokineettistä tietoa Agenerase-kapseleiden käytöstä ilman ritonaviirin tehostevaikutusta. Farmakokineettisen tiedon perusteella Agenerase-kapseliannos on pienennettävä tasolle 450 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt kohtalaisesti ja tasolle 300 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille, joiden maksan toiminta on voimakkaasti heikentynyt. Annossuosituksia ei voida antaa lapsille, joiden maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 5.2).

Amprenaviirin käyttöä yhdessä ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö. Tästä yhdistelmästä ei voida antaa annossuosituksia. On noudatettava varovaisuutta, jos näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö. Samanaikainen käyttö potilaille, joilla on vakava maksan toimintahäiriö, on kontraindisoitua (ks. kohta 4.3).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Agenerasea ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden terapeuttinen ikkuna on kapea ja jotka ovat sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) substraatteja. Lääkkeiden samanaikainen ottaminen voi johtaa niiden metabolian kompetitiiviseen estymiseen ja mahdollistaa vakavia ja/tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia, kuten rytmihäiriöitä (esim. amiodaroni, bepridiili, kinidiini, terfenadiini, astemitsoli, sisapridi, pimotsidi), hengityksen lamaanumista ja/tai sedaation pidentymistä (esim. suun kautta annettava triatsolaami ja midatsolaami (parenteraalisen midatsolaamin käyttöön liittyvä varoitus, ks. kohta 4.5)) tai perifeeristä vasospasmia tai iskemiaa ja muiden kudosten iskemiaa, mukaan lukien serebraalinen ja myokardiaalinen iskemia (esim. ergotjohdannaiset).

Agenerasen antaminen yhdessä ritonaviirin kanssa potilaille, joilla on vakava maksan toimintahäiriö, on kontraindisoitua.

Rifampisiin käyttö yhdessä Agenerasen ja pienen ritonaviiriannoksen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Agenerasea yhdessä ritonaviirin kanssa ei pidä käyttää yhdessä sellaisten valmisteiden kanssa, joiden terapeuttinen ikkuna on kapea ja jotka ovat voimakkaasti riippuvaisia CYP2D6-metaboliasta, esim. flekainidi ja propafenoni (ks. kohta 4.5).

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää amprenaviirihoidon aikana, koska amprenaviirin pitoisuudet plasmassa voivat laskea ja kliininen teho voi heikentyä (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaille on syytä kertoa, että Agenerase tai mikään muukaan nykyinen antiretroviraalinen lääkitys ei paranna HIV-infektiota ja että he voivat edelleen saada opportunistisia infektoita ja muita HIV:n komplikaatioita. Nykyisen antiretrovirushoidon, Agenerase mukaan luettuna, ei ole osoitettu estävän HI-viruksen tartuntaa seksuaalisen kanssakäymisen tai veren välityksellä. Asianmukaisista varotoimista tulisi huolehtia jatkuvasti.

Olemassa olevan farmakodynaamisen tiedon perusteella amprenaviiria on käytettävä yhdessä vähintään kahden muun antiretroviruslääkkeen kanssa. Kun amprenaviiria annetaan monoterapiana, kehitty nopeasti resistenttejä viruksia (ks. kohta 5.1). Agenerase-kapselit tulee tavallisesti antaa yhdessä pienen ritonaviiriannoksen kanssa ja yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.2).

Maksan toimintahäiriöt: Amprenaviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on merkittävä maksan toimintahäiriö. Agenerase-kapselit annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa ovat kontraindisoituja potilaille, joilla on vakava maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.3). Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C –infektio ja jotka saavat antiretroviraalista yhdistelmähoitoa, on lisääntynyt vakavien ja hengenvaarallisten maksahaittavaikutusten vaara. Jos potilaalle annetaan samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B tai C –infektion hoitoon, ks. myös näiden tuotteiden valmisteyhteenvetoja.

Potilailla, joilla on entuudestaan maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän poikkeamia maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana ja heitä tulee seurata normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla havaitaan maksan häiriöiden pahenemista, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Agenerasen ja ritonaviirin yhdistelmän ja flutikasonin tai muiden CYP3A4:n metaboloimien glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta mahdollisesti koituva hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten (mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminta) vaara (ks. kohta 4.5).

HMG-CoA reduktaasin estäjien lovastatiinin ja simvastatiinin metabolia on voimakkaasti riippuvaista CYP3A4-entsyymistä. Siten Agenerasen käyttöä samanaikaisesti simvastatiinin tai lovastatiinin kanssa ei suositella, koska se lisää myopatian (myös rhabdomyolyyisin) vaaraa. Varovaisuutta on noudatettava myös, jos Agenerasea käytetään samanaikaisesti atorvastatiinin kanssa, joka vähäisemmässä määrin metaboloituu CYP3A4:n välityksellä. Tällaisessa tilanteessa on harkittava atorvastatiinin annoksen pienentämistä. Jos HMG-CoA-reduktaasinestäjähoito on indisoitua, suositellaan, että käytetään joko pravastatiinia tai fluvastatiinia (ks. kohta 4.5).

Joillekin lääkeaineille, joilla saattaa olla vakavia tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia, kuten karbamatsepiini, fenobarbitoli, fenytoiini, trisykliset antidepressiivit, kinidiini ja varfariini (tarkkailtava INR:ää) on olemassa pitoisuudenmääritysmenetelmiä, joiden avulla yhteiskäyttöön mahdollisesti liittyvät ongelmat pitäisi voida minimoida.

Agenerasea ei suositella käytettäväksi yhdessä halofantriinin tai lidokaiinin (systeemisen) kanssa (ks. kohta 4.5).

Kouristuksia ehkäiseviä lääkkeitä (karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini) tulee käyttää varoen. Agenerasen teho voi laskea, koska näitä lääkkeitä saavilla amprenaviiripitoisuudet plasmassa ovat alempia (ks. kohta 4.5).

Suosittellaan, että immunosuppressiivisten lääkkeiden (siklosporiini, takrolimuusi, rapamysiini) pitoisuuksia seurataan, kun niitä annetaan samanaikaisesti Agenerasen kanssa (ks. kohta 4.5).

On noudatettava varovaisuutta, kun Agenerasea annetaan samanaikaisesti PDE5-inhibiittorien kanssa (esim. sildenafili ja vardenafiili) (ks. kohta 4.5).

On noudatettava varovaisuutta, kun Agenerasea annetaan samanaikaisesti delaviridiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Rifabutiiniannosta suositellaan pienennettäväksi vähintään 50 %, kun sitä käytetään yhdessä Agenerasen kanssa. Kun lisäksi annetaan ritonaviiria, annosta voi olla tarpeen pienentää vielä enemmän (ks. kohta 4.5).

Koska amprenaviirilla voi olla metabolisia interaktioita hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa, niiden teho voi muuttua. Puutteellisten tietojen vuoksi yhteisvaikutusten luonnetta ei voida ennakoita. Sen vuoksi suositellaan, että hedelmällisessä iässä olevat naiset käyttävät muita luotettavia ehkäisy menetelmiä (ks. kohta 4.5).

Amprenaviirin antaminen samanaikaisesti metadonin kanssa saa aikaan metadonipitoisuuksien laskemisen. Sen vuoksi, jos metadonia ja amprenaviiria annetaan samanaikaisesti, potilaita on tarkkailtava opiaattivieroitusoireiden havaitsemiseksi, erityisesti, jos potilas saa myös pieniä annoksia ritonaviiria. Toistaiseksi ei voida antaa suosituksia siitä miten amprenaviiriannosta on muutettava silloin, kun sitä käytetään yhdessä metadonin kanssa.

Koska Agenerase-kapselit sisältävät E-vitamiinia (36 IU / 50 mg:n kapseli), suositellaan, että potilaat eivät ota E-vitamiinivalmisteita.

Agenerase-kapselit sisältävät myös sorbitolia (E420). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Agenerase oraaliliuoksen sisältämän suuren propyleentiglykolimäärän aiheuttaman mahdollisen toksisuusvaaran vuoksi tätä valmistemuotoa ei pidä käyttää alle 4-vuotiailla lapsilla ja sitä on käytettävä varoen tietyillä muilla potilasryhmillä. Ks. Agenerase tarkemmin oraaliliuoksen valmisteyhteenveto.

Ihottuma/ihoreaktiot

Useimmat potilaat, jotka saavat lievää tai kohtalaista ihottumaa, voivat jatkaa Agenerase-hoitoa. Sopivat antihistamiinit (esim. setiritsiini dihydrokloridi) voivat vähentää kutinaa ja nopeuttaa ihottuman paranemista. Agenerasen ottaminen on lopetettava pysyvästi, jos ihottumaan liittyy systeemisiä tai allergisia oireita tai limakalvo-oireita (ks. kohta 4.8).

Hyperglykemia

Antiretroviraalista proteaasi-inhibiittorihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu uusia tapauksia diabetes mellitusta, hyperglykemiaa tai jo olemassa olevan diabetes mellituksen pahenemista. Joillakin potilailla hyperglykemia oli vakavaa ja joissakin tapauksissa siihen liittyi myös ketoasidoosi. Monilla potilaista oli arviointia vaikeuttavia sairauksia, joiden hoitoon käytettiin lääkkeitä, jotka saattavat aiheuttaa diabetes mellituksen tai hyperglykemian kehittymistä. Veren glukoosiarvot on syytä mitata ennen Agenerase-hoidon aloittamista sekä säännöllisin välein hoidon aikana.

Lipodystrofia

Eri antiretroviruslääkkeitä samanaikaisesti saaneilla HIV-potilailla on esiintynyt kehon rasvakudosten uudelleenjakautumista (lipodystrofiaa). Toistaiseksi ei tiedetä, mitä pitkäaikaisvaikutuksia tällä on. Ilmiön syntymekanismia ei tunneta täysin. On arveltu, että viskeraalinen lipomatoosi liittyy proteaasi-inhibiittoreihin sekä vastaavasti lipoatrofia nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymistäjiin. Suurempi lipodystrofian riski on liittynyt toisaalta tiettyihin potilaan ominaisuuksiin, esim. korkeampaan ikään ja toisaalta lääkitykseen liittyviin asioihin, kuten antiretrovirushoidon pitkään keston sekä siihen liittyviin

metabolisiin häiriöihin. Potilaan kliiniseen tutkimukseen tulee kuulua rasvakudoksen uudelleenjakautumiseen viittaavien merkkien arviointi.

Lipidiarvojen nousut

Amprenaviirihoito on nostanut triglyseridi- ja kolesteroliarvoja. Triglyseridi- ja kolesteroliarvot on syytä mitata ennen Agenerase-hoidon aloittamista sekä säännöllisin välein hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä tulee hoitaa tavallisen kliinisen käytännön mukaisesti.

Hemofiliapotilaat

Tyypin A ja B hemofiliapotilailla on raportoitu lisääntyneitä verenvuotoja, myös spontaaneja mustelmia ja verenkertymiä nivelissä, kun he ovat saaneet proteaasi-inhibiittorihoitoa. Joillekin potilaille on annettu ylimääräistä faktori VIII:aa. Yli puolella raportoiduista tapauksista proteaasi-inhibiittorihoitoa jatkettiin tai se aloitettiin uudestaan, jos se oli keskeytetty. Syy-yhteyden oletetaan olevan olemassa, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Hemofiliapotilaille on sen vuoksi syytä kertoa lisääntyneestä verenvuotomahdollisuudesta.

Immuunireaktivaatio -oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja Pneumocystis cariniin aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Osteonekroosi: osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu siten, että amprenaviiri on ainoa proteaasi-inhibiittori. Kun amprenaviiria ja ritonaviiria annetaan samanaikaisesti, ritonaviirin metaboliinen yhteisvaikutusprofiili voi olla vallitseva, koska ritonaviiri on potentimpi CYP3A4:n estäjä. Ritonaviiri estää myös CYP2D6:ta ja indusoi CYP3A4:ää, CYP1A2:ta, CYP2C9:ää ja glukuronosyylitransferaasia. Sen vuoksi on tutustuttava ritonaviirin koko valmisteyhteenvedoon ennen kuin aloitetaan Agenerasen ja ritonaviirin yhteiskäyttö.

Amprenaviiri ja ritonaviiri metaboloituvat ensisijaisesti maksassa CYP3A4:n vaikutuksesta. Sen vuoksi lääkkeet, jotka myös metaboloituvat tätä kautta tai jotka muuttavat CYP3A4:n aktiivisuutta, voivat muuttaa amprenaviirin farmakokinetiikkaa. Samoin amprenaviiri ja ritonaviiri saattavat muuttaa muiden sellaisten lääkkeiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat tätä kautta.

Vasta-aiheet yhteiskäytöt (ks. kohta 4.3)

CYP3A4 substraatit, joilla on kapea terapeutinen indeksi
Agenerasea ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeutinen ikkuna ja joissa on vaikuttavia aineita, jotka ovat sytokromi P450 3A4 (CYP3A4):n substraatteja. Yhteiskäyttö voi johtaa näiden aineiden metaboliin kompetitiiviseen estymiseen, ja siten nostaa niiden pitoisuuksia plasmassa ja johtaa vakaviin ja/tai hengenvaarallisiin haittavaikutuksiin kuten sydämen rytmihäiriöihin (esim. amiodaroni, astemitsoli, bepridiili, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, terfenadiini) tai perifeeriseen vasospasmiin tai iskemiaan (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini).

CYP2D2 substraatit, joilla on kapea terapeuttinen indeksi

Agenerasea yhdessä ritonaviirin kanssa ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joissa on vaikuttavia aineita, joiden metabolia riippuu suuresti CYP2D6:sta ja joiden korkeisiin pitoisuuksiin plasmassa liittyy vakavia ja/tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Tällaisia vaikuttavia aineita ovat flekainidi ja propafenoni.

Rifampisiini

Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n indusoija ja sen on osoitettu pienentävän amprenaviirin AUC:tä 82 %:lla. Tämä voi johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja resistenssin kehittymiseen. Kun altistuksen pienenemistä yritettiin kompensoida lisäämällä muiden ritonaviirin kanssa käytettyjen proteaasi-inhibiittoreiden annoksia, maksareaktiot olivat yleisiä. Rifampisiin käyttö yhdessä Agenerasen ja pienen ritonaviiriannoksen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)

Amprenaviirin pitoisuudet seerumissa voivat laskea, jos samanaikaisesti käytetään mäkikuismarohdosvalmistetta (*Hypericum perforatum*). Tämä johtuu siitä, että mäkikuisma indusoi lääkettä metaboloivia entsyymejä. Tämän vuoksi mäkikuisma sisältäviä rohdosvalmisteita ei pidä käyttää yhdessä Agenerasen kanssa. Jos potilas käyttää jo mäkikuismaa, on tarkistettava amprenaviiri- ja jos mahdollista viruspitoisuudet ja lopetettava mäkikuisman käyttö. Amprenaviiripitoisuudet voivat nousta, kun mäkikuisma lopetetaan. Amprenaviiriannosta voi olla tarpeen tarkistaa. Indusoivat vaikutukset voivat säilyä 2 viikkoa mäkikuismahoidon lopettamisen jälkeen.

- Muut yhdistelmät

On huomioitava, että alla olevat tiedot yhteisvaikutuksista on saatu aikuispotilaista.

Antiretroviraaliset lääkkeaineet

- **Proteaasi-inhibiittorit**

Indinaviiri: Kun indinaviiria annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa, sen AUC pieneni 38 %, C_{\min} laski 27 % ja C_{\max} 22 %. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Amprenaviirin AUC puolestaan kasvoi 33 %, C_{\min} nousi 25 % ja C_{\max} 18 %. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun indinaviiria annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa.

Sakvinaviiri: Kun sakvinaviiria annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa, sen AUC pieneni 19 %, C_{\min} laski 48 % ja C_{\max} nousi 21 %. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Amprenaviirin AUC pieneni 32 %, C_{\min} laski 14% ja C_{\max} 37 %. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun sakvinaviiria annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa.

Nelfinaviiri: Kun nelfinaviiria annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa sen AUC kasvoi 15 %, C_{\min} nousi 14 % ja C_{\max} 12 %. Amprenaviirin C_{\max} laski 14 %, kun taas AUC kasvoi 9 % ja C_{\min} nousi 189 %. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun nelfinaviiria annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa (ks. alla myös efavirentsi).

Ritonaviiri: amprenaviirin AUC kasvoi 64 %, C_{\min} nousi 508 % ja C_{\max} laski 30 %, kun ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti amprenaviirikapseleiden (600 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa verrattuna arvoihin, jotka saavutettiin amprenaviirikapseliannostuksella 1200 mg kahdesti vuorokaudessa. Kliinisissä tutkimuksissa on käytetty annoksia 600 mg amprenaviiria kahdesti vuorokaudessa + 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa; tutkimukset ovat vahvistaneet tämän yhdistelmän turvallisuuden ja tehokkuuden.

Lopinaviiri/ritonaviiri (Kaletra): avoimessa, ei-paastonneilla henkilöillä suoritettussa farmakokinetiikkatutkimuksessa lopinaviirin AUC pieneni 38 %, C_{\max} laski 28 % ja C_{\min} 52 %, kun

amprenaviiria (750 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin yhdistelmänä Kaletran kanssa (400 mg lopinaviiria + 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa). Samassa tutkimuksessa amprenaviirin AUC kasvoi 72 %, C_{\max} nousi 12 % ja C_{\min} 483 % verrattuna arvoihin, joita saadaan tavanomaisilla amprenaviiriannoksilla (1200 mg kahdesti vuorokaudessa).

Yhdistelmällä amprenaviiri (600 mg kahdesti vuorokaudessa) ja Kaletra (400 mg lopinaviiria + 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa) saavutetut amprenaviirin C_{\min} -arvot plasmassa ovat noin 40 – 50 % alemmat kuin jos amprenaviiria (600 mg kahdesti vuorokaudessa) annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa (100 mg kahdesti vuorokaudessa).

Jos amprenaviiri + Kaletra lääkeyhdistelmään lisätään lisää ritonaviiria, lopinaviirin C_{\min} -arvot nousevat, mutta amprenaviirin C_{\min} -arvot eivät.

Amprenaviirin ja lopinaviiri+ritonaviirin yhteiskäytöstä ei voida antaa annossuosituksia, mutta suositellaan, että potilaita seurataan tarkasti, koska tämän yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei tunneta.

- **Nukleosidianalogikänteiskopioijaentsyymiestäjät**

Tsidovudiini: Kun tsidovudiinia annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa, sen AUC kasvoi 31 % ja C_{\max} nousi 40 %. Amprenaviirin AUC ja C_{\max} olivat muuttumattomia. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun tsidovudiinia annetaan yhdessä amprenaviirin kanssa.

Lamivudiini: Kun lamivudiinia annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa, kummankin AUC ja C_{\max} pysyivät muuttumattomina. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun lamivudiinia annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa.

Abakaviiri: Kun abakaviiria annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa, sen AUC, C_{\min} ja C_{\max} pysyivät muuttumattomina. Amprenaviirin AUC kasvoi 29 %, C_{\min} nousi 27 % ja C_{\max} nousi 47 %. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun abakaviiria annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa.

Didanosiini: Amprenaviirin ja didanosiinin yhteiskäytöstä ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia. Koska didanosiinivalmisteeseen liittyy antasidikomponentti, suositellaan, että didanosiinin ja Agenerasen antamisen välillä olisi vähintään yksi tunti (ks. Antasidit).

- **Ei-nukleosidiset känteiskopioijaentsyymiestäjät**

Efavirentsi: Efavirentsin on havaittu pienentävän amprenaviirin AUC:tä noin 40 % ja samaten laskevan C_{\max} ja $C_{\min,ss}$ -arvoja noin 40 %. Kun amprenaviiriin yhdistetään ritonaviiri, efavirentsin vaikutus korvautuu ritonaviirin farmakokineettisellä tehostusvaikutuksella. Sen vuoksi, jos efavirentsiä annetaan yhdistelmänä amprenaviirin (600 mg kahdesti vuorokaudessa) ja ritonaviirin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa, annoksia ei tarvitse muuttaa. Lisäksi, jos efavirentsiä annetaan yhdistelmänä amprenaviirin ja nelfinaviirin kanssa, minkään lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa.

Efavirentsin käyttöä yhdessä amprenaviirin ja sakvinaaviirin kanssa ei suositella, koska tämä alentaisi altistusta kummallekin proteaasi-inhibiittorille.

Amprenaviirin käytöstä yhdessä jonkin toisen proteaasi-inhibiittorin ja efavirentsin kanssa lapsilla ei voida antaa annossuosituksia. Tällaisia yhdistelmiä on vältettävä potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö.

Nevirapiini: Nevirapiinin vaikutus muihin proteaasi-inhibiittoreihin ja olemassa oleva rajallinen kokemus viittaavat siihen, että nevirapiini saattaa alentaa seerumin amprenaviiripitoisuuksia.

Delaviridiini: Delaviridiinin AUC pieneni 61 %, C_{\max} aleni 47 % ja C_{\min} laski 88 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa. Amprenaviirin AUC puolestaan kasvoi 130 %, C_{\max} nousi 40 % ja C_{\min} nousi 125%. Amprenaviirin ja delaviridiinin yhteiskäytölle ei siten voida antaa annossuosituksia. Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, on noudatettava varovaisuutta, koska delaviridiinin teho voi heikentyä pitoisuuksien plasmassa laskiessa, mahdollisesti alle terapeuttisten tasojen.

Amprenaviirin ja pienten ritonaviiriannosten käytöstä yhdessä delaviridiinin kanssa ei voida antaa annossuosituksia. Jos näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti, on noudatettava varovaisuutta ja potilaan kliinistä tilaa ja virologisia arvoja on seurattava tarkoin, koska on vaikea ennakoida amprenaviiri + ritonaviiri –yhdistelmän vaikutusta delaviridiiniin.

Antibiootit/sieniläkkeet:

Rifabutiini: Amprenaviirin antaminen samanaikaisesti rifabutiinin kanssa lisää rifabutiinin AUC:tä 193 %:lla ja lisää rifabutiiniin liittyviä haittavaikutuksia. Plasman rifabutiinipitoisuuksien nousu johtuu todennäköisesti siitä, että amprenaviiri estää rifabutiinin CYP3A4 välitteistä metaboliaa. Kun on kliinisesti tarpeellista antaa rifabutiinia samanaikaisesti Agenerasen kanssa, rifabutiiniannosta suositellaan pienennettävän vähintään puolella suositellusta annoksesta vaikka tästä ei olekaan kliinistä tietoa. Rifabutiinipitoisuudet voivat nousta enemmänkin, jos yhdistelmässä on myös ritonaviiri.

Klaritromysiini: Klaritromysiinin AUC ja C_{\min} pysyivät muuttumattomina ja C_{\max} laski 10 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa. Amprenaviirin AUC puolestaan kasvoi 18 %, C_{\min} nousi 39 %, ja C_{\max} 15 %. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa. Klaritromysiinipitoisuudet voivat nousta, jos yhdistelmässä on myös ritonaviiri.

Erytromysiini: Agenerasen käytöstä yhdessä erytromysiinin kanssa ei ole farmakokineettisiä tutkimuksia, mutta molempien lääkkeiden pitoisuudet plasmassa saattavat nousta, jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti.

Ketokonatsoli / itrakonatsoli: Kun ketokonatsolia annettiin samanaikaisesti pelkän amprenaviirin kanssa, sen AUC kasvoi 44 % ja C_{\max} nousi 19 %. Amprenaviirin AUC kasvoi 31 % ja C_{\max} laski 16 %.

Itrakonatsolipitoisuuksien oletetaan nousevan samalla tavalla kuin ketokonatsolin. Jos ketokonatsolia tai itrakonatsolia annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa, minkään näistä lääkkeitä annoksia ei tarvitse muuttaa.

Kun fosamprenaviiria (700 mg) ja ritonaviiria (100 mg) kahdesti vuorokaudessa annosteltiin yhdessä ketokonatsolin kanssa (200 mg) kerran vuorokaudessa, ketokonatsolin C_{\max} nousi 25 % ja AUC(0- τ) kasvoi 2,69-kertaiseksi verrattuna vastaaviin tunnuslukuihin, joita saatiin, kun ketokonatsolia 200 mg kerran vuorokaudessa annettiin ilman samanaikaista fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää. Amprenaviirin C_{\max} , AUC ja C_{\min} pysyivät muuttumattomina. Kun ketokonatsolia tai itrakonatsolia käytetään yhdessä Agenerasen ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa, korkeita annoksia (> 200 mg/vrk) ei suositella.

Muut mahdolliset yhteisvaikutukset:

Muilla alla luetelluilla lääkkeillä, joista osa on CYP3A4:n substraatteja, inhibiittoreita tai indusoijia, voi olla yhteisvaikutuksia Agenerasen kanssa. Näiden mahdollisten yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ei tiedetä eikä sitä ole tutkittu. Potilaita on sen vuoksi syytä seurata toksisten oireiden havaitsemiseksi, kun näitä lääkkeitä käytetään yhdessä Agenerasen kanssa.

Antasidit: Muista proteaasi-inhibiittoreista saadun tiedon perusteella suositellaan, että antasideja ei oteta samaan aikaan Agenerasen kanssa, koska se voisi heikentää imeytymistä. Suositellaan, että Agenerase- ja antasidiannosten välissä olisi ainakin tunti aikaa.

Antikonvulsivit: entsyymejä indusoivien antikonvulsivien (fenytoiini, fenobarbitali, karbamatsepiini) samanaikainen käyttö amprenaviirin kanssa voi johtaa plasman amprenaviiripitoisuuksien laskuun. Näitä yhdistelmiä tulee käyttää varoen ja suositellaan, että pitoisuuksien pysymistä terapeutisella tasolla seurataan (ks. kohta 4.4).

Kalsiumkanavan salpaajat: Amprenaviiri saattaa nostaa kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, diltiatseemin, felodipiinin, isradipiinin, nikardipiinin, nifedipiinin, nimodipiinin, nisoldipiinin ja verapamiilin pitoisuuksia seerumissa, mikä saattaisi lisätä niiden tehoa tai toksisuutta.

Erektiohäiriölääkkeet: Muista proteaasi-inhibiittoreista saadun tiedon perusteella on syytä noudattaa varovaisuutta määrättäessä PDE5-inhibiittoreita (esim. sildenafilia ja vardenafilia) potilaille, jotka saavat Agenerasea. Agenerasen samanaikainen käyttö saattaa nostaa PDE5-inhibiittorien pitoisuuksia plasmassa merkittävästi ja tämä voi johtaa näihin liittyviin haittavaikutuksiin, mm. hypotensioon, näköhäiriöihin ja priapismiin (ks. kohta 4.4).

Flutikasonipropionaatti (yhteisvaikutus ritonaviirin kanssa): kliinisessä tutkimuksessa, jossa annettiin 100 mg:n ritonaviirikapseleita kahdesti vuorokaudessa samanaikaisesti nenän kautta annostellun 50 µg:n flutikasonipropionaattiannosten kanssa (neljästi vuorokaudessa) seitsemän päivän ajan terveille vapaaehtoisille, flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa nousivat merkittävästi, kun taas kortisolitasot alenivat noin 86 %:lla (90 %:n luottamusväli 82 – 89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan suurempia, kun flutikasonipropionaatti annostellaan hengityksen kautta. Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, on raportoitu potilailla, jotka saavat ritonaviiria samanaikaisesti hengitetyn tai nenän kautta annostellun flutikasonipropionaatin kanssa. Tämä on mahdollista myös muiden P450 3A -reittiä metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budesonidin, käytön yhteydessä. Tästä johtuen Agenerasen ja ritonaviirin yhdistelmän ja näiden glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta odotettava hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten vaara (ks. kohta 4.4). On harkittava glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja potilaan tarkkaa seuranta paikallisten ja systeemisten vaikutusten havaitsemiseksi tai vaihdettava glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoni). Lisäksi, kun glukokortikoidi päätetään lopettaa, annosta voi olla tarpeen alentaa vähitellen pitemmän ajan kuluessa. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei vielä tunneta.

HMG-CoA-reduktaasineestäjät: HMG-CoA-reduktaasineestäjien, joiden metabolia riippuu voimakkaasti CYP3A4:stä, esim. lovastatiinin ja simvastatiinin, pitoisuuksien plasmassa oletetaan kohoavan huomattavasti, jos niitä käytetään yhdessä Agenerasen kanssa. Koska kohonneet HMG-CoA-reduktaasineestäjäpitoisuudet voivat aiheuttaa myopatiaa, myös rbdomyolyyisia, näiden lääkkeiden samanaikaista antamista Agenerasen kanssa ei suositella. Atorvastatiinin metabolia on vähemmän riippuvaista CYP3A4:stä. Kun sitä käytetään yhdessä Agenerasen kanssa, on käytettävä alhaisinta mahdollista atorvastatiiniannosta. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metabolia ei ole CYP3A4-riippuvaista eikä yhteisvaikutuksia proteaasi-inhibiittoreiden kanssa odoteta esiintyvän. Jos HMG-CoA-reduktaasineestäjähoito on indisoitua, suositellaan, että käytetään pravastatiinia tai fluvastatiinia.

Immunosuppressiiviset lääkkeaineet: suositellaan, että immunosuppressiivien pitoisuuksia seurataan tiheästi, kunnes pitoisuudet ovat vakiintuneet, koska siklosporiinin, rapamysiinin ja takrolimuusin pitoisuudet plasmassa voivat nousta, kun niitä annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa (ks. kohta 4.4).

Midatsolaami: midatsolaami metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä. Yhteiskäyttö Agenerasen (ritonaviirin kanssa tai ilman) kanssa voi nostaa tämän bentsodiatsepiinin pitoisuuksia huomattavasti. Agenerasen käyttöä samanaikaisesti bentsodiatsepiinin kanssa ei ole tutkittu yhteisvaikutustutkimuksella. Muista CYP3A4-estäjistä saadun tiedon perusteella midatsolaamin pitoisuuksien plasmassa oletetaan olevan huomattavasti korkeampia, kun midatsolaami annostellaan suun kautta. Sen vuoksi Agenerasea ei pidä antaa samanaikaisesti suun kautta annostellun midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3). Jos Agenerasea käytetään samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa, tulee noudattaa varovaisuutta. Tiedot parenteraalisen midatsolaamin käytöstä yhdessä muiden proteaasi-inhibiittorien kanssa viittaavat siihen, että midatsolaamin pitoisuudet plasmassa voivat nousta 3 – 4 -kertaisiksi. Jos Agenerasea, ritonaviirin kanssa tai ilman, annetaan samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa, tämä tulisi tehdä tehostetun valvonnan yksikössä tai vastaavissa olosuhteissa, joissa potilasta voidaan pitää tarkassa kliinisessä seurannassa ja jossa on valmius hoitoon hengityksen lamaantumisen ja/tai sedaation pidentymisen varalta. Midatsolaamin annoksen muuttamista on harkittava, varsinkin jos annetaan enemmän kuin yksi annos midatsolaamia.

Metadoni ja opiaattijohdannaiset: metadonin käyttö yhdessä amprenaviirin kanssa sai aikaan metadonin aktiivin enantiomeerin (R-enantiomeeri) C_{max} :in laskemisen 25 %:lla ja AUC:n pienenemisen 13 %:lla, kun taas metadonin inaktiivin enantiomeerin (S-enantiomeeri) C_{max} laski 48 %, AUC pieneni 40 % ja C_{min} laski

23 %. Jos metadonia ja amprenaviiria annetaan samanaikaisesti, potilaita on tarkkailtava opiaattivieroitusoireiden havaitsemiseksi, erityisesti, jos potilas saa myös pieniä annoksia ritonaviiria.

Kun vertailukohteena käytettiin historiallista vertailuryhmää (ei samankaltaistettu), metadonin ja amprenaviirin samanaikainen käyttö sai aikaan amprenaviirin AUC:n pienenemisen 30 %:lla, C_{max} :in laskemisen 27 %:lla ja C_{min} :in laskemisen 25 %:lla. Amprenaviiriannoksen muuttamisesta silloin, kun sitä annetaan samanaikaisesti metadonin kanssa, ei voida toistaiseksi antaa suosituksia historiallisen vertailuaineiston väistämättömän epäluotettavuuden vuoksi.

Oraaliset antikoagulantit: INR:ää (International Normalised Ratio) suositellaan seurattavaksi tavallista useammin, jos Agenerasea annetaan yhdessä varfariinin tai jonkin muun oraalisen antikoagulantin kanssa, koska niiden antitromboottinen vaikutus voi vähentyä tai lisääntyä (ks. kohta 4.4).

Steroidit: Estrogeeneilla ja progestogeenillä voi olla yhteisvaikutuksia amprenaviirin kanssa, mutta olemassa oleva tieto ei riitä ennustamaan yhteisvaikutuksen laatua. Valmisteen 0,035 mg etinyyliestradiolia ja 1,0 mg noretindromia samanaikainen käyttö sai aikaan amprenaviirin AUC:n pienenemisen 22 %:lla ja C_{min} :in laskun 20 %:lla, C_{max} pysyi muuttumattomana. Etinyyliestradiolin C_{min} nousi 32 % ja noretindromin AUC kasvoi 18 % ja C_{min} nousi 45 %. Hedelmällisessä iässä oleville naisille suositellaan muita ehkäisy menetelmiä. Samanaikaisesti annetun ritonaviirin vaikutusta hormonaalisilla ehkäisyvalmisteilla saavutettaviin pitoisuuksiin ei voida ennakoida ja sen vuoksi suositellaan käytettäväksi myös muita ehkäisy menetelmiä.

Trisykliset antidepressiivit: trisyklisten antidepressiivien terapeuttisia vaikutuksia ja haittavaikutuksia on seurattava huolella, kun niitä (esim. desipramiini ja nortriptyliini) annetaan samanaikaisesti Agenerasen kanssa (ks. kohta 4.4).

Paroksetiini: plasman paroksetiinipitoisuus voi laskea merkitsevästi, kun sitä annetaan samanaikaisesti amprenaviirin ja ritonaviirin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismia ei vielä tunneta. Historiallisen vertailun mukaan paroksetiini ei vaikuttanut amprenaviirin farmakokinetiikkaan. Siten, jos paroksetiinia annetaan yhdessä Agenerasen ja ritonaviirin kanssa, on suositeltavaa titrata paroksetiiniannos antidepressiivivaikutuksen kliinisen arvion perusteella. Lisäksi, potilaita, jotka saavat vakaata annosta paroksetiinia ja jotka aloittavat Agenerase- ja ritonaviirihoitoa, on syytä seurata antidepressiivivaikutuksen suhteen.

Muut lääkkeet: Amprenaviiri saattaa nostaa muidenkin lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Näitä ovat mm. klotsapiini, simetidiini, dapsoni ja loratadiini. Jotkin aineet (esim. lidokaiini (systeeminen) ja halofantriini) voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kun niitä annetaan Agenerasen kanssa. Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus: Ei ole olemassa tarkkoja tietoja amprenaviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Tätä lääkettä tulee käyttää raskauden aikana vasta, kun mahdollisia etuja on huolellisesti verrattu sikiölle mahdollisesti koituvaan vaaraan.

Imetys: Amprenaviiriin liittyviä aineosia havaittiin rotan maidossa, mutta ei tiedetä erittykö amprenaviiri äidinmaitoon. Lisääntymistutkimuksessa, jossa kantaville rotille annettiin amprenaviiria alkaen munasolun kiinnittymisestä kohdun seinämään ja koko imettämisen ajan, jälkeläisten painot nousivat imetyksen aikana tavallista vähemmän. Emorottien systeeminen altistuminen oli tässä tapauksessa samanlainen kuin ihmisen altistuminen käytettäessä suositeltuja annoksia. Näiden jälkeläisten myöhempään kehitykseen, mukaan lukien hedelmällisyys ja lisääntymiskyky, emon saamalla amprenaviirilla ei ollut vaikutusta.

Yllämainituista syistä suositellaan, että Agenerasea saavat äidit eivät imetä lapsiaan. Lisäksi suositellaan, että aina kun mahdollista, HIV-infektoituneet äidit eivät imettäisi lapsiaan välttääkseen HIV:n tarttumisen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Agenerasen turvallisuutta on tutkittu aikuisilla ja vähintään 4-vuotiailla lapsilla, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, yhdessä monien muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Ageneraseen liittyväksi katsottuja haittavaikutuksia olivat maha-suolikanavan oireet, ihottuma ja suun tai suunympäryksen harhatuntemukset. Useimmat Agenerase-hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia, niitä esiintyi hoidon alkuvaiheessa ja ne aiheuttivat harvoin hoidon lopettamisen. Monien osalta on epäselvää, liittyvätkö ne Ageneraseen, moniin muihin samanaikaisesti käytettyihin HIV-lääkkeisiin vai itse taudin kulkuun.

Lasten turvallisuusprofiili on samanlainen kuin aikuisten.

Haittavaikutukset on lueteltu alla kohde-elimittäin ja esiintyvyyden mukaan. Käytetyt yleisyysluokat ovat:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100$ ja $< 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1000$ ja $< 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10000$ ja $< 1/1000$

Alla lueteltujen haittojen esiintyvyyden luokitus perustuu kliinisten tutkimusten tietoihin ja markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin.

Suurin osa alla luetelluista haittavaikutuksista on kahdesta kliinisestä lääketutkimuksesta (PROAB3001, PROAB3006), joissa potilaat, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiitoreita, saivat 1200 mg Agenerasea kahdesti vuorokaudessa. Mukaan on otettu luokkiin 2-4 kuuluneet haittatapahtumat, jotka tutkija raportoi lääkkeestä aiheutuneiksi sekä luokkiin 3-4 kuuluneet hoidosta aiheutuneet laboratorioarvojen poikkeamat. Huomaa, että vertailuryhmissä esiintyneitä taustaesintyvyyksiä ei otettu huomioon.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleisiä:	hyperkolesterolemia
Yleisiä:	kohonneet triglyseridit, kohonneet amylaasi-arvot, poikkeava rasvan jakautuminen kehossa, anoreksia
Melko harvinaista:	hyperglykemia

Kohonneita triglyseridi- ja amylaasiarvoja ja hyperglykemiaa (luokka 3 – 4) raportoitiin pääasiassa potilailla, joilla oli poikkeavia arvoja aloittaessaan hoidon.

Kolesteroliarvot kohosivat tasolle 3 - 4 tutkimuksessa käytetyllä asteikolla.

Eri antiretroviruslääkkeitä samanaikaisesti saaneilla HIV-potilailla on esiintynyt kehon rasvakudosten uudelleenjakautumista (lipodystrofiaa), mm. perifeerisen ja kasvojen ihonalaisen rasvan vähenemistä, lisääntynyttä vatsan ja sisäkudosten rasvakudosta, rintojen hypertrofiaa ja rasvan kerääntymistä niskaan (buffalo hump).

Rasvakudoksen uudelleenjakautumista esiintyi tutkimuksessa PROAB3001 amprenaviirin käytön yhteydessä harvoin. Vain yksi tapaus (ns. Buffalo hump) ($< 1\%$) raportoitiin tutkimuksessa, jossa 113 aikaisemmin antiretroviruslääkitystä saamatonta potilaista sai amprenaviiria yhdessä lamivudiinin ja tsidovudiinin kanssa

keskimäärin 36 viikon ajan. Tutkimuksessa PROAB3006 (jossa oli 245 aikaisemmin nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymistäjahoitoa saanutta potilasta, jotka saivat keskimäärin 56 viikon ajan tutkimuslääkettä yhdessä eri nukleosidianalogien kanssa) raportoitiin seitsemän tapausta (3 %) amprenaviiria saaneilla potilailla ja 27 tapausta (11 %) indinaviiria saaneilla potilailla ($p < 0.001$).

Eri antiretroviraalilääkkeiden samanaikaiseen käyttöön on liittynyt metabolisia häiriöitä, kuten hypertriglyseridemiaa, hypokolesterolemiaa, insuliiniresistenssiä, hyperglykemiaa ja hyperlaktatemiaa (ks. kohta 4.4).

Psyykkiset häiriöt

Yleisiä: mielialahäiriöt, depressiiviset häiriöt

Hermosto

Hyvin yleisiä: päänsärky
Yleisiä: suun/suunympäryksen parestesia, vapina, unihäiriöt

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleisiä: ripuli, pahoinvointi, ilmavaivat, oksentelu
Yleisiä: mahakivut, mahavaivat, happovaivat, löysä uloste

Maksa ja sappi

Yleisiä: kohonneet transaminaasiarvot
Melko harvinaisia: hyperbilirubinemia

Kohonneita transaminaasi arvoja ja hyperbilirubinemiaa (tasolle 3-4)raportoitiin pääasiassa potilailla, joilla oli kohonneet arvot jo hoidon alussa. Melkein kaikilla potilailla, joilla oli poikkeavia maksa-arvoja oli myös hepatiitti B tai C –virusinfektio.

Iho ja ihonalainen kudus

Hyvin yleisiä: ihottuma
Melko harvinaisia: angioödeema
Harvinaisia: Stevens-Johnsonin syndrooma

Ihottuma oli yleensä lievää tai kohtalaista, tyypiltään eryteemaa tai makulopapulaarista ihottumaa, siihen joko liittyi tai ei liittynyt kutinaa, se ilmaantui yleensä toisella viikolla hoidon aloittamisesta ja se meni yleensä ohi itsestään kahdessa viikossa, ilman että amprenaviirihoito lopetettiin. Potilailla, jotka saivat amprenaviiria yhdistelmänä efavirensin kanssa, oli muita enemmän ihottumia. Vakavia tai hengenvaarallisia ihoreaktioita on myös raportoitu amprenaviiria saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Luusto, lihakset ja sidekudos

Kreatiinifosfokinaasin nousua, myalgiaa, myosiittia ja harvinaisena rhabdomyolyyssia on raportoitu proteaasi-inhibiittorien käytön yhteydessä, erityisesti kun, niitä on käytetty yhdessä nukleosidianalogien kanssa.

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Yleisoireet ja annospaikassa todettavat haitat

hyvin yleisiä: väsymys.

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion (ks. kohta 4.4).

Potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin proteaasi-inhibiittoreita ja jotka saivat Agenerase kapseleita, annoksella 600 mg kahdesti vuorokaudessa, yhdessä ritonaviirin kanssa, annoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa, hättävien vaikutusten (luokat 2 – 4) ja laboratorioarvojen poikkeavuuksien (luokat 3 / 4) luonne ja yleisyys olivat samanlaisia kuin potilailla, jotka saivat vain Agenerasea, lukuun ottamatta nousseita triglyseridiarvoja, ja kohonneita CPK-arvoja, jotka olivat erittäin yleisiä potilailla, jotka saivat Agenerasea yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa.

4.9 Yliannostus

Agenerasen yliannostuksesta on vain vähän raportteja. Jos potilas saa yliannoksen amprenaviiria, häntä on tarkkailtava mahdollisten toksisten oireiden havaitsemiseksi (ks. kohta 4.8), ja annettava tavanomaista tukihoidoa. Koska amprenaviiri sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, on epätodennäköistä, että dialyysi auttaisi alentamaan sen pitoisuuksia veressä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: proteaasi-inhibiittori ATC-koodi: J05A E05

Vaikutustapa

Amprenaviiri on HIV-1:n proteaasin kompetitiivinen inhibiittori. Amprenaviiri sitoutuu HIV-1:n proteaasin aktiiviseen kohtaan ja estää siten viruksen gag ja gag-pol polyproteiinien prekursorien muokkaamisen, minkä johdosta muodostuvat viruspartikkelit ovat kypsymättömiä ja ei-tartuttavia. Fosamprenaviirilla havaittava antiviraalinen vaikutus *in vitro* johtuu siinä olevista amprenaviirijäämistä.

Antiviraalinen teho *in vitro*

Amprenaviirin antiviraalista vaikutusta *in vitro* HIV-1 IIIB:tä vastaan arvioitiin käyttämällä sekä akuutisti ja kroonisesti infektoiduja lymfoblastisolulinjoja (MT-4, CEM-CCRF, H9) että perifeerisiä veren lymfosyyttejä. Pitoisuus, jolla amprenaviiri esti 50 %:sesti viruksen lisääntymistä (IC_{50}), oli välillä 0,012 – 0,08 μM akuutisti infektoiduissa soluissa ja 0,41 μM kroonisesti infektoiduissa soluissa (1 μM = 0,50 $\mu g/ml$). Amprenaviirin HIV-1 virusta vastaan kohdistuvan *in vitro*-vaikutuksen ja ihmisessä tapahtuvan HIV-1:n replikaation eston välistä suhdetta ei ole määritetty.

Resistenssi

In vitro

Sarjoittaisissa *in vitro* –tutkimuksissa on valikoitunut HIV-1 kantoja, joiden herkkyys amprenaviirille on laskenut. Alentunut herkkyys amprenaviirille liittyi viruksiin, jotka olivat kehittäneet I50V tai I84V tai V32I+I47V tai I54M –mutaatioita.

In vivo

a) Potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä tai proteaasi-inhibiittoreita (Huom: Agenerasea ei ole hyväksytty käytettäväksi potilaille, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa tai proteaasi-inhibiittoreita.)

Useita eri lääkeyhdistelmiä on tutkittu amprenaviirin/fosamprenaviirin kehitysohjelmissa sekä annosteltuna yhdessä ritonaviirin kanssa että ilman ritonaviiria. Kun näytteitä virologisista epäonnistumisista kaikista eri

lääkeyhdistelmistä analysoitiin, havaittiin neljä pääasiallista resistenssinkehittymisreittiä: V321I+I47V, I50V, I54L/M and I84V. Myös seuraavat havaitut mutaatiot voivat vaikuttaa resistenssin kehittymiseen: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V ja I93L.

Kun potilaat, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä, saivat nykyisin hyväksytyjä annoksia fosamprenaviiria/ritonaviiria, kuten muillakin tehostetuilla proteaasi-inhibiittorihoidoilla, kuvattuja mutaatioita havaittiin harvoin. Kuudellatoista 434:stä potilaasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä, ja jotka saivat 700 mg fosamprenaviiria / 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa tutkimuksessa ESS100732, hoito epäonnistui virologisesti viikkoon 48 mennessä; 14 näytettä genotyypitettiin. Kolmessa 14:stä näytteestä oli proteaasiresistenttejä mutaatioita. Kolmessa näytteessä havaittiin yksi mutaatio kussakin: K20K/R, I54I/L ja I93I/L.

Yllämainittuun tutkimukseen osallistui 59 lapsipotilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittoreita. Näistä 14 hoito epäonnistui virologisesti ja 13 näytteen analysointi osoitti, että resistenssin muodostuminen oli samanlaista kuin aikuispotilailla.

b) Potilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittoreita Amprenaviiri

Tutkimuksessa PRO30017 potilaat, jotka olivat saaneet aikaisempaa proteaasi-inhibiittorihoitoa, saivat 600 mg amprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa; alatutkimuksessa A oli 80 potilasta ja alatutkimuksessa B 37 potilasta. Seuraavia mutaatioita kehittyi potilailla, joilla hoito epäonnistui virologisesti: 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 ja I93L/M.

Fosamprenaviiri

Tutkimuksessa APV30003 ja sen jatkotutkimuksessa APV30005 potilaat, jotka olivat saaneet aikaisempaa proteaasi-inhibiittorihoitoa, saivat 700 mg fosamprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa (n = 107). Seuraavia mutaatioita kehittyi potilailla, joilla hoito epäonnistui virologisesti 96 viikon aikana: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, ja L90M.

Lapsia koskeneissa tutkimuksissa APV20003 ja APV29005 67 aikaisemmin proteaasi-inhibiittoreita saanutta potilasta sai fosamprenaviiria ja ritonaviiria. 22 genotyypitettyä näytettä potilailta, joiden hoito epäonnistui virologisesti, osoitti yhdeksällä potilaalla kehittyneen proteaasimutaatioita hoidon aikana. Mutaatioiden kehitymisprofiilit olivat samanlaisia kuin aikaisemmin proteaasi-inhibiittoreita saaneilla aikuisilla, jotka saivat fosamprenaviiria ja ritonaviiria.

Genotyypiresistenssitutkimuksiin perustuvat analyysit

Amprenaviirin ja ritonaviirin tai fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmien tehokkuutta potilailla, joilla on proteaasi-inhibiittoreille resistenttejä kantoja voidaan arvioida käyttämällä genotyypitulkintamenetelmiä. Viimeisin (heinäkuu 2006) ANRS AC-11 algoritmi fosamprenaviirille ja ritonaviirille määrittää kannan olevan resistentti, jos siinä on mutaatiot V32I+I47A/V tai I50V tai ainakin neljä seuraavista mutaatioista: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V ja L90M. Näihin kantoihin liittyy lisääntynyt fenotyypinen resistenssi fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmälle ja virologisen vasteen todennäköisyyden aleneminen (resistenssi). Johtopäätökset eri yksittäisten mutaatioiden tai niiden yhdistelmien merkityksestä muuttuvat, kun kertyy lisää tietoa ja sen vuoksi suositellaan, että resistenssitutkimusten tuloksia analysoitaessa perehdytään aina sen hetkisiin tulkintamalleihin.

Fenotyypiresistenssitutkimuksiin perustuvat analyysit

Amprenaviirin ja ritonaviirin tai fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmien tehokkuutta potilailla, joilla on proteaasi-inhibiittoreille resistenttejä kantoja voidaan arvioida käyttämällä kliinisesti validoituja fenotyypitulkintamenetelmiä yhdessä genotyypitietojen kanssa. Resistenssitutkimuksia tekevät

diagnostiikkayritykset ovat kehittäneet kliinisiä fenotyyppi raja-arvoja FPV/RTV:lle, joita voidaan käyttää resistenssitutkimusten tulosten tulkintaan.

Ristiresistenssi

Pitkittäisissä *in vitro* –tutkimuksissa (serial passage) on valikoitunut HIV-1-kantoja, joiden herkkyys amprenaviirille on alentunut. Alentunut amprenaviiriherkkyys liittyy viruksiin, jotka olivat kehittäneet I50V tai I84V tai V32I+I47V tai I54M –mutaatioita. Kukin näistä geneettisistä malleista, joihin liittyy alentunut amprenaviiriherkkyys, aiheuttaa ristiresistenssiä ritonaviirille, mutta herkkyys indinaviirille, nelfinaviirille ja sakvinaviirille yleensä säilyy. Tällä hetkellä on tietoa ristiresistenssistä amprenaviirin ja muiden proteaasi-inhibiittorien välillä. Tämä koskee kaikkia neljää fosamprenaviirin resistenssinkehittymismallia, sekä yksinään että yhdistelmänä muiden mutaatioiden kanssa. 25 potilaasta (joista yksi oli lähtötilanteessa resistentti lopinaviirille ja sakvinaviirille ja toinen oli resistentti tipranaviirille), jotka eivät olleet saaneet aiempaa antiretroviruslääkitystä ja joilla fosamprenaviiria sisältävä hoito epäonnistui, saadun tiedon perusteella amprenaviiriin liittyvät resistenssimekanismit saavat aikaan osittaisen ristiresistenssin atansaviirille/ritonaviirille (kolme 25:stä), darunaviirille/ritonaviirille (neljä 25:stä), indinaviirille/ritonaviirille (yksi 25:stä), lopinaviirille/ritonaviirille (kolme 24:stä), sakvinaviirille (kolme 24:stä) ja tipranaviirille/ritonaviirille (neljä 24:stä). Toisaalta amprenaviiri säilyttää tehonsa joitakin sellaisia kantoja vastaan, jotka ovat resistenttejä muille proteaasi-inhibiittoreille ja tämä tehon säilyminen riippuu kannan proteaasiresistenssimutaatioiden määrästä ja tyypistä.

Ratkaisevien proteaasi-inhibiittoreille resistenttien mutaatioiden määrä lisääntyy merkittävästi mitä pitempään huonosti vaikuttavaa proteaasi-inhibiittoria sisältävää hoitoyhdistelmää käytetään. Suositellaan, että huonosti tehoavat hoidot lopetetaan aikaisessa vaiheessa, jotta vältettäisiin eri mutaatioiden kumuloituminen, joka voisi tehdä myöhemmin käytettävät pelastushoitoyhdistelmät tehottomiksi.

Amprenaviirin ja käänteiskopioijaentsyymien välillä ei todennäköisesti ole ristiresistenssiä, koska niiden vaikutus kohdistuu eri entsyymeihin.

Agenerasea ei suositella käytettäväksi monoterapiana, koska tällöin kehittyy nopeasti resistenttejä viruksia.

Kliininen kokemus:

Potilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittoreita, tehostettu Agenerase-kapselihoito

Agenerasen ja 100 mg ritonaviirin yhdistelmän teho perustuu tutkimukseen PRO30017, joka oli avoin satunnaistettu tutkimus, jossa aikuispotilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittorihoitoa ja joilla hoito on epäonnistunut virologisesti (viruskuorma ≥ 1000 kopiota/ml) saivat joko Agenerasea (600 mg kahdesti vuorokaudessa) yhdistelmänä ritonaviirin kanssa (100 mg kahdesti vuorokaudessa) ja nukleosidianalogeja (NRTI) tai tavanomaista (SOC) proteaasi-inhibiittoria, suurin osa tehostettuna pienellä annoksella ritonaviiria (RTV).

Tutkimuksen PRO30017 alautkimukseen A osallistui 163 potilasta, joiden virus oli herkkää Ageneraselle, vähintään jollekin toiselle proteaasi-inhibiittorille ja vähintään yhdelle NRTI:lle. Ensisijainen analyysi vertasi APV:r:iä (non-inferiority) SOC-proteaasi-inhibiittoriryhmään analysoimalla ajalla painotettua keskimääräistä plasman viruskuorman (HIV-1 RNA) muutosta lähtötilanteesta (AAUCUMB) viikon 16 kohdalla, käyttäen "non-inferiority" marginaalina 0,4 log₁₀ kopiota/ml.

Tulokset viikon 16 kohdalla

	Amprenaviiri/ritonaviiri (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinaviiri/RTV (29 %) Lopinaviiri/RTV (36 %) Sakvinaviiri/RTV (20 %)	Hoitojen välinen ero
Lähtötilanteen arvot			

HIV-1-RNA-mediaani (log ₁₀ kopiota/ml) (vaihteluväli)	4,11 (2,51 – 5,97)	4,10 (2,34 – 6,07)	
CD4-mediaani (soluja/ml) (vaihteluväli)	265 (8 – 8,37)	322 (36 – 955)	
aikaisempien PI:iden lukumäärä [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
ensisijaisten PI mutaatioiden lukumäärä (mediaani) ¹	1,0 (vaihteluväli 0 – 2)	1,0 (vaihteluväli 0 – 2)	
aikaisempien NRTI- lääkkeiden lukumäärä [n(%)] ≥ 4	49 (61)	40 (48)	
Tulos ^a			
keskimääräinen HIV-1- RNA AAUCMB (log ₁₀ kopiota/ml)	-1,315	-1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c
plasman HIV-1 RNA alle 400 kopiota/ml (%)	66	70	6 (-21,9) ^c

^a Intent to treat (altistuneet) analyysi

^b keskimääräinen ositettu ero

^c 95 % luottamusväli

¹ IAS USA määrittä alkuperäisen analyysin aikaan vuonna 2002 ensisijaisiksi mutaatioiksi mutaatiot D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Lapsipotilaat, jotka ovat saaneet aikaisemmin paljon antiretroviraalista lääkitystä, tehostamaton Agenerase

Tehostamattoman Agenerasen teho on osoitettu kahdessa kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 288 HIV-infektoitunutta lasta, iältään 2 – 18 vuotta, joista 152 oli aikaisemmin saanut proteaasi-inhibiittoreita. Tutkimuksissa arvioitiin Agenerase-oraaliliuoksen ja kapseleiden annoksia 15 mg/kg kolmesti vuorokaudessa, 20 mg/kg kolmesti vuorokaudessa, 20 mg/kg kahdesti vuorokaudessa ja 22,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, vaikkakin suurin osa sai 20 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Potilaat, jotka olivat vähintään 13-vuotiaita ja painoivat vähintään 50 kg, saivat 1200 mg Agenerasea kahdesti vuorokaudessa. Samanaikaisesti ei annettu pientä ritonaviiriannosta ja suurin osa potilaista oli aikaisemmin saanut vähintään yhtä (78 %) tai kahta (42 %) Agenerasen kanssa samanaikaisesti annettua nukleosidianalogia. Viikon 48 kohdalla noin 25 %:lla tutkimukseen otetuista oli plasman HIV-1 RNA < 10.000 kopiota/ml ja 9 %:lla < 400 kopiota/ml, muutosten mediaani lähtötilanteen CD4+-solujen määrästä oli 26 solua/mm³ (n = 74).

Näiden tietojen perusteella on syytä harkita tarkoin, mitä hyötyä tehostamattomalla Agenerasella odotetaan saavutettavan, kun suunnitellaan parasta mahdollista hoitoa lapsille, jotka ovat saaneet proteaasi-inhibiittoreita.

Tehostetun Agenerasen tehokkuudesta lapsilla ei ole tietoa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen: Suun kautta otettu amprenaviiri imeytyy nopeasti ja hyvin. Koska ei ole käytettävissä sellaista suonensisäisesti annettavaa valmistetta, jota voitaisiin antaa ihmiselle, absoluuttista biologista hyötyosuutta ei tiedetä. Noin 90 % oraalisesti annostellusta radioaktiivisesta amprenaviiriannoksesta mitattiin virtsasta ja ulosteista, pääosin amprenaviirin metaboliitteina. Keskimääräinen aika amprenaviirin maksimipitoisuuksiin seerumissa (t_{max}) on kapseleilla 1 - 2 tuntia oraalisen ottamisen jälkeen ja oraaliliuoksella noin 0,5 – 1 tuntia. Toinen huippupitoisuus havaitaan 10 - 12 tunnin kuluttua, mikä saattaa olla seurausta joko viivästyneestä imeytymisestä tai enterohepaattisesta uudelleenkierrosta.

Käytettäessä terapeuttisia annoksia (1200 mg kahdesti vuorokaudessa) amprenaviirin keskimääräinen korkein vakaan tilan pitoisuus ($C_{max,ss}$) on kapseleilla 5,36 µg/ml (0,92 - 9,81) ja alin vakaan tilan pitoisuus ($C_{min,ss}$) 0,28 µg/ml (0,12 - 0,51). Keskimääräinen 12 tunnin annosvälin AUC on 18,46 µg.h/ml (3,02 - 32,95). 50 mg ja 150 mg kapseleiden on osoitettu olevan biologiselta hyötyosuudeltaan samanlaisia. Oraaliliuoksen biologinen hyötyosuus vastaavilla annoksilla on pienempi kuin kapseleilla, AUC on noin 14 % pienempi ja C_{max} noin 19 % alempi (ks. kohta 4.2).

Amprenaviirin AUC kasvoi 64 %, C_{min} nousi 508 % ja C_{max} laski 30 %, kun ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti amprenaviirin (600 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattuna arvoihin, joita saatiin amprenaviirilla annoksella 1200 mg kahdesti vuorokaudessa.

Vaikka amprenaviirin ottaminen ruoan kanssa pienentää AUC:tä 25 %, sillä ei ollut vaikutusta amprenaviiripitoisuuteen 12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta (C_{12}). Siten, vaikka ruualla on vaikutusta amprenaviirin imeytymisen määrään ja nopeuteen, sillä ei ole vaikutusta vakaan tilan alimpaan pitoisuuteen ($C_{min,ss}$).

Jakautuminen: Jakautumistilavuus on noin 430 litraa (6 l/kg 70 kg painavalla henkilöllä) mikä viittaa suureen jakautumistilavuuteen ja amprenaviirin pääsyyn vapaasti systeemisen kierron ulkopuolisiin kudoksiin. Amprenaviiripitoisuus selkäydinnesteessä on alle 1 % pitoisuuksista plasmassa.

In vitro tutkimuksissa amprenaviirin sitoutuminen proteiiniin oli noin 90 %. Amprenaviiri sitoutuu ensisijassa alfa 1-happoglykoproteiiniin (AAG), mutta myös albumiiniin. AAG-pitoisuuksien on osoitettu laskevan antiretroviruslääkityksen aikana. Tämä muutos laskee vaikuttavan aineen kokonaispitoisuutta plasmassa, mutta sitoutumattoman amprenaviirin, joka on aktiivinen osa, määrä ei todennäköisesti muutu. Vaikka absoluuttiset vapaan vaikuttavan aineen pitoisuudet pysyvät vakaina, vapaan vaikuttavan aineen prosenttiosuudet vaihtelevat annosvälin aikana suoraan kokonaispitoisuuden vakaan tilan mukaan $C_{max,ss} - C_{min,ss}$. Tämä johtaa vaikuttavan aineen kokonaisuuden näennäisen jakautumistilavuuden vaihteluun, mutta vapaan vaikuttavan aineen jakautuminen ei muutu.

Kliinisesti merkittäviä sitoutumispaikan syrjäyttämiseen liittyviä interaktioita ei yleensä havaita ensisijaisesti AAG:hen sitoutuvilla lääkkeillä. Tästä syystä lääkkeiden väliset interaktiot, jotka perustuisivat proteiinin sitoutumiskohdan syrjäyttämiseen, ovat amprenaviirilla hyvin epätodennäköisiä.

Metabolia: Amprenaviiri metaboloituu ensisijaisesti maksassa. Vain alle 3 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Ensisijainen metaboliareitti on sytokromi P450 CYP3A4-entsyymien kautta. Amprenaviiri on CYP3A4:n substraatti ja inhibiittori. Sen vuoksi lääkkeitä, jotka ovat CYP3A4:n indusioijia, estäjiä tai substraatteja, on käytettävä varoen yhdessä Agenerasen kanssa (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5.).

Eliminaatio: Amprenaviirin puoliintumisaika on 7,1 – 10,6 tuntia. Amprenaviirin puoliintumisaika plasmassa pitenee, kun Agenerase kapselit annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa. Amprenaviiri ei kumuloidu merkittävästi, kun sitä otetaan toistuvasti 1200 mg kahdesti vuorokaudessa. Amprenaviiri eliminoituu ensisijaisesti maksametabolian kautta ja vain alle 3 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Otetusta amprenaviiriannoksesta noin 14 % on metaboliitteina ja muuttumattomana amprenaviirina virtsassa ja noin 75 % ulosteissa.

Eritvisryhmät:

Lapset: Amprenaviirin farmakokinetiikka on lapsilla (4-vuotiailla tai sitä vanhemmilla) samanlainen kuin aikuisilla. Agenerase-kapseliannokset 20 mg/kg kahdesti vuorokaudessa ja 15 mg/kg kolmesti vuorokaudessa saivat aikaan samanlaiset vuorokautiset altistukset plasmassa kuin aikuisilla 1200 mg kahdesti vuorokaudessa. Amprenaviirin hyötyosuus oraaliliuoksesta on 14 % alempi kuin kapseleista; sen vuoksi Agenerase kapseli- ja oraaliliuosannoksia ei voi vaihtaa toisiinsa milligramma per milligramma pohjalta.

Vanhukset: Amprenaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Munuaisten toimintahäiriö: Potilaita, joilla on munuaisten toimintahäiriö ei ole tutkittu erityisesti. Alle 3 % terapeuttisesta amprenaviiriannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Munuaisten toiminnanvajausten vaikutus amprenaviirin eliminaatioon on vähäinen ja sen vuoksi aloitusannosta ei katsota tarpeelliseksi muuttaa. Myös ritonaviirin munuaispuhdistuma on olematonta; sen vuoksi munuaisten toiminnanvajausten vaikutuksen amprenaviirin ja ritonaviirin eliminaatioon pitäisi olla vähäistä.

Maksan toimintahäiriö: Maksan kohtalainen tai vakava toimintahäiriö muuttaa amprenaviirin farmakokinetiikkaa merkittävästi. AUC kasvaa lähes kolminkertaiseksi potilailla, joilla on kohtalainen toimintahäiriö ja nelinkertaiseksi potilailla, joilla on vakava toimintahäiriö. Myös puhdistuma hidastuu vastaavasti. Sen vuoksi näillä potilailla annoksia on pienennettävä (ks. kohta 4.2). Näillä annostuksilla saavutetaan plasmassa amprenaviiripitoisuudet, jotka vastaavat terveiden henkilöiden pitoisuuksia annoksella 1200 mg kahdesti vuorokaudessa ilman samanaikaista ritonaviiria.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin hyvänlaatuisia heptosellulaarisia adenomia uroksilla, joilla altistukset olivat 2-kertaisia (hiiret) tai 3,8-kertaisia verrattuna ihmisen altistukseen annoksella 1200 mg amprenaviiria (ainoana lääkkeenä). Uroshiirillä havaittiin maksan solumuutoksia annoksilla jotka johtivat vähintään kaksinkertaiseen altistukseen verrattuna ihmisen terapeuttiseen altistukseen.

Maksasolukarsinoomaa esiintyi enemmän kaikissa amprenaviiria saaneissa uroshiiriryhmissä. Esiintyvyyden nousu ei kuitenkaan poikennut tilastollisesti merkitsevästi verrokkeina olleista uroshiiristä millään tutkimusmenetelmällä. Näissä tutkimuksissa havaittujen heptosellulaaristen adenomien ja karsinomien syntymekanismia ei ole tutkittu ja niiden merkityksestä ihmisen kannalta ei olla varmoja. Ihmisaltistuksesta oleva tieto, sekä kliinisistä tutkimuksista että kliinisestä käytöstä, ei juurikaan viittaa siihen, että näillä havainnoilla olisi kliinistä merkitystä.

Amprenaviiri ei ollut mutageeninen tai genotoksinen useissa *in vivo* ja *in vitro* genotoksisuusmäärittelyissä, mm bakteerin käänteismutaatiotestissä (Ames Test), hiiren lymfoomakokeessa, rotan mikronukleuskokeessa tai ihmisen perifeerisillä lymfosyyteillä suoritetuissa kromosomipoikkeamakokeessa.

Aikuisilla eläimillä tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa kliinisesti merkittävät löydökset keskittyivät maksaan ja mahasuolikanavan häiriöihin. Maksatoksisuus näkyi kohonneina maksaentsyymiarvoina, maksan painon nousuina ja mikroskooppilöydöksinä, mm maksasolujen nekroosina. Maksatoksisuutta voidaan estää seurannalla ja se voidaan kliinisessä käytössä havaita mittamaalla ASAT, ALAT ja AFOS -arvoja. Merkittävää maksatoksisuutta ei ole havaittu kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneilla potilailla, ei Agenerase-hoidon aikana eikä hoidon lopettamisen jälkeen.

Amprenaviirilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen. Paikallista toksisuutta tai herkistämispotentiaalia ei havaittu eläinkokeissa, mutta kanin silmää amprenaviirin havaittiin ärsyttävän lievästi.

Nuorilla eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa, joissa eläimet saivat lääkettä neljän päivän iästä lähtien, kuolleisuus oli suurta sekä kontrollieläimillä että amprenaviiria saaneilla. Nämä tulokset viittaavat siihen, että nuorilla eläimillä metaboliset reitit eivät ole täysin kehittyneet ja siten ne eivät voineet erittää amprenaviiria tai joitakin lääkkeen muita tärkeitä aineosia (esim. propyleeniglykolia, PEG400:aa).

PEG400:aan liittyvää anafylaktista reaktiota ei voida poissulkea. Kliinisissä tutkimuksissa amprenaviirin turvallisuutta ja tehoa alle neljän vuoden ikäisillä lapsilla ei ole vielä selvitetty.

Kantavilla hiirillä, kaneilla ja rotilla ei havaittu merkittäviä vaikutuksia alkion/sikiön kehitykseen. Kuitenkin systeemisillä altistuksilla (mitattuna pitoisuuksina plasmassa), jotka olivat merkittävästi alhaisempia (kanit) tai ei merkittävästi korkeampia (rotta), kuin oletettu ihmisen altistus käytettäessä hoidollisia annoksia, havaittiin monia pienempiä muutoksia, mm. kateenkorvan säilymistä ja vähäisiä muutoksia luustossa, jotka osoittivat kehityksen viivästymistä. Kaneilla havaittiin annosriippuvainen istukan painon nousu, mikä saattaa merkitä vaikutuksia istukan toimivuuteen. Sen vuoksi suositellaan, että hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka saavat Agenerasea, käyttäisivät tehokkaita raskaudenehkäisy menetelmiä (esim. kondomi).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin hylsy:

gelatiini,
glyseroli,
d-sorbitoli (E420),
sorbitaaniliuos,
titaanidioksidi,
punainen painoväri.

Kapselin sisus:

d-Alpha-tokoferolipolyetyleeniglykoli-1000-sukkinaatti (TPGS),
makrogoli 400 (PEG 400),
propyleeniglykoli.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen HDPE-pullo, jossa on 480 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glaxo Group Ltd

Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/00/148/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUSIMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20.10.2000
Myyntilupa uudistettu viimeksi: 17.11.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Agenerase 150 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Agenerase-kapselit sisältävät 150 mg amprenaviiria.

Apuaineet:
d-sorbitoli (E420)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Pehmeä kapseli

Pitkänomainen ja läpinäkymätön, väriltään luonnon- tai kermanvalkoinen. Kapselissa on painatus GX CC2.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Agenerase, yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa on indikoitu HIV-1-infektion hoitoon aikuisilla ja yli 4-vuotiailla lapsilla, jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittorilääkitystä. Agenerase-kapselit tulee yleensä ottaa pienen ritonaviiriannoksen kanssa, joka toimii amprenaviirin farmakokineettisenä tehosteena (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Amprenaviirin valinnan tulee perustua potilaan virusresistenssitestauksen tuloksiin sekä hänen aikaisemmin saamaansa antiretroviruslääkitykseen (ks. kohta 5.1). Ritonaviirilla tehostetun Agenerasen hyötyä ei ole osoitettu potilaille, jotka eivät ole saaneet proteaasi-inhibiittorihoitoa (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Potilaille on korostettava, että on tärkeää ottaa kaikki hoitoyhdistelmään kuuluvat lääkkeet ohjeen mukaan.

Agenerase annostellaan suun kautta ja se voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Agenerasea on saatavana myös oraaliliuoksena käytettäväksi lapsilla ja aikuisilla, jotka eivät pysty nielemään kapseleita. Amprenaviirin hyötyosuus oraaliliuoksesta on 14 % huonompi kuin kapseleista; sen vuoksi Agenerase kapseleita ja Agenerase oraaliliuosta ei voi vaihtaa toisiinsa milligramma per milligramma perusteisesti (ks. kohta 5.2).

Aikuiset ja nuoret (12 vuodesta alkaen) (paino yli 50 kg): Suositeltu Agenerase-kapseliannos on 600 mg kahdesti vuorokaudessa ja 100 mg ritonaviiriä kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa.

Jos Agenerase kapseleita käytetään aikuisilla ilman ritonaviirin tehostavaa vaikutusta, on käytettävä korkeampia Agenerase-annoksia (1200 mg kahdesti vuorokaudessa).

Lapset (4 – 12-vuotiaat) ja potilaat, jotka painavat alle 50 kg: Suositeltu Agenerase-kapseliannos on 20 mg/kg kahdesti vuorokaudessa yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa, kuitenkin korkeintaan 2400 mg vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Agenerasen farmakokinetiikkaa, tehoa ja turvallisuutta pienten ritonaviiri- tai muiden proteaasi-inhibiittoriannosten kanssa ei ole tutkittu lapsilla. Sen vuoksi tällaisia hoitoyhdistelmiä on vältettävä lapsilla.

Alle 4-vuotiaat lapset: Agenerasen käyttöä alle 4-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät (ks. kohta 5.2).

Vanhukset: amprenaviirin farmakokinetiikkaa, tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. (ks. kohta 5.2)

Munuaisten toiminnan häiriöt: annosta ei katsota tarpeelliseksi muuttaa potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 5.2).

Maksan toiminnan häiriöt: Amprenaviirin pääasiallinen metaboloitumisreitti on maksa. Agenerase-kapseleita on käytettävä varoen potilailla, joilla on maksan toiminnan häiriöitä. Kliinistä tehoa ja turvallisuutta ei ole määritetty tässä potilasryhmässä. Potilaista, joilla on maksan toimintahäiriö, on farmakokineettistä tietoa Agenerase-kapseleiden käytöstä ilman ritonaviirin tehostevaikutusta. Farmakokineettisen tiedon perusteella Agenerase-kapseliannos on pienennettävä tasolle 450 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt kohtalaisesti ja tasolle 300 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille, joiden maksan toiminta on voimakkaasti heikentynyt. Annossuosituksia ei voida antaa lapsille, joiden maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohta 5.2).

Amprenaviirin käyttöä yhdessä ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö. Tästä yhdistelmästä ei voida antaa annossuosituksia. On noudatettava varovaisuutta, jos näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö. Samanaikainen käyttö potilaille, joilla on vakava maksan toimintahäiriö, on kontraindisoitua (ks. kohta 4.3).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Agenerasea ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden terapeuttinen ikkuna on kapea ja jotka ovat sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) substraatteja. Lääkkeiden samanaikainen ottaminen voi johtaa niiden metabolian kompetitiiviseen estymiseen ja mahdollistaa vakavia ja/tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia, kuten rytmihäiriöitä (esim. amiodaroni, bepidiili, kinidiini, terfenadiini, astemitsoli, sisapridi, pimotsidi), hengityksen lamaanumista ja/tai sedaation pidentymistä (esim. suun kautta annettava triatsolaami ja midatsolaami (parenteraalisen midatsolaamin käyttöön liittyvä varoitus, ks. kohta 4.5)) tai perifeeristä vasospasmia tai iskemiaa ja muiden kudosten iskemiaa, mukaan lukien serebraalinen ja myokardiaalinen iskemia (esim. ergotjohdannaiset).

Agenerasen antaminen yhdessä ritonaviirin kanssa potilaille, joilla on vakava maksan toimintahäiriö, on kontraindisoitua.

Rifampisiin käyttö yhdessä Agenerasen ja pienen ritonaviiriannoksen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Agenerasea yhdessä ritonaviirin kanssa ei pidä käyttää yhdessä sellaisten valmisteiden kanssa, joiden terapeuttinen ikkuna on kapea ja jotka ovat voimakkaasti riippuvaisia CYP2D6-metaboliasta, esim. flekainidi ja propafenoni (ks. kohta 4.5).

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää amprenaviirihoiton aikana, koska amprenaviirin pitoisuudet plasmassa voivat laskea ja kliininen teho voi heikentyä (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaille on syytä kertoa, että Agenerase tai mikään muukaan nykyinen antiretroviraalinen lääkitys ei paranna HIV-infektiota ja että he voivat edelleen saada opportunistisia infektoita ja muita HIV:n komplikaatioita. Nykyisen antiretrovirushoidon, Agenerase mukaan luettuna, ei ole osoitettu estävän HI-viruksen tartuntaa seksuaalisen kanssakäymisen tai veren välityksellä. Asianmukaisista varotoimista tulisi huolehtia jatkuvasti.

Olemassa olevan farmakodynaamisen tiedon perusteella amprenaviiria on käytettävä yhdessä vähintään kahden muun antiretroviruslääkkeen kanssa. Kun amprenaviiria annetaan monoterapiana, kehitty nopeasti resistenttejä viruksia (ks. kohta 5.1). Agenerase-kapselit tulee tavallisesti antaa yhdessä pienen ritonaviiriannoksen kanssa ja yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.2).

Maksan toimintahäiriöt: Amprenaviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on merkittävä maksan toimintahäiriö. Agenerase-kapselit annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa ovat kontraindisoituja potilaille, joilla on vakava maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.3). Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C –infektio ja jotka saavat antiretroviraalista yhdistelmähoitoa, on lisääntynyt vakavien ja hengenvaarallisten maksahaittavaikutusten vaara. Jos potilaalle annetaan samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B tai C –infektion hoitoon, ks. myös näiden tuotteiden valmisteyhteenvetoja.

Potilailla, joilla on entuudestaan maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän poikkeamia maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoiton aikana ja heitä tulee seurata normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla havaitaan maksan häiriöiden pahenemista, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Agenerasen ja ritonaviirin yhdistelmän ja flutikasonin tai muiden CYP3A4:n metaboloimien glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta mahdollisesti koituva hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten (mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminta) vaara (ks. kohta 4.5).

HMG-CoA reduktaasin estäjien lovastatiinin ja simvastatiinin metabolia on voimakkaasti riippuvaista CYP3A4-entsyymistä. Siten Agenerasen käyttöä samanaikaisesti simvastatiinin tai lovastatiinin kanssa ei suositella, koska se lisää myopatian (myös rhabdomyolyyisin) vaaraa. Varovaisuutta on noudatettava myös, jos Agenerasea käytetään samanaikaisesti atorvastatiinin kanssa, joka vähäisemmässä määrin metaboloituu CYP3A4:n välityksellä. Tällaisessa tilanteessa on harkittava atorvastatiinin annoksen pienentämistä. Jos HMG-CoA-reduktaasinäyttöhoito on indisoitua, suositellaan, että käytetään joko pravastatiinia tai fluvastatiinia (ks. kohta 4.5).

Joillekin lääkeaineille, joilla saattaa olla vakavia tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia, kuten karbamatsepiini, fenobarbitoli, fenytoiini, trisykliset antidepressiivit, kinidiini ja varfariini (tarkkailtava INR:ää) on olemassa pitoisuudenmäärittämenetelmiä, joiden avulla yhteiskäyttöön mahdollisesti liittyvät ongelmat pitäisi voida minimoida.

Agenerasea ei suositella käytettäväksi yhdessä halofantriinin tai lidokaiinin (systeemisen) kanssa (ks. kohta 4.5).

Kouristuksia ehkäiseviä lääkkeitä (karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini) tulee käyttää varoen. Agenerasen teho voi laskea, koska näitä lääkkeitä saavilla amprenaviiripitoisuudet plasmassa ovat alempia (ks. kohta 4.5).

Suosittelaa, että immunosuppressiivisten lääkkeiden (siklosporiini, takrolimuusi, rapamysiini) pitoisuuksia seurataan, kun niitä annetaan samanaikaisesti Agenerasen kanssa (ks. kohta 4.5).

On noudatettava varovaisuutta, kun Agenerasea annetaan samanaikaisesti PDE5-inhibiittorien kanssa (esim. sildenafili ja vardenafiili) (ks. kohta 4.5).

On noudatettava varovaisuutta, kun Agenerasea annetaan samanaikaisesti delaviridiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Rifabutiiniannosta suositellaan pienennettäväksi vähintään 50 %, kun sitä käytetään yhdessä Agenerasen kanssa. Kun lisäksi annetaan ritonaviiria, annosta voi olla tarpeen pienentää vielä enemmän (ks. kohta 4.5).

Koska amprenaviirilla voi olla metabolisia interaktioita hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa, niiden teho voi muuttua. Puutteellisten tietojen vuoksi yhteisvaikutusten luonnetta ei voida ennakoida. Sen vuoksi suositellaan, että hedelmällisessä iässä olevat naiset käyttävät muita luotettavia ehkäisymenetelmiä (ks. kohta 4.5).

Amprenaviirin antaminen samanaikaisesti metadonin kanssa saa aikaan metadonipitoisuuksien laskemisen. Sen vuoksi, jos metadonia ja amprenaviiria annetaan samanaikaisesti, potilaita on tarkkailtava opiaattivieroitusoireiden havaitsemiseksi, erityisesti, jos potilas saa myös pieniä annoksia ritonaviiria. Toistaiseksi ei voida antaa suosituksia siitä miten amprenaviiriannosta on muutettava silloin, kun sitä käytetään yhdessä metadonin kanssa.

Koska Agenerase-kapselit sisältävät E-vitamiinia (109 IU / 150 mg:n kapseli), suositellaan, että potilaat eivät ota E-vitamiinivalmisteita.

Agenerase-kapselit sisältävät myös sorbitolia (E420). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intolerassi, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Agenerase oraaliliuoksen sisältämän suuren propyleentiglykolimäärän aiheuttaman mahdollisen toksisuusvaaran vuoksi tätä valmistemuotoa ei pidä käyttää alle 4-vuotiailla lapsilla ja sitä on käytettävä varoen tietyillä muilla potilasryhmillä. Ks. Agenerase tarkemmin oraaliliuoksen valmisteyhteenveto.

Ihottuma/ihereaktiot

Useimmat potilaat, jotka saavat lievää tai kohtalaista ihottumaa, voivat jatkaa Agenerase-hoitoa. Sopivat antihistamiinit (esim. setiritsiini dihydrokloridi) voivat vähentää kutinaa ja nopeuttaa ihottuman paranemista. Agenerasen ottaminen on lopetettava pysyvästi, jos ihottumaan liittyy systeemisiä tai allergisia oireita tai limakalvo-oireita (ks. kohta 4.8).

Hyperglykemia

Antiretroviraalista proteaasi-inhibiittorihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu uusia tapauksia diabetes mellitusta, hyperglykemiaa tai jo olemassa olevan diabetes mellituksen pahenemista. Joillakin potilailla hyperglykemia oli vakavaa ja joissakin tapauksissa siihen liittyi myös ketoasidoosi. Monilla potilaista oli arviointia vaikeuttavia sairauksia, joiden hoitoon käytettiin lääkkeitä, jotka saattavat aiheuttaa diabetes mellituksen tai hyperglykemian kehittymistä. Veren glukoosiarvot on syytä mitata ennen Agenerase-hoidon aloittamista sekä säännöllisin välein hoidon aikana.

Lipodystrofia

Eri antiretroviruslääkkeitä samanaikaisesti saaneilla HIV-potilailla on esiintynyt kehon rasvakudosten uudelleenjakautumista (lipodystrofiaa). Toistaiseksi ei tiedetä, mitä pitkäaikaisvaikutuksia tällä on. Ilmiön syntymekanismia ei tunneta täysin. On arveltu, että viskeraalinen lipomatoosi liittyy proteaasi-inhibiittoreihin sekä vastaavasti lipoatrofia nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymineistä. Suurempi lipodystrofian riski on liittynyt toisaalta tiettyihin potilaan ominaisuuksiin, esim. korkeampaan ikään ja toisaalta lääkitykseen liittyviin asioihin, kuten antiretrovirushoidon pitkään keston sekä siihen liittyviin

metabolisiin häiriöihin. Potilaan kliiniseen tutkimukseen tulee kuulua rasvakudoksen uudelleenjakautumiseen viittaavien arviointi.

Lipidiarvojen nousut

Amprenaviirihoito on nostanut triglyseridi- ja kolesteroliarvoja. Triglyseridi- ja kolesteroliarvot on syytä mitata ennen Agenerase-hoidon aloittamista sekä säännöllisin välein hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä tulee hoitaa tavallisen kliinisen käytännön mukaisesti.

Hemofiliapotilaat

Tyyppin A ja B hemofiliapotilailla on raportoitu lisääntyneitä verenvuotoja, myös spontaaneja mustelmia ja verenkertymiä nivelissä, kun he ovat saaneet proteaasi-inhibiittorihoitoa. Joillekin potilaille on annettu ylimääräistä faktori VIII:aa. Yli puolella raportoituista tapauksista proteaasi-inhibiittorihoitoa jatkettiin tai se aloitettiin uudestaan, jos se oli keskeytetty. Syy-yhteyden oletetaan olevan olemassa, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Hemofiliapotilaille on sen vuoksi syytä kertoa lisääntyneestä verenvuotomahdollisuudesta.

Immuunireaktivaatio -oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja Pneumocystis cariniin aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Osteonekroosi: osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syytä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu siten, että amprenaviiri on ainoa proteaasi-inhibiittori. Kun amprenaviiriä ja ritonaviiriä annetaan samanaikaisesti, ritonaviirin metaboliinen yhteisvaikutusprofiili voi olla vallitseva, koska ritonaviiri on potentimpi CYP3A4:n estäjä. Ritonaviiri estää myös CYP2D6:ta ja indusoi CYP3A4:ää, CYP1A2:ta, CYP2C9:ää ja glukuronosyylitransferaasia. Sen vuoksi on tutustuttava ritonaviirin koko valmisteyhteenvetoon ennen kuin aloitetaan Agenerasen ja ritonaviirin yhteiskäyttö.

Amprenaviiri ja ritonaviiri metaboloituvat ensisijaisesti maksassa CYP3A4:n vaikutuksesta. Sen vuoksi lääkkeet, jotka myös metaboloituvat tätä kautta tai jotka muuttavat CYP3A4:n aktiivisuutta, voivat muuttaa amprenaviirin farmakokinetiikkaa. Samoin amprenaviiri ja ritonaviiri saattavat muuttaa muiden sellaisten lääkkeiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat tätä kautta.

Vasta-aiheet yhteiskäytöt (ks. kohta 4.3)

CYP3A4-substraatit, joilla on kapea terapeutinen indeksi

Agenerasea ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeutinen ikkuna ja joissa on vaikuttavia aineita, jotka ovat sytokromi P450 3A4 (CYP3A4):n substraatteja. Yhteiskäyttö voi johtaa näiden aineiden metaboliin kompetitiiviseen estymiseen ja siten nostaa niiden pitoisuuksia plasmassa ja johtaa vakaviin ja/tai hengenvaarallisiin haittavaikutuksiin kuten sydämen rytmihäiriöihin (esim. amiodaroni, astemitsoli, bepridiili, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, terfenadiini) tai perifeeriseen vasospasmiin tai iskemiaan (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini).

CYP2D2 substraatit, joilla on kapea terapeuttinen indeksi

Agenerasea yhdessä ritonaviirin kanssa ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joissa on vaikuttavia aineita, joiden metabolia riippuu suuresti CYP2D6:sta ja joiden korkeisiin pitoisuuksiin plasmassa liittyy vakavia ja/tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Tällaisia vaikuttavia aineita ovat flekainidi ja propafenoni.

Rifampisiini

Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n indusoija ja sen on osoitettu pienentävän amprenaviirin AUC:tä 82 %:lla. Tämä voi johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja resistenssin kehittymiseen. Kun altistuksen pienenemistä yritettiin kompensoida lisäämällä muiden ritonaviirin kanssa käytettyjen proteaasi-inhibiittoreiden annoksia, maksareaktiot olivat yleisiä. Rifampisiin käyttö yhdessä Agenerasen ja pienen ritonaviiriannoksen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)

Amprenaviirin pitoisuudet seerumissa voivat laskea, jos samanaikaisesti käytetään mäkikuismarohdosvalmistetta (*Hypericum perforatum*). Tämä johtuu siitä, että mäkikuisma indusoi lääkettä metaboloivia entsyymejä. Tämän vuoksi mäkikuisma sisältäviä rohdosvalmisteita ei pidä käyttää yhdessä Agenerasen kanssa. Jos potilas käyttää jo mäkikuismaa, on tarkistettava amprenaviiri- ja jos mahdollista viruspitoisuudet ja lopetettava mäkikuisman käyttö. Amprenaviiripitoisuudet voivat nousta, kun mäkikuisma lopetetaan. Amprenaviiriannosta voi olla tarpeen tarkistaa. Indusoivat vaikutukset voivat säilyä 2 viikkoa mäkikuismahoidon lopettamisen jälkeen.

- Muut yhdistelmät

On huomioitava, että alla olevat tiedot yhteisvaikutuksista on saatu aikuispotilaista.

Antiretroviraaliset lääkkeaineet

- **Proteaasi-inhibiittorit**

Indinaviiri: Kun indinaviiria annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa, sen AUC pieneni 38 %, C_{min} laski 27 % ja C_{max} 22 %. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Amprenaviirin AUC puolestaan kasvoi 33 %, C_{min} nousi 25 % ja C_{max} 18 %. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun indinaviiria annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa.

Sakvinaviiri: Kun sakvinaviiria annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa, sen AUC pieneni 19 %, C_{min} laski 48 % ja C_{max} nousi 21 %. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Amprenaviirin AUC pieneni 32 %, C_{min} laski 14 % ja C_{max} 37 %. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun sakvinaviiria annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa.

Nelfinaviiri: Kun nelfinaviiria annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa sen AUC kasvoi 15 %, C_{min} nousi 14 % ja C_{max} 12 %. Amprenaviirin C_{max} laski 14 %, kun taas AUC kasvoi 9 % ja C_{min} nousi 189 %. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun nelfinaviiria annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa (ks. alla myös efavirentsi).

Ritonaviiri: amprenaviirin AUC kasvoi 64 %, C_{min} nousi 508 % ja C_{max} laski 30 %, kun ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti amprenaviirikapseleiden (600 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa verrattuna arvoihin, jotka saavutettiin amprenaviirikapseliannostuksella 1200 mg kahdesti vuorokaudessa. Kliinisisissä tutkimuksissa on käytetty annoksia 600 mg amprenaviiria kahdesti vuorokaudessa + 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa; tutkimukset ovat vahvistaneet tämän yhdistelmän turvallisuuden ja tehokkuuden.

Lopinaviiri/ritonaviiri (Kaletra): avoimessa, ei-paastonneilla henkilöillä suoritettussa farmakokinetiikkatutkimuksessa lopinaviirin AUC pieneni 38 %, C_{max} laski 28 % ja C_{min} 52 %, kun amprenaviiria (750 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin yhdistelmänä Kaletran kanssa (400 mg lopinaviiria

+ 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa). Samassa tutkimuksessa amprenaviirin AUC kasvoi 72 %, C_{max} nousi 12 % ja C_{min} 483 % verrattuna arvoihin, joita saadaan tavanomaisilla amprenaviiriannoksilla (1200 mg kahdesti vuorokaudessa).

Yhdistelmällä amprenaviiri (600 mg kahdesti vuorokaudessa) ja Kaletra (400 mg lopinaviiria + 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa) saavutetut amprenaviirin C_{min} -arvot plasmassa ovat noin 40 – 50 % alemmat kuin jos amprenaviiria (600 mg kahdesti vuorokaudessa) annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa (100 mg kahdesti vuorokaudessa).

Jos amprenaviiri + Kaletra lääkeyhdistelmään lisätään lisää ritonaviiria, lopinaviirin C_{min} -arvot nousevat, mutta amprenaviirin C_{min} -arvot eivät.

Amprenaviirin ja lopinaviiri+ritonaviirin yhteiskäytöstä ei voida antaa annossuosituksia, mutta suositellaan, että potilaita seurataan tarkasti, koska tämän yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei tunneta.

- **Nukleosidianalogikänteiskopioijaentsyymiestäjät**

Tsidovudiini: Kun tsidovudiinia annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa, sen AUC kasvoi 31 % ja C_{max} nousi 40 %. Amprenaviirin AUC ja C_{max} olivat muuttumattomia. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun tsidovudiinia annetaan yhdessä amprenaviirin kanssa.

Lamivudiini: Kun lamivudiinia annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa, kummankin AUC ja C_{max} pysyivät muuttumattomina. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun lamivudiinia annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa.

Abakaviiri: Kun abakaviiria annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa, sen AUC, C_{min} ja C_{max} pysyivät muuttumattomina. Amprenaviirin AUC kasvoi 29 %, C_{min} nousi 27 % ja C_{max} nousi 47 %. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun abakaviiria annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa.

Didanosiiini: Amprenaviirin ja didanosiiinin yhteiskäytöstä ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia. Koska didanosiiinivalmisteseen liittyy antasidikomponentti, suositellaan, että didanosiiinin ja Agenerasen antamisen välillä olisi vähintään yksi tunti (ks. Antasidit).

- **Ei-nukleosidiset känteiskopioijaentsyymiestäjät**

Efavirentsi: Efavirentsin on havaittu pienentävän amprenaviirin AUC:tä noin 40 % ja samaten laskevan C_{max} ja $C_{min,ss}$ -arvoja noin 40 %. Kun amprenaviiriin yhdistetään ritonaviiri, efavirentsin vaikutus korvautuu ritonaviirin farmakokineettisellä tehostusvaikutuksella. Sen vuoksi, jos efavirentsiä annetaan yhdistelmänä amprenaviirin (600 mg kahdesti vuorokaudessa) ja ritonaviirin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa, annoksia ei tarvitse muuttaa. Lisäksi, jos efavirentsiä annetaan yhdistelmänä amprenaviirin ja nelfinaviirin kanssa, minkään lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa.

Efavirentsin käyttöä yhdessä amprenaviirin ja sakvinaviirin kanssa ei suositella, koska tämä alentaisi altistusta kummallekin proteaasi-inhibiittorille.

Amprenaviirin käytöstä yhdessä jonkin toisen proteaasi-inhibiittorin ja efavirentsin kanssa lapsilla ei voida antaa annossuosituksia. Tällaisia yhdistelmiä on vältettävä potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö.

Nevirapiini: Nevirapiinin vaikutus muihin proteaasi-inhibiittoreihin ja olemassa oleva rajallinen kokemus viittaavat siihen, että nevirapiini saattaa alentaa seerumin amprenaviiripitoisuuksia.

Delaviridiini: Delaviridiinin AUC pieneni 61 %, C_{max} aleni 47 % ja C_{min} laski 88 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa. Amprenaviirin AUC puolestaan kasvoi 130 %, C_{max} nousi 40 % ja C_{min} nousi 125%. Amprenaviirin ja delaviridiinin yhteiskäytölle ei siten voida antaa annossuosituksia. Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, on noudatettava varovaisuutta, koska delaviridiinin teho voi heikentyä pitoisuuksien plasmassa laskiessa, mahdollisesti alle terapeuttisten tasojen.

Amprenaviirin ja pienten ritonaviiriannosten käytöstä yhdessä delaviridiinin kanssa ei voida antaa annossuosituksia. Jos näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti, on noudatettava varovaisuutta ja potilaan

kliinistä tilaa ja virologisia arvoja on seurattava tarkoin, koska on vaikea ennakoida amprenaviiri + ritonaviiri –yhdistelmän vaikutusta delaviridiiniin.

Antibiootit/sienilääkkeet:

Rifabutiini: Amprenaviirin antaminen samanaikaisesti rifabutiinin kanssa lisää rifabutiinin AUC:tä 193 %:lla ja lisää rifabutiiniin liittyviä haittavaikutuksia. Plasman rifabutiinipitoisuuksien nousu johtuu todennäköisesti siitä, että amprenaviiri estää rifabutiinin CYP3A4 välitteistä metaboliaa. Kun on kliinisesti tarpeellista antaa rifabutiinia samanaikaisesti Agenerasen kanssa, rifabutiiniannosta suositellaan pienennettävän vähintään puolella suositellusta annoksesta vaikka tästä ei olekaan kliinistä tietoa. Rifabutiinipitoisuudet voivat nousta enemmänkin, jos ritonaviiria annetaan samanaikaisesti sen kanssa.

Klaritromysiini: Klaritromysiinin AUC ja C_{min} pysyvät muuttumattomina ja C_{max} laskee 10 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa. Amprenaviirin AUC puolestaan kasvoi 18 %, C_{min} nousi 39 %, ja C_{max} 15 %. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa. Klaritromysiinipitoisuudet voivat nousta, jos yhdistelmässä on myös ritonaviiri.

Erytromysiini: Agenerasen käytöstä yhdessä erytromysiinin kanssa ei ole farmakokineettisiä tutkimuksia, mutta molempien lääkkeiden pitoisuudet plasmassa saattavat nousta, jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti.

Ketokonatsoli / itrakonatsoli: Kun ketokonatsolia annettiin samanaikaisesti pelkän amprenaviirin kanssa, sen AUC kasvoi 44 % ja C_{max} nousi 19 %. Amprenaviirin AUC kasvoi 31 % ja C_{max} laskee 16 %. Itrakonatsolipitoisuuksien oletetaan nousevan samalla tavalla kuin ketokonatsolin. Jos ketokonatsolia tai itrakonatsolia annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa, minkään näistä lääkkeitä annoksia ei tarvitse muuttaa.

Kun fosamprenaviiria (700 mg) ja ritonaviiria (100 mg) kahdesti vuorokaudessa annosteltiin yhdessä ketokonatsolin kanssa (200 mg) kerran vuorokaudessa, ketokonatsolin C_{max} nousi 25 % ja AUC(0- τ) kasvoi 2,69-kertaiseksi verrattuna vastaaviin tunnuslukuihin, joita saatiin, kun ketokonatsolia 200 mg kerran vuorokaudessa annettiin ilman samanaikaista fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää. Amprenaviirin C_{max} , AUC ja C_{min} pysyvät muuttumattomina. Kun ketokonatsolia tai itrakonatsolia käytetään yhdessä Agenerasen ja ritonaviirin yhdistelmän kanssa, korkeita annoksia (> 200 mg/vrk) ei suositella.

Muut mahdolliset yhteisvaikutukset:

Muilla alla luetelluilla lääkkeillä, joista osa on CYP3A4:n substraatteja, inhibiittoreita tai indusioijia, voi olla yhteisvaikutuksia Agenerasen kanssa. Näiden mahdollisten yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ei tiedetä eikä sitä ole tutkittu. Potilaita on sen vuoksi syytä seurata toksisten oireiden havaitsemiseksi, kun näitä lääkkeitä käytetään yhdessä Agenerasen kanssa.

Antasidit: Muista proteaasi-inhibiittoreista saadun tiedon perusteella suositellaan, että antasidit ei oteta samaan aikaan Agenerasen kanssa, koska se voisi heikentää imeytymistä. Suositellaan, että Agenerase- ja antasidiannosten välissä olisi ainakin tunti aikaa.

Antikonvulsivit: entsyymejä indusoivien antikonvulsivien (fenytoiini, fenobarbitali, karbamatsipiini) samanaikainen käyttö amprenaviirin kanssa voi johtaa plasman amprenaviiripitoisuuksien laskuun. Näitä yhdistelmiä tulee käyttää varoen ja suositellaan, että pitoisuuksien pysymistä terapeuttisella tasolla seurataan (ks. kohta 4.4).

Kalsiumkanavan salpaajat: Amprenaviiri saattaa nostaa kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, diltiatseemin, felodipiinin, isradipiinin, nikardipiinin, nifedipiinin, nimodipiinin, nisoldipiinin ja verapamiilin pitoisuuksia seerumissa, mikä saattaisi lisätä niiden tehoa tai toksisuutta.

Erektiohäiriölääkkeet: Muista proteaasi-inhibiittoreista saadun tiedon perusteella on syytä noudattaa varovaisuutta määrättäessä PDE5-inhibiittoreita (esim. sildenafiliä ja vardenafilia) potilaille, jotka saavat

Agenerasea. Agenerasen samanaikainen käyttö saattaa nostaa PDE5-inhibiittorien pitoisuuksia plasmassa merkittävästi ja tämä voi johtaa näihin liittyviin haittavaikutuksiin, mm. hypotensioon, näköhäiriöihin ja priapismiin (ks. kohta 4.4).

Flutikasonipropionaatti (yhteisvaikutus ritonaviirin kanssa): kliinisessä tutkimuksessa, jossa annettiin 100 mg:n ritonaviirikapseleita kahdesti vuorokaudessa samanaikaisesti nenän kautta annostellun 50 µg:n flutikasonipropionaattiannosten kanssa (neljästi vuorokaudessa) seitsemän päivän ajan terveille vapaaehtoisille, flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa nousivat merkittävästi, kun taas kortisolitasot alenivat noin 86 %:lla (90 %:n luottamusväli 82 – 89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan suurempia, kun flutikasonipropionaatti annostellaan hengityksen kautta. Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, on raportoitu potilailla, jotka saavat ritonaviiria samanaikaisesti hengitetyn tai nenän kautta annostellun flutikasonipropionaatin kanssa. Tämä on mahdollista myös muiden P450 3A -reittiä metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budenosidin, käytön yhteydessä. Tästä johtuen Agenerasen ja ritonaviirin yhdistelmän ja näiden glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta odotettava hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten vaara (ks. kohta 4.4). On harkittava glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja potilaan tarkkaa seuranta paikallisten ja systeemisten vaikutusten havaitsemiseksi tai vaihdettava glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoni). Lisäksi, kun glukokortikoidi päätetään lopettaa, annosta voi olla tarpeen alentaa vähitellen pitemmän ajan kuluessa. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei vielä tunneta.

HMG-CoA-reduktaasineestäjät: HMG-CoA-reduktaasineestäjien, joiden metabolia riippuu voimakkaasti CYP3A4:stä, esim. lovastatiinin ja simvastatiinin, pitoisuuksien plasmassa oletetaan kohoavan huomattavasti, jos niitä käytetään yhdessä Agenerasen kanssa. Koska kohonneet HMG-CoA-reduktaasineestäjäpitoisuudet voivat aiheuttaa myopatiaa, myös rhabdomyolyyssia, näiden lääkkeiden samanaikaista antamista Agenerasen kanssa ei suositella. Atorvastatiinin metabolia on vähemmän riippuvaista CYP3A4:stä. Kun sitä käytetään yhdessä Agenerasen kanssa, on käytettävä alhaisinta mahdollista atorvastatiiniannosta. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metabolia ei ole CYP3A4-riippuvaista eikä yhteisvaikutuksia proteaasi-inhibiittoreiden kanssa odoteta esiintyvän. Jos HMG-CoA-reduktaasineestäjähoito on indisoitua, suositellaan, että käytetään pravastatiinia tai fluvastatiinia.

Immunosuppressiiviset lääkkeaineet: suositellaan, että immunosuppressiivien pitoisuuksia seurataan tiheästi, kunnes pitoisuudet ovat vakiintuneet, koska siklosporiinin, rapamysiinin ja takrolimuusin pitoisuudet plasmassa voivat nousta, kun niitä annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa (ks. kohta 4.4).

Midatsolaami: midatsolaami metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä. Yhteiskäyttö Agenerasen (ritonaviirin kanssa tai ilman) kanssa voi nostaa tämän bentsodiatsepiinin pitoisuuksia huomattavasti. Agenerasen käyttöä samanaikaisesti bentsodiatsepiinien kanssa ei ole tutkittu yhteisvaikutustutkimuksella. Muista CYP3A4-estäjistä saadun tiedon perusteella midatsolaamin pitoisuuksien plasmassa oletetaan olevan huomattavasti korkeampia, kun midatsolaami annostellaan suun kautta. Sen vuoksi Agenerasea ei pidä antaa samanaikaisesti suun kautta annostellun midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3). Jos Agenerasea käytetään samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa, tulee noudattaa varovaisuutta. Tiedot parenteraalisen midatsolaamin käytöstä yhdessä muiden proteaasi-inhibiittorien kanssa viittaavat siihen, että midatsolaamin pitoisuudet plasmassa voivat nousta 3 – 4 –kertaisiksi. Jos Agenerasea, ritonaviirin kanssa tai ilman, annetaan samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa, tämä tulisi tehdä tehostetun valvonnan yksikössä tai vastaavissa olosuhteissa, joissa potilasta voidaan pitää tarkassa kliinisessä seurannassa ja jossa on valmius hoitoon hengityksen lamaantumisen ja/tai sedaation pidentymisen varalta. Midatsolaamin annoksen muuttamista on harkittava, varsinkin jos annetaan enemmän kuin yksi annos midatsolaamia.

Metadoni ja opiaattijohdannaiset: metadonin käyttö yhdessä amprenaviirin kanssa sai aikaan metadonin aktiivin enantiomeerin (R-enantiomeeri) C_{max} :in laskemisen 25 %:lla ja AUC:n pienenemisen 13 %:lla, kun taas metadonin inaktiivin enantiomeerin (S-enantiomeeri) C_{max} laski 48 %, AUC pieneni 40 % ja C_{min} laski 23 %. Jos metadonia ja amprenaviiria annetaan samanaikaisesti, potilaita on tarkkailtava opiaattivieroitusoireiden havaitsemiseksi, erityisesti, jos potilas saa myös pieniä annoksia ritonaviiria.

Kun vertailukohteena käytettiin historiallista vertailuryhmää (ei samankaltaistettu), metadonin ja amprenaviirin samanaikainen käyttö sai aikaan amprenaviirin AUC:n pienenemisen 30 %:lla, C_{\max} :in laskemisen 27 %:lla ja C_{\min} :in laskemisen 25 %:lla. Amprenaviiriannoksen muuttamisesta silloin, kun sitä annetaan samanaikaisesti metadonin kanssa, ei voida toistaiseksi antaa suosituksia historiallisen vertailuaineiston väistämättömän epäluotettavuuden vuoksi.

Oraaliset antikoagulantit: INR:ää (International Normalised Ratio) suositellaan seurattavaksi tavallista useammin, jos Agenerasea annetaan yhdessä varfariinin tai jonkin muun oraalisen antikoagulantin kanssa, koska niiden antitromboottinen vaikutus voi vähentyä tai lisääntyä (ks. kohta 4.4).

Steroidit: Estrogeeneilla ja progestogeeneilla voi olla yhteisvaikutuksia amprenaviirin kanssa, mutta olemassa oleva tieto ei riitä ennustamaan yhteisvaikutuksen laatua. Valmisteen 0,035 mg etinyyliestradiolia ja 1,0 mg noretindromia samanaikainen käyttö sai aikaan amprenaviirin AUC:n pienenemisen 22 %:lla ja C_{\min} :in laskun 20 %:lla. C_{\max} pysyi muuttumattomana. Etinyyliestradiolin C_{\min} nousi 32 % noretindromin AUC kasvoi 18 % ja C_{\min} nousi 45 %. Hedelmällisessä iässä oleville naisille suositellaan muita ehkäisy menetelmiä. Samanaikaisesti annetun ritonaviirin vaikutusta hormonaalisilla ehkäisyvalmisteilla saavutettaviin pitoisuuksiin ei voida ennakoita ja sen vuoksi suositellaan käytettäväksi myös muita ehkäisy menetelmiä.

Trisykliset antidepressiivit: trisyklisten antidepressiivien terapeuttisia vaikutuksia ja haittavaikutuksia on seurattava huolella, kun niitä (esim. desipramiini ja nortriptyliini) annetaan samanaikaisesti Agenerasen kanssa (ks. kohta 4.4).

Paroksetiini: plasman paroksetiinipitoisuus voi laskea merkittävästi, kun sitä annetaan samanaikaisesti amprenaviirin ja ritonaviirin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismia ei vielä tunneta. Historiallisen vertailun mukaan paroksetiini ei vaikuttanut amprenaviirin farmakokinetiikkaan. Siten, jos paroksetiinia annetaan yhdessä Agenerasen ja ritonaviirin kanssa, on suositeltavaa titrata paroksetiiniannos antidepressiivivaikutuksen kliinisen arvion perusteella. Lisäksi, potilaita, jotka saavat vakaata annosta paroksetiinia ja jotka aloittavat Agenerase- ja ritonaviirihoiton, on syytä seurata antidepressiivivaikutuksen suhteen.

Muut lääkkeet: Amprenaviiri saattaa nostaa muidenkin lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Näitä ovat mm. klotsapiini, karbamatsepiini, simetidini, dapsoni ja loratadiini.

Jotkin aineet (esim. lidokaiini (systeminen) ja halofantriini) voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kun niitä annetaan Agenerasen kanssa. Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus: Ei ole olemassa tarkkoja tietoja amprenaviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Tätä lääkettä tulee käyttää raskauden aikana vasta, kun mahdollisia etuja on huolellisesti verrattu sikiölle mahdollisesti koituvan vaaraan.

Imetys: Amprenaviiriin liittyviä aineosia havaittiin rotan maidossa, mutta ei tiedetä erittykö amprenaviiri äidinmaitoon. Lisääntymistutkimuksessa, jossa kantaville rotille annettiin amprenaviiria alkaen munasolun kiinnittymisestä kohdun seinämään ja koko imettämisen ajan, jälkeläisten painot nousivat imetyksen aikana tavallista vähemmän. Emorottien systeminen altistuminen oli tässä tapauksessa samanlainen kuin ihmisen altistuminen käytettäessä suositeltuja annoksia. Näiden jälkeläisten myöhempään kehitykseen, mukaan lukien hedelmällisyys ja lisääntymiskyky, emon saamalla amprenaviirilla ei ollut vaikutusta.

Yllämainituista syistä suositellaan, että Agenerasea saavat äidit eivät imetä lapsiaan. Lisäksi suositellaan, että aina kun mahdollista, HIV-infektoituneet äidit eivät imettäisi lapsiaan välttääkseen HIV:n tarttumisen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Agenerasen turvallisuutta on tutkittu aikuisilla ja vähintään 4-vuotiailla lapsilla, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, yhdessä monien muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Ageneraseen liittyväksi katsottuja haittavaikutuksia olivat maha-suolikanavan oireet, ihottuma ja suun tai suunympäryksen harhatuntemukset. Useimmat Agenerase-hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia, niitä esiintyi hoidon alkuvaiheessa ja ne aiheuttivat harvoin hoidon lopettamisen. Monien osalta on epäselvää, liittyvätkö ne Ageneraseen, moniin muihin samanaikaisesti käytettyihin HIV-lääkkeisiin vai itse taudin kulkuun.

Lasten turvallisuusprofiili on samanlainen kuin aikuisten.

Haittavaikutukset on lueteltu alla kohde-elimittäin ja esiintyvyyden mukaan. Käytetyt yleisyysluokat ovat:

Hyvin yleinen	≥ 1/10
Yleinen	≥ 1/100 ja < 1/10
Melko harvinainen	≥ 1/1000 ja < 1/100
Harvinainen	≥ 1/10000 ja < 1/1000

Alla lueteltujen haittojen esiintyvyyden luokitus perustuu kliinisten tutkimusten tietoihin ja markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin.

Suurin osa alla luetelluista haittavaikutuksista on kahdesta kliinisestä lääketutkimuksesta (PROAB3001, PROAB3006), joissa potilaat, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiitoreita, saivat 1200 mg Agenerasea kahdesti vuorokaudessa. Mukaan on otettu luokkiin 2-4 kuuluneet haittatapahtumat, jotka tutkija raportoi lääkkeestä aiheutuneiksi sekä luokkiin 3-4 kuuluneet hoidosta aiheutuneet laboratorioarvojen poikkeamat. Huomaa, että vertailuryhmissä esiintyneitä taustaesiintyvyyksiä ei otettu huomioon.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleisiä:	hyperkolesterolemia
Yleisiä:	kohonneet triglyseridit, kohonneet amylaasi-arvot, poikkeava rasvan jakautuminen kehossa, anoreksia
Melko harvinaisia:	hyperglykemia

Kohonneita triglyseridi- ja amylaasiarvoja ja hyperglykemiaa (luokka 3 – 4) raportoitiin pääasiassa potilailla, joilla oli poikkeavia arvoja aloittaessaan hoidon.

Kolesteroliarvot kohosivat tasolle 3 - 4 tutkimuksessa käytetyllä asteikolla.

Eri antiretroviruslääkkeitä samanaikaisesti saaneilla HIV-potilailla on esiintynyt kehon rasvakudosten uudelleenjakautumista (lipodystrofiaa), mm. perifeerisen ja kasvojen ihonalaisen rasvan vähenemistä, lisääntynyttä vatsan ja sisäelinten rasvakudosta, rintojen hypertrofiaa ja rasvan kerääntymistä niskaan (buffalo hump).

Rasvakudoksen uudelleenjakautumista esiintyi tutkimuksessa PROAB3001 amprenaviirin käytön yhteydessä harvoin. Vain yksi tapaus (ns. Buffalo hump) (< 1 %) raportoitiin tutkimuksessa, jossa 113 aikaisemmin antiretroviruslääkitystä saamatonta potilaista sai amprenaviiria yhdessä lamivudiinin ja tsidovudiinin kanssa keskimäärin 36 viikon ajan. Tutkimuksessa PROAB3006 (jossa oli 245 aikaisemmin nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymiinestäjähoitoa saanutta potilasta, jotka saivat keskimäärin 56

viikon ajan tutkimuslääkettä yhdessä eri nukleosidianalogien kanssa) raportoitiin seitsemän tapausta (3 %) amprenaviiria saaneilla potilailla ja 27 tapausta (11 %) indinaviiria saaneilla potilailla (p <0.001).

Eri antiretroviruslääkkeiden samanaikaiseen käyttöön on liittynyt metabolisia häiriöitä, kuten hypertriglyseridemiaa, hypokolesterolemiaa, insuliiniresistenssiä, hyperglykemiaa ja hyperlaktatemiaa (ks. kohta 4.4).

Psyykkiset häiriöt

Yleisiä: mielialahäiriöt, depressiiviset häiriöt

Hermosto

Hyvin yleisiä: päänsärky
Yleisiä: suun/suunympäryksen parestesia, vapina, unihäiriöt

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleisiä: ripuli, pahoinvointi, ilmavaivat, oksentelu
Yleisiä: mahakivut, mahavaivat, happovaivat, löysä uloste

Maksa ja sappi

Yleisiä: kohonneet transaminaasiarvot
Melko harvinaisia: hyperbilirubinemia

Kohonneita transaminaasi arvoja ja hyperbilirubinemiaa (tasolle 3-4)raportoitiin pääasiassa potilailla, joilla oli kohonneet arvot jo hoidon alussa. Melkein kaikilla potilailla, joilla oli poikkeavia maksa-arvoja oli myös hepatiitti B tai C –virusinfektio.

Iho ja ihonalainen kudos

Hyvin yleisiä: ihottuma
Melko harvinaisia: angioödeema
Harvinaisia: Stevens-Johnsonin syndrooma

Ihottuma oli yleensä lievää tai kohtalaista, tyypiltään eryteemaa tai makulopapulaarista ihottumaa, siihen joko liittyi tai ei liittynyt kutinaa, se ilmaantui yleensä toisella viikolla hoidon aloittamisesta ja se meni yleensä ohi itsestään kahdessa viikossa, ilman että amprenaviirihoito lopetettiin. Potilailla, jotka saivat amprenaviiria yhdistelmänä efavirensin kanssa, oli muita enemmän ihottumia. Vakavia tai hengenvaarallisia ihoreaktioita on myös raportoitu amprenaviiria saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Luusto, lihakset ja sidekudos

Kreatiinifosfokinaasin nousua, myalgiaa, myosiittia ja harvinaisena rbdomyolyysia on raportoitu proteaasi-inhibiittorien käytön yhteydessä, erityisesti kun, niitä on käytetty yhdessä nukleosidianalogien kanssa.

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Yleisoireet ja annospaikassa todettavat haitat

hyvin yleisiä: väsymys.

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion (ks. kohta 4.4).

Potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin proteaasi-inhibiittoreita ja jotka saivat Agenerase kapseleita, annoksella 600 mg kahdesti vuorokaudessa, yhdessä ritonaviirin kanssa, annoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa, haittavaikutusten (luokat 2 – 4) ja laboratorioarvojen poikkeavuuksien (luokat 3 / 4) luonne ja yleisyys olivat samanlaisia kuin potilailla, jotka saivat vain Agenerasea, lukuun ottamatta nousseita triglyseridiarvoja, ja kohonneita CPK-arvoja, jotka olivat erittäin yleisiä potilailla, jotka saivat Agenerasea yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa.

4.9 Yliannostus

Agenerasen yliannostuksesta on vain vähän raportteja. Jos potilas saa yliannoksen amprenaviiria, häntä on tarkkailtava mahdollisten toksisten oireiden havaitsemiseksi (ks. kohta 4.8), ja annettava tavanomaista tukihoidoa. Koska amprenaviiri sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, on epätodennäköistä, että dialyysi auttaisi alentamaan sen pitoisuuksia veressä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: proteaasi-inhibiittori ATC-koodi: J05A E05

Vaikutustapa

Amprenaviiri on HIV-1:n proteaasin kompetitiivinen inhibiittori. Amprenaviiri sitoutuu HIV-1:n proteaasin aktiiviseen kohtaan ja estää siten viruksen gag ja gag-pol polyproteiinien prekursorien muokkaamisen, minkä johdosta muodostuvat viruspartikkelit ovat kypsymättömiä ja ei-tartuttavia. Fosamprenaviirilla havaittava antiviraalinen vaikutus *in vitro* johtuu siinä olevista amprenaviirijäämistä.

Antiviraalinen teho *in vitro*

Amprenaviirin antiviraalista vaikutusta *in vitro* HIV-1 IIIB:tä vastaan arvioitiin käyttämällä sekä akuutisti ja kroonisesti infektoituja lymfoblastisolulinjoja (MT-4, CEM-CCRF, H9) että perifeerisiä veren lymfosyyttejä. Pitoisuus, jolla amprenaviiri esti 50 %:sti viruksen lisääntymistä (IC_{50}), oli välillä 0,012 – 0,08 μ M akuutisti infektoiduissa soluissa ja 0,41 μ M kroonisesti infektoiduissa soluissa (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Amprenaviirin HIV-1 virusta vastaan kohdistuvan *in vitro*-vaikutuksen ja ihmisessä tapahtuvan HIV-1:n replikaation eston välistä suhdetta ei ole määritetty.

Resistenssi

In vitro

Sarjoittaisissa *in vitro* -tutkimuksissa on valikoitunut HIV-1 -kantoja, joiden herkkyys amprenaviirille on laskenut. Alentunut herkkyys amprenaviirille liittyi viruksiin, jotka olivat kehittäneet I50V tai I84V tai V32I+I47V tai I54M -mutaatioita.

In vivo

a) Potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä tai proteaasi-inhibiittoreita (Huom: Agenerasea ei ole hyväksytty käytettäväksi potilaille, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa tai proteaasi-inhibiittoreita.)

Useita eri lääkeyhdistelmiä on tutkittu amprenaviirin/fosamprenaviirin kehitysohjelmissa sekä annosteltuna yhdessä ritonaviirin kanssa että ilman ritonaviiria. Kun näytteitä virologisista epäonnistumisista kaikista eri

lääkeyhdistelmistä analysoitiin, havaittiin neljä pääasiallista resistenssinkehittymisreittiä: V321I+I47V, I50V, I54L/M and I84V. Myös seuraavat havaitut mutaatiot voivat vaikuttaa resistenssin kehittymiseen: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V ja I93L.

Kun potilaat, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä, saivat nykyisin hyväksytyjä annoksia fosamprenaviiria/ritonaviiria, kuten muillakin tehostetuilla proteaasi-inhibiittorihoidoilla, kuvattuja mutaatioita havaittiin harvoin. Kuudellatoista 434:stä potilaasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä, ja jotka saivat 700 mg fosamprenaviiria / 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa tutkimuksessa ESS100732, hoito epäonnistui virologisesti viikkoon 48 mennessä; 14 näytettä genotyypitettiin. Kolmessa 14:stä näytteestä oli proteaasiresistenttejä mutaatioita. Kolmessa näytteessä havaittiin yksi mutaatio kussakin: K20K/R, I54I/L ja I93I/L.

Yllämainittuun tutkimukseen osallistui 59 lapsipotilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittoreita. Näistä 14 hoito epäonnistui virologisesti ja 13 näytteen analysointi osoitti, että resistenssin muodostuminen oli samanlaista kuin aikuispotilailla.

b) Potilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittoreita Amprenaviiri

Tutkimuksessa PRO30017 potilaat, jotka olivat saaneet aikaisempaa proteaasi-inhibiittorihoitoa, saivat 600 mg amprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa; alatutkimuksessa A oli 80 potilasta ja alatutkimuksessa B 37 potilasta. Seuraavia mutaatioita kehittyi potilailla, joilla hoito epäonnistui virologisesti: 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 ja I93L/M.

Fosamprenaviiri

Tutkimuksessa APV30003 ja sen jatkotutkimuksessa APV30005 potilaat, jotka olivat saaneet aikaisempaa proteaasi-inhibiittorihoitoa, saivat 700 mg fosamprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa (n = 107). Seuraavia mutaatioita kehittyi potilailla, joilla hoito epäonnistui virologisesti 96 viikon aikana: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, ja L90M.

Lapsia koskeneissa tutkimuksissa APV20003 ja APV29005 67 aikaisemmin proteaasi-inhibiittoreita saanutta potilasta sai fosamprenaviiria ja ritonaviiria. 22 genotyypitettyä näytettä potilailta, joiden hoito epäonnistui virologisesti, osoitti yhdeksällä potilaalla kehittyneen proteaasimutaatioita hoidon aikana. Mutaatioiden kehitymisprofiilit olivat samanlaisia kuin aikaisemmin proteaasi-inhibiittoreita saaneilla aikuisilla, jotka saivat fosamprenaviiria ja ritonaviiria.

Genotyypiresistenssitutkimuksiin perustuvat analyysit

Amprenaviirin ja ritonaviirin tai fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmien tehokkuutta potilailla, joilla on proteaasi-inhibiittoreille resistenttejä kantoja voidaan arvioida käyttämällä genotyypitulkintamenetelmiä. Viimeisin (heinäkuu 2006) ANRS AC-11 algoritmi fosamprenaviirille ja ritonaviirille määrittää kannan olevan resistentti, jos siinä on mutaatiot V32I+I47A/V tai I50V tai ainakin neljä seuraavista mutaatioista: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V ja L90M. Näihin kantoihin liittyy lisääntynyt fenotyypinen resistenssi fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmälle ja virologisen vasteen todennäköisyyden aleneminen (resistenssi). Johtopäätökset eri yksittäisten mutaatioiden tai niiden yhdistelmien merkityksestä muuttuvat, kun kertyy lisää tietoa ja sen vuoksi suositellaan, että resistenssitutkimusten tuloksia analysoitaessa perehdytään aina sen hetkisiin tulkintamalleihin.

Fenotyypiresistenssitutkimuksiin perustuvat analyysit

Amprenaviirin ja ritonaviirin tai fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmien tehokkuutta potilailla, joilla on proteaasi-inhibiittoreille resistenttejä kantoja voidaan arvioida käyttämällä kliinisesti validoituja fenotyypitulkintamenetelmiä yhdessä genotyypitietojen kanssa. Resistenssitutkimuksia tekevät

diagnostiikkayritykset ovat kehittäneet kliinisiä fenotyyppi raja-arvoja FPV/RTV:lle, joita voidaan käyttää resistenssitutkimusten tulosten tulkintaan.

Ristiresistenssi

Pitkittäisissä *in vitro* –tutkimuksissa (serial passage) on valikoitunut HIV-1-kantoja, joiden herkkyys amprenaviirille on alentunut. Alentunut amprenaviiriherkkyys liittyy viruksiin, jotka olivat kehittäneet I50V tai I84V tai V32I+I47V tai I54M –mutaatioita. Kukin näistä geneettisistä malleista, joihin liittyi alentunut amprenaviiriherkkyys, aiheuttaa ristiresistenssiä ritonaviirille, mutta herkkyys indinaviirille, nelfinaviirille ja sakvinaviirille yleensä säilyy. Tällä hetkellä on tietoa ristiresistenssistä amprenaviirin ja muiden proteaasi-inhibiittorien välillä. Tämä koskee kaikkia neljää fosamprenaviirin resistenssinkehittymismallia, sekä yksinään että yhdistelmänä muiden mutaatioiden kanssa. 25 potilaasta (joista yksi oli lähtötilanteessa resistentti lopinaviirille ja sakvinaviirille ja toinen oli resistentti tipranaviirille), jotka eivät olleet saaneet aiempaa antiretroviruslääkitystä ja joilla fosamprenaviiria sisältävä hoito epäonnistui, saadun tiedon perusteella amprenaviiriin liittyvät resistenssimekanismit saavat aikaan osittaisen ristiresistenssin atansaviirille/ritonaviirille (kolme 25:stä), darunaviirille/ritonaviirille (neljä 25:stä), indinaviirille/ritonaviirille (yksi 25:stä), lopinaviirille/ritonaviirille (kolme 24:stä), sakvinaviirille (kolme 24:stä) ja tipranaviirille/ritonaviirille (neljä 24:stä).. Toisaalta amprenaviiri säilyttää tehonsa joitakin sellaisia kantoja vastaan, jotka ovat resistenttejä muille proteaasi-inhibiittoreille ja tämä tehon säilyminen riippuu kannan proteaasiresistenssimutaatioiden määrästä ja tyypistä.

Ratkaisevien proteaasi-inhibiittoreille resistenttien mutaatioiden määrä lisääntyy merkittävästi mitä pitempään huonosti vaikuttavaa proteaasi-inhibiittoria sisältävää hoitoyhdistelmää käytetään. Suositellaan, että huonosti tehoavat hoidot lopetetaan aikaisessa vaiheessa, jotta vältettäisiin eri mutaatioiden kumuloituminen, joka voisi tehdä myöhemmin käytettävät pelastushoitoyhdistelmät tehottomiksi.

Amprenaviirin ja käänteiskopioijaentsyymestäjien välillä ei todennäköisesti ole ristiresistenssiä, koska niiden vaikutus kohdistuu eri entsyymeihin.

Agenerasea ei suositella käytettäväksi monoterapiana, koska tällöin kehitty nopeasti resistenttejä viruksia.

Kliininen kokemus:

Potilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittoreita, tehostettu Agenerase-kapselihoito

Agenerasen ja 100 mg ritonaviirin yhdistelmän teho perustuu tutkimukseen PRO30017, joka oli avoin satunnaistettu tutkimus, jossa aikuispotilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittorihoitoa ja joilla hoito on epäonnistunut virologisesti (viruskuorma ≥ 1000 kopiota/ml) saivat joko Agenerasea (600 mg kahdesti vuorokaudessa) yhdistelmänä ritonaviirin kanssa (100 mg kahdesti vuorokaudessa) ja nukleosidianalogeja (NRTI) tai tavanomaista (SOC) proteaasi-inhibiittoria, suurin osa tehostettuna pienellä annoksella ritonaviiria (RTV).

Tutkimuksen PRO30017 alautkimukseen A osallistui 163 potilasta, joiden virus oli herkkää Ageneraselle, vähintään jollekin toiselle proteaasi-inhibiittorille ja vähintään yhdelle NRTI:lle. Ensisijainen analyysi vertasi APV/r:iä (non-inferiority) SOC-proteaasi-inhibiittoriryhmään analysoimalla ajalla painotettua keskimääräistä plasman viruskuorman (HIV-1 RNA) muutosta lähtötilanteesta (AAUCUMB) viikon 16 kohdalla, käyttäen "non-inferiority" marginaalina 0,4 log₁₀ kopiota/ml.

Tulokset viikon 16 kohdalla

	Amprenaviiri/ritonaviiri (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinaviiri/RTV (29 %) Lopinaviiri/RTV (36 %) Sakvinaviiri/RTV (20 %)	Hoitojen välinen ero
Lähtötilanteen arvot			

HIV-1-RNA-mediaani (log ₁₀ kopiota/ml) (vaihteluväli)	4,11 (2,51 – 5,97)	4,10 (2,34 – 6,07)	
CD4-mediaani (soluja/ml) (vaihteluväli)	265 (8 – 837)	322 (36 – 955)	
aikaisempien PI:iden lukumäärä [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
ensisijaisten PI mutaatioiden lukumäärä (mediaani) ¹	1,0 (vaihteluväli 0 – 2)	1,0 (vaihteluväli 0 – 2)	
aikaisempien NRTI- lääkkeiden lukumäärä [n(%)] ≥ 4	49 (61)	40 (48)	
Tulos ^a			
keskimääräinen HIV-1- RNA AAUCMB (log ₁₀ kopiota/ml)	-1,315	-1,343	0,043 ^b (-0,250, 0,335) ^c
plasman HIV-1 RNA alle 400 kopiota/ml (%)	66	70	6 (-21,9) ^c

^a Intent to treat (altistuneet) analyysi

^b keskimääräinen ositettu ero

^c 95 % luottamusväli

¹ IAS USA määrittä alkuperäisen analyysin aikaan vuonna 2002 ensisijaisiksi mutaatioiksi mutaatiot D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Lapsipotilaat, jotka ovat saaneet aikaisemmin paljon antiretroviraalista lääkitystä, tehostamaton Agenerase

Tehostamattoman Agenerasen teho on osoitettu kahdessa kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 288 HIV-infektioitunutta lasta, iältään 2 – 18 vuotta, joista 152 oli aikaisemmin saanut proteaasi-inhibiittoreita. Tutkimuksissa arvioitiin Agenerase-oraaliliuoksen ja kapseleiden annoksia 15 mg/kg kolmesti vuorokaudessa, 20 mg/kg kolmesti vuorokaudessa, 20 mg/kg kahdesti vuorokaudessa ja 22,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, vaikkakin suurin osa sai 20 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Potilaat, jotka olivat vähintään 13-vuotiaita ja painoivat vähintään 50 kg, saivat 1200 mg Agenerasea kahdesti vuorokaudessa. Samanaikaisesti ei annettu pientä ritonaviiriannosta ja suurin osa potilaista oli aikaisemmin saanut vähintään yhtä (78 %) tai kahta (42 %) Agenerasen kanssa samanaikaisesti annettua nukleosidianalogia. Viikon 48 kohdalla noin 25 %:lla tutkimukseen otetuista oli plasman HIV-1 RNA < 10.000 kopiota/ml ja 9 %:lla < 400 kopiota/ml, muutosten mediaani lähtötilanteen CD4+-solujen määrästä oli 26 solua/mm³ (n = 74).

Näiden tietojen perusteella on syytä harkita tarkoin, mitä hyötyä tehostamattomalla Agenerasella odotetaan saavutettavan, kun suunnitellaan parasta mahdollista hoitoa lapsille, jotka ovat saaneet proteaasi-inhibiittoreita.

Tehostetun Agenerasen tehokkuudesta lapsilla ei ole tietoa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen: Suun kautta otettu amprenaviiri imeytyy nopeasti ja hyvin. Koska ei ole käytettävissä sellaista suonsisäisesti annettavaa valmistetta, jota voitaisiin antaa ihmiselle, absoluuttista biologista

hyötyosuutta ei tiedetä. Noin 90 % oraalisesti annostellusta radioaktiivisesta amprenaviiriannoksesta mitattiin virtsasta ja ulosteista, pääosin amprenaviirin metaboliitteina. Keskimääräinen aika amprenaviirin maksimipitoisuuksiin seerumissa (t_{\max}) on kapseleilla 1 - 2 tuntia oraalisen ottamisen jälkeen ja oraaliiliuoksella noin 0,5 – 1 tuntia. Toinen huippupitoisuus havaitaan 10 - 12 tunnin kuluttua, mikä saattaa olla seurausta joko viivästyneestä imeytymisestä tai enterohepaattisesta uudelleenkierrosta.

Käytettäessä terapeuttisia annoksia (1200 mg kahdesti vuorokaudessa) amprenaviirin keskimääräinen korkein vakaan tilan pitoisuus ($C_{\max,ss}$) on kapseleilla 5,36 $\mu\text{g/ml}$ (0,92 - 9,81) ja alin vakaan tilan pitoisuus ($C_{\min,ss}$) 0,28 $\mu\text{g/ml}$ (0,12 - 0,51). Keskimääräinen 12 tunnin annosvälin AUC on 18,46 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (3,02 - 32,95). 50 mg ja 150 mg kapseleiden on osoitettu olevan biologiselta hyötyosuudeltaan samanlaisia. Oraaliiliuksen biologinen hyötyosuus vastaavilla annoksilla on pienempi kuin kapseleilla, AUC on noin 14 % pienempi ja C_{\max} noin 19 % alempi (ks. kohta 4.2).

Amprenaviirin AUC kasvoi 64 %, C_{\min} nousi 508 % ja C_{\max} laski 30 %, kun ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti amprenaviirin (600 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattuna arvoihin, joita saatiin amprenaviirilla annoksella 1200 mg kahdesti vuorokaudessa.

Vaikka amprenaviirin ottaminen ruoan kanssa pienentää AUC:tä 25 %, sillä ei ollut vaikutusta amprenaviiripitoisuuteen 12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta (C_{12}). Siten, vaikka ruualla on vaikutusta amprenaviirin imeytymisen määrään ja nopeuteen, sillä ei ole vaikutusta vakaan tilan alimpaan pitoisuuteen ($C_{\min,ss}$).

Jakautuminen: Jakautumistilavuus on noin 430 litraa (6 l/kg 70 kg painavalla henkilöllä) mikä viittaa suureen jakautumistilavuuteen ja amprenaviirin pääsyyn vapaasti systeemisen kierron ulkopuolisiin kudoksiin. Amprenaviiripitoisuus selkäydinnesteessä on alle 1 % pitoisuuksista plasmassa.

In vitro tutkimuksissa amprenaviirin sitoutuminen proteiiniin oli noin 90 %. Amprenaviiri sitoutuu ensisijassa alfa 1-happoglykoproteiiniin (AAG), mutta myös albumiiniin. AAG-pitoisuuksien on osoitettu laskevan antiretroviruslääkityksen aikana. Tämä muutos laskee vaikuttavan aineen kokonaispitoisuutta plasmassa, mutta sitoutumattoman amprenaviirin, joka on aktiivinen osa, määrä ei todennäköisesti muutu. Vaikka absoluuttiset vapaan vaikuttavan aineen pitoisuudet pysyvät vakaina, vapaan vaikuttavan aineen prosenttiosuudet vaihtelevat annosvälin aikana suoraan kokonaispitoisuuden vakaan tilan mukaan $C_{\max,ss}$ – $C_{\min,ss}$. Tämä johtaa vaikuttavan aineen kokonaisuuden näennäisen jakautumistilavuuden vaihteluun, mutta vapaan vaikuttavan aineen jakautuminen ei muutu.

Kliinisesti merkittäviä sitoutumispaikan syrjäyttämiseen liittyviä interaktioita ei yleensä havaita ensisijaisesti AAG:hen sitoutuvilla lääkkeillä. Tästä syystä lääkkeiden väliset interaktiot, jotka perustuisivat proteiinin sitoutumiskohdan syrjäyttämiseen, ovat amprenaviirilla hyvin epätodennäköisiä.

Metabolia: Amprenaviiri metaboloituu ensisijaisesti maksassa. Vain alle 3 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Ensisijainen metaboliareitti on sytokromi P450 CYP3A4-entsyymin kautta. Amprenaviiri on CYP3A4:n substraatti ja inhibiittori. Sen vuoksi lääkkeitä, jotka ovat CYP3A4:n indusioijia, estäjiä tai substraatteja, on käytettävä varoen yhdessä Agenerasen kanssa (ks. kohta 4.3, 4.4 ja 4.5.).

Eliminaatio: Amprenaviirin puoliintumisaika on 7,1 – 10,6 tuntia. Amprenaviirin puoliintumisaika plasmassa pitenee, kun Agenerase-kapselit annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa. Amprenaviiri ei kumuloidu merkittävästi, kun sitä otetaan toistuvasti 1200 mg kahdesti vuorokaudessa. Amprenaviiri eliminoituu ensisijaisesti maksametabolian kautta ja vain alle 3 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Otetusta amprenaviiriannoksesta noin 14 % on metaboliitteina ja muuttumattomana amprenaviirina virtsassa ja noin 75 % ulosteissa.

Erytisryhmit:

Lapset: Amprenaviirin farmakokinetiikka on lapsilla (4-vuotiailla tai sitä vanhemmilla) samanlainen kuin aikuisilla. Agenerase-kapseliannokset 20 mg/kg kahdesti vuorokaudessa ja 15 mg/kg kolmesti

vuorokaudessa saivat aikaan samanlaiset vuorokautiset altistukset plasmassa kuin aikuisilla 1200 mg kahdesti vuorokaudessa. Amprenaviirin hyötyosuus oraaliliuoksesta on 14 % alempi kuin kapseleista; sen vuoksi Agenerase kapseli- ja oraaliliuosannoksia ei voi vaihtaa toisiinsa milligramma per milligramma pohjalta.

Vanhukset: Amprenaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Munuaisten toimintahäiriö: Potilaita, joilla on munuaisten toimintahäiriö ei ole tutkittu erityisesti. Alle 3 % terapeuttisesta amprenaviiriannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Munuaisten toiminnanvajauksen vaikutus amprenaviirin eliminaatioon on vähäinen ja sen vuoksi aloitusannosta ei katsota tarpeelliseksi muuttaa. Myös ritonaviirin munuaispuhdistuma on olematonta; sen vuoksi munuaisten toiminnanvajauksen vaikutuksen amprenaviirin ja ritonaviirin eliminaatioon pitäisi olla vähäistä.

Maksan toimintahäiriö: Maksan kohtalainen tai vakava toimintahäiriö muuttaa amprenaviirin farmakokinetiikkaa merkittävästi. AUC kasvaa lähes kolminkertaiseksi potilailla, joilla on kohtalainen toimintahäiriö ja nelinkertaiseksi potilailla, joilla on vakava toimintahäiriö. Myös puhdistuma hidastuu vastaavasti. Sen vuoksi näillä potilailla annoksia on pienennettävä (ks. kohta 4.2). Näillä annostuksilla saavutetaan plasmassa amprenaviiripitoisuudet, jotka vastaavat terveiden henkilöiden pitoisuuksia annoksella 1200 mg kahdesti vuorokaudessa ilman samanaikaista ritonaviiria.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin hyvänlaatuisia heptosellulaarisia adenomia uroksilla, joilla altistukset olivat 2-kertaisia (hiiret) tai 3,8-kertaisia verrattuna ihmisen altistukseen annoksella 1200 mg amprenaviiria (ainoana lääkkeenä). Uroshiirillä havaittiin maksan solumuutoksia annoksilla jotka johtivat vähintään kaksinkertaiseen altistukseen verrattuna ihmisen terapeuttiseen altistukseen.

Maksasolukarsinoomaa esiintyi enemmän kaikissa amprenaviiria saaneissa uroshiiriryhmissä. Esiintyvyyden nousu ei kuitenkaan poikennut tilastollisesti merkitsevästi verrokkeina olleista uroshiiristä millään tutkimusmenetelmällä. Näissä tutkimuksissa havaittujen heptosellulaaristen adenomien ja karsinomien syntymekanismia ei ole tutkittu ja niiden merkityksestä ihmisen kannalta ei olla varmoja. Ihmisaltistuksesta oleva tieto, sekä kliinisistä tutkimuksista että kliinisestä käytöstä, ei juurikaan viittaa siihen, että näillä havainnoilla olisi kliinistä merkitystä.

Amprenaviiri ei ollut mutageeninen tai genotoksinen useissa *in vivo* ja *in vitro* genotoksisuusmäärityksissä, mm bakteerin käänteismutaatiotestissä (Ames Test), hiiren lymfoomakokeessa, rotan mikronukleuskokeessa tai ihmisen perifeerisillä lymfösyyteillä suoritetuissa kromosomipoikkeamakokeessa.

Aikuisilla eläimillä tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa kliinisesti merkittävät löydökset keskittyivät maksaan ja mahasuolikanavan häiriöihin. Maksatoksisuus näkyi kohonneina maksaentsyymiarvoina, maksan painon nousuna ja mikroskooppilöydöksinä, mm maksasolujen nekroosina. Maksatoksisuutta voidaan estää seurannalla ja se voidaan kliinisessä käytössä havaita mittamaalla ASAT, ALAT ja AFOS -arvoja. Merkittävää maksatoksisuutta ei ole havaittu kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneilla potilailla, ei Agenerase-hoidon aikana eikä hoidon lopettamisen jälkeen.

Amprenaviirilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen. Paikallista toksisuutta tai herkistämispotentiaalia ei havaittu eläinkokeissa, mutta kanin silmää amprenaviirin havaittiin ärsyttävän lievästi.

Nuorilla eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa, joissa eläimet saivat lääkettä neljän päivän iästä lähtien, kuolleisuus oli suurta sekä kontrollieläimillä että amprenaviiria saaneilla. Nämä tulokset viittaavat siihen, että nuorilla eläimillä metaboliset reitit eivät ole täysin kehittyneet ja siten ne eivät voineet erittää amprenaviiria tai joitakin lääkkeen muita tärkeitä aineosia (esim. propyleeniglykolia, PEG400:aa). PEG400:aan liittyvää anafylaktista reaktiota ei voida poissulkea. Kliinisissä tutkimuksissa amprenaviirin turvallisuutta ja tehoa alle neljän vuoden ikäisillä lapsilla ei ole vielä selvitetty.

Kantavilla hiirillä, kaneilla ja rotilla ei havaittu merkittäviä vaikutuksia alkion/sikiön kehitykseen. Kuitenkin systeemisillä altistuksilla (mitattuna pitoisuuksina plasmassa), jotka olivat merkittävästi alhaisempia (kanit) tai ei merkittävästi korkeampia (rotta), kuin oletettu ihmisen altistus käytettäessä hoidollisia annoksia, havaittiin monia pienempiä muutoksia, mm. kateenkorvan säilymistä ja vähäisiä muutoksia luustossa, jotka osoittivat kehityksen viivästymistä. Kaneilla havaittiin annosriippuvainen istukan painon nousu, mikä saattaa merkitä vaikutuksia istukan toimivuuteen. Sen vuoksi suositellaan, että hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka saavat Agenerasea, käyttäisivät tehokkaita raskaudenehkäisy menetelmiä (esim. kondomi).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Gelatiinikapselit ovat pitkänomaisia ja läpinäkymättömiä. Väriltään ne ovat luonnon- tai kermanvalkoisia. Kapseleissa on painatus GX CC2.

Kapselin hylsy:

gelatiini,
glyseroli,
d-sorbitoli (E420),
sorbitaaniliuos,
titaanidioksidi,
punainen painoväri.

Kapselin sisus:

d-Alpha-tokoferolipolyetyleeniglykoli-1000-sukkinaatti (TPGS),
makrogoli 400,
propyleeniglykoli.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yksi tai kaksi valkoista HDPE-pulloa, jossa kummassakin on 240 kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue

Greenford
Middlesex UB6
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUSIMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20.10.2000
Myyntilupa uudisettu viimeksi: 17.11.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Agenerase oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Agenerase oraaliliuos sisältää 15 mg/ml amprenaviiria.

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Oraaliliuos on kirkasta, väriltään vaaleankeltaisesta keltaiseen. Se on greipin, purukumin ja piparmintun makuista.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Agenerase-oraaliliuos, yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa on indikoitu HIV-1-infektion hoitoon aikuisilla ja yli 4-vuotiailla lapsilla, jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittorilääkitystä. Amprenaviirin valinnan tulee perustua potilaan virusresistenssitestauksen tuloksiin sekä hänen aikaisemmin saamaansa antiretroviruslääkitykseen (ks. kohta 5.1).

Ritonaviirilla tehostetun Agenerase-oraaliliuoksen hyötyä ei ole osoitettu potilailla, jotka eivät ole saaneet proteaasi-inhibiittoreita aikaisemmin eikä proteaasi-inhibiittoreita saaneilla potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Potilaille on korostettava, että on tärkeää ottaa kaikki hoitoyhdistelmään kuuluvat lääkkeet ohjeen mukaan.

Agenerase-oraaliliuos annostellaan suun kautta ja se voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Agenerasea on saatavana myös kapseleina. Amprenaviiri imeytyy 14 % huonommin oraaliliuoksesta kuin kapseleista; sen vuoksi Agenerase-kapseleita ja Agenerase-oraaliliuosta ei voida vaihtaa toisiinsa milligrammaperusteisesti (ks. kohta 5.2).

Potilaiden tulisi lopettaa Agenerase-oraaliliuoksen käyttö heti, kun he pystyvät nielemään kapseleita (ks. kohta 4.4).

Vähintään 4-vuotiaat lapset ja potilaat, jotka eivät pysty nielemään Agenerase-kapseleita: Suositeltu Agenerase-oraaliliuosannos on 17 mg (1,1 ml)/kg kolmesti vuorokaudessa, yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa, kuitenkin korkeintaan 2800 mg vuorokaudessa (ks. kohta 5.1).

Amprenaviirin ja pienten ritonaviiri- tai muiden proteaasi-inhibiittoriannosten välisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu lapsilla. Lisäksi, koska Agenerase-oraaliliuoksen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhteiskäytöstä ei voida antaa annossuosituksia, tämän yhdistelmän käyttöä tulee välttää näillä potilasryhmillä

Alle 4-vuotiaat lapset: Agenerase oraaliliuos on kontraindisoitu alle 4-vuotiaille lapsille. (ks. kohdat 4.3 ja 5.3)

Vanhukset: Amprenaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. (ks. kohta 5.2)

Munuaisten toiminnan häiriöt: vaikka amprenaviiriannosta ei katsota tarpeelliseksi muuttaa, Agenerase oraaliliuos on kontraindisoitu potilaille, joilla on vakava munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.3).

Maksan toiminnan häiriöt: Agenerase-oraaliliuos on kontraindisoitu potilaille, joilla on lievä tai vakava maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.3) (ks. Agenerase kapselien valmisteyhteenveto)

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Sisältämänsä suuren propyleeniglykolimäärän aiheuttaman toksisuusrisikin vuoksi Agenerase-oraaliliuos on kontraindisoitua vastasyntyneille ja alle 4-vuotiaille lapsille, raskaana oleville naisille, potilaille, joilla on maksan toimintahäiriö tai vajaatoiminta tai vakava munuaisten toimintahäiriö ja potilaille, jotka saavat disulfiraamia tai muuta alkoholin metaboliaa heikentävää lääkettä (esim. metronidatsoli) ja valmisteita, jotka sisältävät alkoholia (esim. ritonaviiri oraaliliuos) tai propyleeniglykolia. (ks. kohta 4.4, 5.1).

Agenerasea ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden terapeuttinen ikkuna on kapea ja jotka ovat sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) substraatteja. Lääkkeiden samanaikainen ottaminen voi johtaa niiden metabolian kompetitiiviseen estymiseen ja mahdollistaa vakavia ja/tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia, kuten rytmihäiriöitä (esim. amiodaroni, bepridiili, kmidiini, terfenadiini, astemitsoli, sisapridi, pimotsidi), hengityksen lamaanumista ja/tai sedaation pidentymistä (esim. suun kautta annettava triatsolaami ja midatsolaami (parenteraalisen midatsolaamin käyttöön liittyvä varoitus, ks. kohta 4.5)) tai perifeeristä vasospasmia tai iskemiaa ja muiden kudosten iskemiaa, mukaan lukien serebraalinen ja myokardiaalinen iskemia (esim. ergotjohdannaiset).

Rifampisiin käyttö yhdessä Agenerasen ja pienen ritonaviiriannoksen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää amprenaviirihoitoa aikana, koska amprenaviirin pitoisuudet plasmassa voivat laskea ja kliininen teho voi heikentyä (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaille on syytä kertoa, että Agenerase tai mikään muukaan nykyinen antiretroviraalinen lääkitys ei paranna HIV-infektiota ja että he voivat edelleen saada opportunistisia infektioita ja muita HIV:n komplikaatioita. Nykyisen antiretrovirushoitoa, Agenerase mukaan luettuna, ei ole osoitettu estävän HI-viruksen tartuntaa seksuaalisen kanssakäymisen tai veren välityksellä. Asianmukaisista varotoimista tulisi huolehtia jatkuvasti.

Olemassa olevan farmakodynaamisen tiedon perusteella amprenaviiria on käytettävä yhdessä vähintään kahden muun antiretroviruslääkkeen kanssa. Kun amprenaviiria annetaan monoterapiana, kehittyy nopeasti resistenttejä viruksia (ks. kohta 5.1).

Maksan toimintahäiriö: amprenaviiri ja tuotteen sisältämä propyleeniglykoli metaboloituvat pääosin maksan kautta. Agenerase oraaliliuos on kontraindisoitu potilaille, joiden maksan toiminta on lievästi tai vakavasti heikentynyt (ks. kohta 4.3).

Potilaita, jotka saavat Agenerase-oraaliliuosta, erityisesti niitä, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai joiden kyky metaboloida propyleeniglykolia on heikentynyt (esim. aasialaista syntyperää olevat potilaat), on seurattava sellaisten mahdollisten haittavaikutusten havaitsemiseksi, jotka saattavat liittyä korkeaan propyleeniglykolipitoisuuteen (550 mg/ml). Näitä ovat esim. kouristukset, stupor, takykardia,

hypermolarisuus, maitohappoasidoosi, munuaistoksisuus, hemolyysi. Potilaat, joiden munuaisten toiminta on vakavasti heikentynyt tai maksan toiminta on lievästi tai vakavasti heikentynyt, ks. kohta 4.3. Agenerase-oraaliliuoksen antaminen yhdessä disulfiraamin tai muiden sellaisten valmisteiden kanssa, jotka vähentävät alkoholin metaboliaa (esim. mitronidatsoli), tai valmisteiden kanssa, jotka sisältävät alkoholia (esim. ritonaviiri-oraaliliuos) tai propyleeniglykolia on kontraindisoitua (ks. kohdat 4.3, ja 4.5).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Agenerasen ja ritonaviirin yhdistelmän ja flutikasonin tai muiden CYP3A4:n metaboloimien glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta mahdollisesti koitua hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten (mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminta) vaara (ks. kohta 4.5).

HMG-CoA reduktaasin estäjien lovastatiinin ja simvastatiinin metabolia on voimakkaasti riippuvaista CYP3A4-entsyymistä. Siten Agenerasen käyttöä samanaikaisesti simvastatiinin tai lovastatiinin kanssa ei suositella, koska se lisää myopatian (myös rbdomyolyyysin) vaaraa. Varovaisuutta on noudatettava myös, jos Agenerasea käytetään samanaikaisesti atorvastatiinin kanssa, joka vähäisemmässä määrin metaboloituu CYP3A4:n välityksellä. Tällaisessa tilanteessa on harkittava atorvastatiinin annoksen pienentämistä. Jos HMG-CoA-reduktaasinestäjähoito on indisoitua, suositellaan, että käytetään joko pravastatiinia tai fluvastatiinia (ks. kohta 4.5).

Joillekin lääkeaineille, joilla saattaa olla vakavia tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia, kuten karbamatsepiini, fenobarbitoli, fenytoiini, trisykliset antidepressiivit, kinidiini ja varfariini (tarkkailtava INR:ää) on olemassa pitoisuudenmäärittämismenetelmiä, joiden avulla yhteiskäyttöön mahdollisesti liittyvät ongelmat pitäisi voida minimoida.

Agenerasea ei suositella käytettäväksi yhdessä halofantriinin tai lidokaiinin (systeemisen) kanssa (ks. kohta 4.5).

Kouristuksia ehkäiseviä lääkkeitä (karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini) tulee käyttää varoen. Agenerasen teho voi laskea, koska näitä lääkkeitä saavilla amprenaviiripitoisuudet plasmassa ovat alempia (ks. kohta 4.5).

Suosittellaan, että immunosuppressiivisten lääkkeiden (siklosporiini, takrolimuusi, rapamysiini) pitoisuuksia seurataan, kun niitä annetaan samanaikaisesti Agenerasen kanssa (ks. kohta 4.5).

On noudatettava varovaisuutta, kun Agenerasea annetaan samanaikaisesti PDE5-inhibiittorien kanssa (esim. sildenafili ja vardenafiili) (ks. kohta 4.5).

On noudatettava varovaisuutta, kun Agenerasea annetaan samanaikaisesti delaviridiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Rifabutiiniamosta suositellaan pienennettäväksi vähintään 50 %, kun sitä käytetään yhdessä Agenerasen kanssa (ks. kohta 4.5).

Koska amprenaviirilla voi olla metabolisia interaktioita hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa, niiden teho voi muuttua. Puutteellisten tietojen vuoksi yhteisvaikutusten luonnetta ei voida ennakoida. Sen vuoksi suositellaan, että hedelmällisessä iässä olevat naiset käyttävät muita luotettavia ehkäisy menetelmiä (ks. kohta 4.5).

Amprenaviirin antaminen samanaikaisesti metadonin kanssa saa aikaan metadonipitoisuuksien laskemisen. Sen vuoksi, jos metadonia ja amprenaviiria annetaan samanaikaisesti, potilaita on tarkkailtava opiaattivieroitusoireiden havaitsemiseksi, erityisesti, jos potilas saa myös pieniä annoksia ritonaviiria. Toistaiseksi ei voida antaa suosituksia siitä miten amprenaviiriannosta on muutettava silloin, kun sitä käytetään yhdessä metadonin kanssa.

Koska Agenerase-oraaliliuos sisältää E-vitamiinia (46IU / ml), suositellaan, että potilaat eivät ota E-vitamiinivalmisteita.

Agenerase-oraaliliuos sisältää 1 mg kaliumia millilitrassa. Tämä tulee ottaa huomioon, kun lääkettä määrätään potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt tai potilaille, jotka noudattavat ruokavaliota, jossa on vähän kaliumia.

Agenerase-oraaliliuos sisältää myös 4 mg natriumia millilitrassa. Tätä tulee ottaa huomioon, kun lääkettä määrätään potilaille, jotka noudattavat ruokavaliota, jossa on vähän natriumia.

Ihottuma/ihereaktiot

Useimmat potilaat, jotka saavat lievää tai kohtalaista ihottumaa, voivat jatkaa Agenerase-hoitoa. Sopivat antihistamiinit (esim. setiritsiini dihydrokloridi) voivat vähentää kutinaa ja nopeuttaa ihottuman paranemista. Agenerasen ottaminen on lopetettava pysyvästi, jos ihottumaan liittyy systeemisiä tai allergisia oireita tai limakalvo-oireita (ks. kohta 4.8).

Hyperglykemia

Antiretroviraalista proteaasi-inhibiittorihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu uusia tapauksia diabetes mellitusta, hyperglykemiaa tai jo olemassa olevan diabetes mellituksen pahenemista. Joillakin potilailla hyperglykemia oli vakavaa ja joissakin tapauksissa siihen liittyi myös ketoasidoosi. Monilla potilaista oli arviointia vaikeuttavia sairauksia, joiden hoitoon käytettiin lääkkeitä, jotka saattavat aiheuttaa diabetes mellituksen tai hyperglykemian kehittymistä. Veren glukoosiarvot on syytä mitata ennen Agenerase-hoidon aloittamista sekä säännöllisin välein hoidon aikana.

Lipodystrofia

Eri antiretroviruslääkkeitä samanaikaisesti saaneilla HIV-potilailla on esiintynyt kehon rasvakudosten uudelleenjakautumista (lipodystrofiaa). Toistaiseksi ei tiedetä, mitä pitkäaikaisvaikutuksia tällä on. Ilmiön syntymekanismia ei tunneta täysin. On arveltu, että viskeraalinen lipomatoosi liittyy proteaasi-inhibiittoreihin sekä vastaavasti lipoatrofia nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymistäisiin. Suurempi lipodystrofian riski on liittynyt toisaalta tiettyihin potilaan ominaisuuksiin, esim. korkeampaan ikään ja toisaalta lääkitykseen liittyviin asioihin, kuten antiretrovirushoidon pitkään kestoon sekä siihen liittyviin metabolisiin häiriöihin. Potilaan kliiniseen tutkimukseen tulee kuulua rasvakudoksen uudelleenjakautumiseen viittaavien merkkien arviointi.

Lipidiarvojen nousut

Amprenaviirihoito on nostanut triglyseridi- ja kolesteroliarvoja. Triglyseridi- ja kolesteroliarvot on syytä mitata ennen Agenerase-hoidon aloittamista sekä säännöllisin välein hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä tulee hoitaa tavallisen kliinisen käytännön mukaisesti.

Hemofiliapotilaat

Tyyppin A ja B hemofiliapotilailla on raportoitu lisääntyneitä verenvuotoja, myös spontaaneja mustelmia ja verenkertymiä nivelissä, kun he ovat saaneet proteaasi-inhibiittorihoitoa. Joillekin potilaille on annettu ylimääräistä faktori VIII:aa. Yli puolella raportoiduista tapauksista proteaasi-inhibiittorihoitoa jatkettiin tai se aloitettiin uudestaan, jos se oli keskeytetty. Syy-yhteyden oletetaan olevan olemassa, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Hemofiliapotilaille on sen vuoksi syytä kertoa lisääntyneestä verenvuotomahdollisuudesta.

Immuunireaktivaatio –oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja Pneumocystis carinii aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Osteonekroosi: osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Amprenaviiri metaboloituu ensisijaisesti maksassa CYP3A4:n vaikutuksesta. Sen vuoksi lääkkeet, jotka myös metaboloituvat tätä kautta tai jotka muuttavat CYP3A4:n aktiivisuutta, voivat muuttaa amprenaviirin farmakokinetiikkaa. Samoin amprenaviiri saattaa muuttaa muiden sellaisten lääkkeiden farmakokinetiikkaa, jotka metaboloituvat tätä kautta.

Vasta-aiheet yhteiskäytöt (ks. kohta 4.3)

CYP3A4 substraatit, joilla on kapea terapeutinen indeksi
Agenerasea ei saa antaa samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeutinen ikkuna ja joissa on vaikuttavia aineita, jotka ovat sytokromi P450 3A4 (CYP3A4):n substraatteja. Yhteiskäyttö voi johtaa näiden aineiden metabolian kompetitiiviseen estymiseen, ja siten nostaa niiden pitoisuuksia plasmassa ja johtaa vakaviin ja/tai hengenvaarallisiin haittavaikutuksiin kuten sydämen rytmihäiriöihin (esim. amiodaroni, astemitsoli, bepridiili, sisapridi, pimotsidi, kinidiini, terfenadiini) tai perifeeriseen vasospasmiin tai iskemiaan (esim. ergotamiini, dihydroergotamiini).

Rifampisiini

Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n indusoija ja sen on osoitettu pienentävän amprenaviirin AUC:tä 82 %:lla. Tämä voi johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja resistenssin kehittymiseen. Kun altistuksen pienentämistä yritettiin kompensoida lisäämällä muiden ritonaviirin kanssa käytettyjen proteaasi-inhibiittoreiden annoksia, maksareaktiot olivat yleisiä. Rifampisiini käyttöyhdessä Agenerasen ja pienen ritonaviiriannoksen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Mäkikuisma (Hypericum perforatum)

Amprenaviirin pitoisuudet seerumissa voivat laskea, jos samanaikaisesti käytetään mäkikuismarohdosvalmistetta (Hypericum perforatum). Tämä johtuu siitä, että mäkikuisma indusoi lääkettä metaboloivia entsyymejä. Tämän vuoksi mäkikuisma sisältäviä rohdosvalmisteita ei pidä käyttää yhdessä Agenerasen kanssa. Jos potilas käyttää jo mäkikuismaa, on tarkistettava amprenaviiri- ja jos mahdollista viruspitoisuudet ja lopetettava mäkikuisman käyttö. Amprenaviiripitoisuudet voivat nousta, kun mäkikuisma lopetetaan. Amprenaviiriannosta voi olla tarpeen tarkistaa. Indusoivat vaikutukset voivat säilyä 2 viikkoa mäkikuismahoidon lopettamisen jälkeen.

- Muut yhdistelmät

On huomioitava, että alla olevat tiedot yhteisvaikutuksista on saatu aikuispotilaista.

Antiretroviraaliset lääkeaineet

- **Proteaasi-inhibiittorit**

Indinaviiri: Kun indinaviiria annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa, sen AUC pieneni 38 %, C_{\min} laski 27 % ja C_{\max} 22 %. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Amprenaviirin AUC puolestaan kasvoi 33 %, C_{\min} nousi 25 % ja C_{\max} 18 %. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun indinaviiria annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa.

Sakvinaaviiri: Kun sakvinaaviiria annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa, sen AUC pieneni 19 %, C_{\min} laski 48 % ja C_{\max} nousi 21 %. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tiedetä. Amprenaviirin AUC pieneni 32 %, C_{\min} laski 14% ja C_{\max} 37 %. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun sakvinaaviiria annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa.

Nelfinaviiri: Kun nelfinaviiria annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa sen AUC kasvoi 15 %, C_{\min} nousi 14 % ja C_{\max} 12 %. Amprenaviirin C_{\max} laski 14 %, kun taas AUC kasvoi 9 % ja C_{\min} nousi 189 %. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun nelfinaviiria annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa (ks. alla myös efavirentsi).

Ritonaviiri: amprenaviirin AUC kasvoi 64 %, C_{\min} nousi 508 % ja C_{\max} laski 30 %, kun ritonaviiria (100 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti amprenaviirikapseleiden (600 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa verrattuna arvoihin, jotka saavutettiin amprenaviirikapseliannostuksella 1200 mg kahdesti vuorokaudessa. Kliinisissä tutkimuksissa on käytetty annoksia 600 mg amprenaviiria kahdesti vuorokaudessa + 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa; tutkimukset ovat vahvistaneet tämän yhdistelmän turvallisuuden ja tehokkuuden.

Agenerase-oraaliliuosta ja ritonaviirioraaliliuosta ei pidä käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.3).

Toistaiseksi ei ole selvitetty, mitkä ovat turvallisuuden ja tehon kannalta sopivimmat annokset lääkeyhdistelmään lopinaviiri / ritonaviiri / amprenaviiri.

Lopinaviiri/ritonaviiri (Kaletra): avoimessa, ei-paastonneilla henkilöillä suoritetussa farmakokinetiikkatutkimuksessa lopinaviirin AUC pieneni 38 %, C_{\max} laski 28 % ja C_{\min} 52 %, kun amprenaviiria (750 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin yhdistelmänä Kaletran kanssa (400 mg lopinaviiria + 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa). Samassa tutkimuksessa amprenaviirin AUC kasvoi 72 %, C_{\max} nousi 12 % ja C_{\min} 483 % verrattuna arvoihin, joita saadaan tavanomaisilla amprenaviiriannoksilla (1200 mg kahdesti vuorokaudessa).

Yhdistelmällä amprenaviiri (600 mg kahdesti vuorokaudessa) ja Kaletra (400 mg lopinaviiria + 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa) saavutetut amprenaviirin C_{\min} -arvot plasmassa ovat noin 40 – 50 % alemmat kuin jos amprenaviiria (600 mg kahdesti vuorokaudessa) annetaan yhdessä ritonaviirin kanssa (100 mg kahdesti vuorokaudessa).

Jos amprenaviiri + Kaletra lääkeyhdistelmään lisätään lisää ritonaviiria, lopinaviirin C_{\min} -arvot nousevat, mutta amprenaviirin C_{\min} -arvot eivät.

Amprenaviirin ja lopinaviiri+ritonaviirin yhteiskäytöstä ei voida antaa annossuosituksia, mutta suositellaan, että potilaita seurataan tarkasti, koska tämän yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei tunneta.

- **Nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymistäjät**

Tsidovudiini: Kun tsidovudiinia annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa, sen AUC kasvoi 31 % ja C_{\max} nousi 40 %. Amprenaviirin AUC ja C_{\max} olivat muuttumattomia. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun tsidovudiinia annetaan yhdessä amprenaviirin kanssa.

Lamivudiini: Kun lamivudiinia annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa, kummankin AUC ja C_{max} pysyivät muuttumattomina. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun lamivudiinia annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa.

Abakaviiri: Kun abakaviiria annettiin samanaikaisesti amprenaviirin kanssa, sen AUC, C_{min} ja C_{max} pysyivät muuttumattomina. Amprenaviirin AUC kasvoi 29 % , C_{min} nousi 27 % ja C_{max} nousi 47 %. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun abakaviiria annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa.

Didanosiiini: Amprenaviirin ja didanosiiinin yhteiskäytöstä ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia. Koska didanosiiinivalmisteseen liittyy antasidikomponentti, suositellaan, että didanosiiinin ja Agenerasen antamisen välillä olisi vähintään yksi tunti (ks. Antasidit).

- **Ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät**

Efavirentsi: Efavirentsin on havaittu pienentävän amprenaviirin AUC:tä noin 40 % ja samaten laskevan C_{max} ja $C_{min,ss}$ -arvoja noin 40 %. Kun amprenaviiriin yhdistetään ritonaviiri, efavirentsin vaikutus korvautuu ritonaviiriin farmakokineettisellä tehostusvaikutuksella. Sen vuoksi, jos efavirentsiä annetaan yhdistelmänä amprenaviirin (600 mg kahdesti vuorokaudessa) ja ritonaviiriin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa, annoksia ei tarvitse muuttaa. Lisäksi, jos efavirentsiä annetaan yhdistelmänä amprenaviiriin ja nelfinaviiriin kanssa, minkään lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa.

Efavirentsin käyttöä yhdessä amprenaviiriin ja sakvinaaviiriin kanssa ei suositella, koska tämä alentaisi altistusta kummallekin proteaasi-inhibiittorille.

Amprenaviiriin käytöstä yhdessä jonkin toisen proteaasi-inhibiittorin ja efavirentsin kanssa lapsilla ei voida antaa annossuosituksia. Tällaisia yhdistelmiä on vältettävä potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö.

Nevirapiini: Nevirapiinin vaikutus muihin proteaasi-inhibiittoreihin ja olemassa oleva rajallinen kokemus viittaavat siihen, että nevirapiini saattaa alentaa seerumin amprenaviiripitoisuuksia.

Delaviridiini: Delaviridiinin AUC pieneni 61 %, C_{max} aleni 47 % ja C_{min} laski 88 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti amprenaviiriin kanssa. Amprenaviiriin AUC puolestaan kasvoi 130 %, C_{max} nousi 40 % ja C_{min} nousi 125%. Amprenaviiriin ja delaviridiinin yhteiskäytölle ei siten voida antaa annossuosituksia. Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, on noudatettava varovaisuutta, koska delaviridiinin teho voi heikentyä pitoisuuksien plasmassa laskiessa, mahdollisesti alle terapeuttisten tasojen.

Antibiootit/sienilääkkeet:

Rifabutiini: Amprenaviiriin antaminen samanaikaisesti rifabutiinin kanssa lisää rifabutiinin AUC:tä 193 %:lla ja lisää rifabutiiniin liittyviä häirtävaikutuksia. Plasman rifabutiinipitoisuuksien nousu johtuu todennäköisesti siitä, että amprenaviiri estää rifabutiinin CYP3A4 välitteistä metaboliaa. Kun on kliinisesti tarpeellista antaa rifabutiinia samanaikaisesti Agenerasen kanssa, rifabutiiniannosta suositellaan pienennettävän vähintään puolella suositellusta annoksesta vaikka tästä ei olekaan kliinistä tietoa.

Klaritromysiini: Klaritromysiinin AUC ja C_{min} pysyivät muuttumattomina ja C_{max} laski 10 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti amprenaviiriin kanssa. Amprenaviiriin AUC puolestaan kasvoi 18 %, C_{min} nousi 39 %, ja C_{max} 15 %. Kummankaan lääkkeen annosta ei tarvitse muuttaa, kun klaritromysiiniä annetaan samanaikaisesti amprenaviiriin kanssa.

Erytromysiini: Agenerasen käytöstä yhdessä erytromysiinin kanssa ei ole farmakokineettisiä tutkimuksia, mutta molempien lääkkeiden pitoisuudet plasmassa saattavat nousta, jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti.

Ketokonatsoli / itrakonatsoli: Kun ketokonatsolia annettiin samanaikaisesti amprenaviiriin kanssa, sen AUC kasvoi 44 % ja C_{max} nousi 19 %. Amprenaviiriin AUC kasvoi 31 % ja C_{max} laski 16 %.

Itrakonatsolipitoisuuksien oletetaan nousevan samalla tavalla kuin ketokonatsolin. Jos ketokonatsolia tai itrakonatsolia annetaan samanaikaisesti amprenaviiriin kanssa minkään näistä lääkkeitä annoksia ei tarvitse muuttaa.

Metronidatsoli: Agenerase-oraaliliuos on kontraindisoitu potilaille, jotka saavat metronidatsolia (ks. kohta 4.3).

Muut mahdolliset yhteisvaikutukset:

Muilla alla luetelluilla lääkkeillä, joista osa on CYP3A4:n substraatteja, inhibiittoreita tai indusioijia, voi olla yhteisvaikutuksia Agenerasen kanssa. Näiden mahdollisten yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ei tiedetä eikä sitä ole tutkittu. Potilaita on sen vuoksi syytä seurata toksisten oireiden havaitsemiseksi, kun näitä lääkkeitä käytetään yhdessä Agenerasen kanssa.

Alkoholi ja alkoholimetabolian estäjät: Agenerase-oraaliliuos sisältää propyleeniglykolia (550 mg/ml), joka metaboloituu pääasiassa alkoholidihydrogenaasin kautta. Sen vuoksi disulfiraamin tai muiden sellaisten valmisteiden, jotka vähentävät alkoholin metaboliaa (esim. metronidatsoli) tai valmisteiden, jotka sisältävät alkoholia (esim. ritonaviiri-oraaliliuos) tai propyleeniglykolia, antaminen samanaikaisesti Agenerase-oraaliliuoksen kanssa on kontraindisoitua (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Antasidit: Muista proteaasi-inhibiittoreista saadun tiedon perusteella suositellaan, että antasidit ei oteta samaan aikaan Agenerasen kanssa, koska se voisi heikentää imeytymistä. Suositellaan, että Agenerase- ja antasidiannosten välissä olisi ainakin tunti aikaa.

Antikonvulsivit: entsyymejä indusoivien antikonvulsivien (fenytoiini, fenobarbitali, karbamatsipiini) samanaikainen käyttö amprenaviirin kanssa voi johtaa plasman amprenaviiripitoisuuksien laskuun. Näitä yhdistelmiä tulee käyttää varoen ja suositellaan, että pitoisuuksien pysymistä terapeutisella tasolla seurataan (ks. kohta 4.4).

Kalsiumkanavan salpaajat: Amprenaviiri saattaa nostaa kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, diltiatseemin, feodipiinin, isradipiinin, nikardipiinin, nifedipiinin, nimodipiinin pitoisuuksia seerumissa, mikä saattaisi lisätä niiden tehoa tai toksisuutta.

Erektiohäiriölääkkeet: Muista proteaasi-inhibiittoreista saadun tiedon perusteella on syytä noudattaa varovaisuutta määrättäessä PDE5-inhibiittoreita (esim. sildenafili ja vardenafilia) potilaille, jotka saavat Agenerasea. Agenerasen samanaikainen käyttö saattaa nostaa PDE5-inhibiittorien pitoisuuksia plasmassa merkittävästi ja tämä voi johtaa näihin liittyviin haittavaikutuksiin, mm. hypotensioon, näköhäiriöihin ja priapismiin (ks. kohta 4.4).

Flutikasonipropionaatti (yhteisvaikutus ritonaviirin kanssa): kliinisessä tutkimuksessa, jossa annettiin 100 mg:n ritonaviirikapseleita kahdesti vuorokaudessa samanaikaisesti nenän kautta annostellun 50 µg:n flutikasonipropionaattiannosten kanssa (neljästi vuorokaudessa) seitsemän päivän ajan terveille vapaaehtoisille, flutikasonipropionaatin pitoisuudet plasmassa nousivat merkittävästi, kun taas kortisolitasot alenivat noin 86 %:lla (90 %:n luottamusväli 82 – 89 %). Vaikutusten voidaan olettaa olevan suurempia, kun flutikasonipropionaatti annostellaan hengityksen kautta. Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia, mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaiskuoren vajaatoiminta, on raportoitu potilailla, jotka saavat ritonaviiria samanaikaisesti hengitetyn tai nenän kautta annostellun flutikasonipropionaatin kanssa. Tämä on mahdollista myös muiden P450 3A -reittiä metaboloituvien kortikosteroidien, esim. budenosidin, käytön yhteydessä. Tästä johtuen Agenerasen ja ritonaviirin yhdistelmän ja näiden glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta odotettava hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten vaara (ks. kohta 4.4). On harkittava glukokortikoidiannoksen pienentämistä ja potilaan tarkkaa seuranta paikallisten ja systeemisten vaikutusten havaitsemiseksi tai vaihdettava glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoni). Lisäksi, kun glukokortikoidi päätetään lopettaa, annosta voi olla tarpeen alentaa vähitellen pitemmän ajan kuluessa. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutuksia ritonaviirin pitoisuuksiin plasmassa ei vielä tunneta.

HMG-CoA-reduktaasineistäjät: HMG-CoA-reduktaasineistäjien, joiden metabolia riippuu voimakkaasti CYP3A4:stä, esim. lovastatiinin ja simvastatiinin, pitoisuuksien plasmassa oletetaan kohoavan

huomattavasti, jos niitä käytetään yhdessä Agenerasen kanssa. Koska kohonneet HMG-CoA-reduktaasinestäjäpitoisuudet voivat aiheuttaa myopatiaa, myös rabdomyolyyasia, näiden lääkkeiden samanaikaista antamista Agenerasen kanssa ei suositella. Atorvastatiinin metabolia on vähemmän riippuvaista CYP3A4:stä. Kun sitä käytetään yhdessä Agenerasen kanssa, on käytettävä alhaisinta mahdollista atorvastatiiniannosta. Pravastatiinin ja fluvastatiinin metabolia ei ole CYP3A4-riippuvaista eikä yhteisvaikutuksia proteaasi-inhibiittoreiden kanssa odoteta esiintyvän. Jos HMG-CoA-reduktaasinestäjähoito on indisoitua, suositellaan, että käytetään pravastatiinia tai fluvastatiinia.

Immunosuppressiiviset lääkkeaineet: suositellaan, että immunosuppressiivien pitoisuuksia seurataan tiheästi, kunnes pitoisuudet ovat vakiintuneet, koska siklosporiinin, rapamysiinin ja takrolimuusin pitoisuudet plasmassa voivat nousta, kun niitä annetaan samanaikaisesti amprenaviirin kanssa (ks. kohta 4.4).

Midatsolaami: midatsolaami metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä. Yhteiskäyttö Agenerasen (ritonaviirin kanssa tai ilman) kanssa voi nostaa tämän bentsodiatsepiinin pitoisuuksia huomattavasti. Agenerasen käyttöä samanaikaisesti bentsodiatsepiinien kanssa ei ole tutkittu yhteisvaikutustutkimuksella. Muista CYP3A4-estäjistä saadun tiedon perusteella midatsolaamin pitoisuuksien plasmassa oletetaan olevan huomattavasti korkeampia, kun midatsolaami annostellaan suun kautta. Sen vuoksi Agenerasea ei pidä antaa samanaikaisesti suun kautta annostellun midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3). Jos Agenerasea käytetään samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa, tulee noudattaa varovaisuutta. Tiedot parenteraalisen midatsolaamin käytöstä yhdessä muiden proteaasi-inhibiittorien kanssa viittaavat siihen, että midatsolaamin pitoisuudet plasmassa voivat nousta 3 – 4 –kertaisiksi. Jos Agenerasea, ritonaviirin kanssa tai ilman, annetaan samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa, tämä tulisi tehdä tehostetun valvonnan yksikössä tai vastaavissa olosuhteissa, joissa potilasta voidaan pitää tarkassa kliinisessä seurannassa ja jossa on valmius hoitoon hengityksen lamaantumisen ja/tai sedaation pidentymisen varalta. Midatsolaamin annoksen muuttamista on harkittava, varsinkin jos annetaan enemmän kuin yksi annos midatsolaamia.

Metadoni ja opiaattijohdannaiset: metadonin käyttö yhdessä amprenaviirin kanssa sai aikaan metadonin aktiivin enantiomeerin (R-enantiomeeri) C_{max} :in laskemisen 25 %:lla ja AUC:n pienenemisen 13 %:lla, kun taas metadonin inaktiivin enantiomeerin (S-enantiomeeri) C_{max} laski 48 %, AUC pieneni 40 % ja C_{min} laski 23 %. Jos metadonia ja amprenaviiria annetaan samanaikaisesti, potilaita on tarkkailtava opiaattivieroitusoireiden havaitsemiseksi, erityisesti, jos potilas saa myös pieniä annoksia ritonaviiria.

Kun vertailukohteena käytettiin historiallista vertailuryhmää (ei samankaltaistettu), metadonin ja amprenaviirin samanaikainen käyttö sai aikaan amprenaviirin AUC:n pienenemisen 30 %:lla, C_{max} :in laskemisen 27 %:lla ja C_{min} :in laskemisen 25 %:lla. Amprenaviiriannoksen muuttamisesta silloin, kun sitä annetaan samanaikaisesti metadonin kanssa, ei voida toistaiseksi antaa suosituksia historiallisen vertailuaineiston väistämättömän epäluotettavuuden vuoksi.

Oraaliset antikoagulantit: INR:ää (International Normalised ratio) suositellaan seurattavaksi tavallista useammin, jos Agenerasea annetaan yhdessä varfariinin tai jonkin muun oraalisen antikoagulantin kanssa, koska niiden antiromboottinen vaikutus voi vähentyä tai lisääntyä (ks. kohta 4.4).

Steroidit: Estrogeeneilla ja progestogeeneilla voi olla yhteisvaikutuksia amprenaviirin kanssa, mutta olemassa oleva tieto ei riitä ennustamaan yhteisvaikutuksen laatua. Valmisteen 0,035 mg etinyyliestradiolia ja 1,0 mg noretindromia samanaikainen käyttö sai aikaan amprenaviirin AUC:n pienenemisen 22 %:lla ja C_{min} :in laskun 20 %:lla. C_{max} pysyi muuttumattomana. Etinyyliestradiolin C_{min} nousi 32 %, noretindromin AUC kasvoi 18 % ja C_{min} nousi 45 %. Hedelmällisessä iässä oleville naisille suositellaan muita ehkäisymenetelmiä.

Trisykliset antidepressiivit: trisyklisten antidepressiivien terapeuttisia vaikutuksia ja haittavaikutuksia on seurattava huolella, kun niitä (esim. desipramiini ja nortriptyliini) annetaan samanaikaisesti Agenerasen kanssa (ks. kohta 4.4).

Paroksetiini: plasman paroksetiinipitoisuus voi laskea merkittävästi, kun sitä annetaan samanaikaisesti amprenaviirin ja ritonaviirin kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismia ei vielä

tunnetta. Historiallisen vertailun mukaan paroksetiini ei vaikuttanut amprenaviirin farmakokinetiikkaan. Siten, jos paroksetiinia annetaan yhdessä Agenerasen ja ritonaviirin kanssa, on suositeltavaa titrata paroksetiiniannos antidepressiivivaikutuksen kliinisen arvion perusteella. Lisäksi, potilaita, jotka saavat vakaata annosta paroksetiinia ja jotka aloittavat Agenerase- ja ritonaviirihoiton, on syytä seurata antidepressiivivaikutuksen suhteen.

Muut lääkkeet: Amprenaviiri saattaa nostaa muidenkin lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa. Näitä ovat mm. klotsapiini, simetidiini, dapsoni ja loratadiini.

Jotkin aineet (esim. lidokaiini (systeeminen) ja halofantriini) voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kun niitä annetaan Agenerasen kanssa. Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus: Ei ole olemassa tarkkoja tietoja amprenaviirin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Imetys: Amprenaviiriin liittyviä aineosia havaittiin rotan maidossa, mutta ei tiedetä erittykö amprenaviiri äidinmaitoon. Lisääntymistutkimuksessa, jossa kantaville rotalle annettiin amprenaviiriä alkaen munasolun kiinnittymisestä kohdun seinämään ja koko imettämisen ajan, jälkeläisten painot nousivat imetyksen aikana tavallista vähemmän. Emorottien systeeminen altistuminen oli tässä tapauksessa samanlainen kuin ihmisen altistuminen käytettäessä suositeltuja annoksia. Näiden jälkeläisten myöhempään kehitykseen, mukaan lukien hedelmällisyys ja lisääntymiskyky, emon saamalla amprenaviirilla ei ollut vaikutusta.

Yllämainituista syistä suositellaan, että Agenerasea saavat äidit eivät imetä lapsiaan. Lisäksi suositellaan, että aina kun mahdollista, HIV-infektoituneet äidit eivät imettäisi lapsiaan välttääkseen HIV:n tarttumisen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Agenerasen turvallisuutta on tutkittu aikuisilla ja vähintään 4-vuotiailla lapsilla, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, yhdessä monien muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa Ageneraseen liittyväksi katsottuja haittavaikutuksia olivat maha-suolikanavan oireet, ihottuma ja suun tai suunympäryksen harhatuntemukset. Useimmat Agenerase-hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia, niitä esiintyi hoidon alkuvaiheessa ja ne aiheuttivat harvoin hoidon lopettamisen. Monien osalta on epäselvää, liittyvätkö ne Ageneraseen, moniin muihin samanaikaisesti käytettyihin HIV-lääkkeisiin vai itse taudin kulkuun.

Lasten turvallisuusprofiili on samanlainen kuin aikuisten.

Haittavaikutukset on lueteltu alla kohde-elimittäin ja esiintyvyyden mukaan. Käytetyt yleisyysluokat ovat:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100$ ja $< 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1000$ ja $< 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10000$ ja $< 1/1000$

Alla lueteltujen haittojen esiintyvyyden luokitus perustuu kliinisten tutkimusten tietoihin ja markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin.

Suurin osa alla luetelluista haittavaikutuksista on kahdesta kliinisestä lääketutkimuksesta (PROAB3001, PROAB3006), joissa potilaat, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiitoreita, saivat 1200 mg Agenerasea kahdesti vuorokaudessa. Mukaan on otettu luokkiin 2-4 kuuluneet haittatapahtumat, jotka tutkija raportoi lääkkeestä aiheutuneiksi sekä luokkiin 3-4 kuuluneet hoidosta aiheutuneet laboratorioarvojen poikkeamat. Huomaa, että vertailuryhmissä esiintyneitä taustaesiintyvyyksiä ei otettu huomioon.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleisiä:	hyperkolesterolemia
Yleisiä:	kohonneet triglyseridit, kohonneet amylaasi-arvot, poikkeava rasvan jakautuminen kehossa, anoreksia
Melko harvinaisia:	hyperglykemia

Kohonneita triglyseridi- ja amylaasiarvoja ja hyperglykemiaa (luokka 3 – 4) raportoitiin pääasiassa potilailla, joilla oli poikkeavia arvoja aloittaessaan hoidon.

Kolesteroliarvot kohosivat tasolle 3 - 4 tutkimuksessa käytetyllä asteikolla.

Eri antiretroviruslääkkeitä samanaikaisesti saaneilla HIV-potilailla on esiintynyt kehon rasvakudosten uudelleenjakautumista (lipodystrofiaa), mm. perifeerisen ja kasvojen ihonalaisen rasvan vähenemistä, lisääntynyttä vatsan ja sisäkudosten rasvakudosta, rintojen hypertrofiaa ja rasvan kerääntymistä niskaan (buffalo hump).

Rasvakudoksen uudelleenjakautumista esiintyi tutkimuksessa PROAB3001 amprenaviirin käytön yhteydessä harvoin. Vain yksi tapaus (ns. Buffalo hump) (< 1 %) raportoitiin tutkimuksessa, jossa 113 aikaisemmin antiretroviruslääkitystä saamatonta potilaista sai amprenaviiria yhdessä lamivudiinin ja tsidovudiinin kanssa keskimäärin 36 viikon ajan. Tutkimuksessa PROAB3006 (jossa oli 245 aikaisemmin nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyymineestäjähoitoa saanutta potilasta, jotka saivat keskimäärin 56 viikon ajan tutkimuslääkettä yhdessä eri nukleosidianalogien kanssa) raportoitiin seitsemän tapausta (3 %) amprenaviiria saaneilla potilailla ja 27 tapausta (11 %) indinaviiria saaneilla potilailla (p <0.001).

Eri antiretroviruslääkkeiden samanaikaiseen käyttöön on liittynyt metabolisia häiriöitä, kuten hypertriglyseridemiaa, hypokolesterolemiaa, insuliiniresistenssiä, hyperglykemiaa ja hyperlaktatemiaa (ks. kohta 4.4).

Psyykkiset häiriöt

Yleisiä:	mielialahäiriöt, depressiiviset häiriöt
----------	---

Hermosto

Hyvin yleisiä:	päänsärky
Yleisiä:	suun/suunympäryksen parestesia, vapina, unihäiriöt

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleisiä:	ripuli, pahoinvointi, ilmavaivat, oksentelu
Yleisiä:	mahakivut, mahavaivat, happovaivat, löysä uloste

Maksa ja sappi

Yleisiä:	kohonneet transaminaasiarvot
Melko harvinaisia:	hyperbilirubinemia

Kohonneita transaminaasi arvoja ja hyperbilirubinemiaa (tasolle 3-4)raportoitiin pääasiassa potilailla, joilla oli kohonneet arvot jo hoidon alussa. Melkein kaikilla potilailla, joilla oli poikkeavia maksa-arvoja oli myös hepatiitti B tai C –virusinfektio.

Iho ja ihonalainen kudus

Hyvin yleisiä: ihottuma
Melko harvinaisia: angioödeema
Harvinaisia: Stevens-Johnsonin syndrooma

Ihottuma oli yleensä lievää tai kohtalaista, tyypiltään eryteemaa tai makulopapulaarista ihottumaa, siihen joko liittyi tai ei liittynyt kutinaa, se ilmaantui yleensä toisella viikolla hoidon aloittamisesta ja se meni yleensä ohi itsestään kahdessa viikossa, ilman että amprenaviirihoito lopetettiin. Potilailla, jotka saivat amprenaviiria yhdistelmänä efavirensin kanssa, oli muita enemmän ihottumia. Vakavia tai hengenvaarallisia ihoreaktioita on myös raportoitu amprenaviiria saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Luusto, lihakset ja sidekudos

Kreatiinifosfokinaasin nousua, myalgiaa, myosiittia ja harvinaisena rabdomyolyysia on raportoitu proteaasi-inhibiittorien käytön yhteydessä, erityisesti kun, niitä on käytetty yhdessä nukleosidianalogien kanssa.

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Yleisoireet ja annospaikassa todettavat haitat

hyvin yleisiä: väsymys.

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion (ks. kohta 4.4).

Agenerase-oraaliliuksesta saadun rajallisen kokemuksen perusteella sen turvallisuusprofiili näyttää samanlaiselta kuin kapselien.

Potilailla, jotka ovat saaneet aikaisemmin proteaasi-inhibiittoreita ja jotka saivat Agenerase kapsleita, annoksella 600 mg kahdesti vuorokaudessa, yhdessä ritonaviirin kanssa, annoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa, hättävaiikutusten (luokat 2 – 4) ja laboratorioarvojen poikkeavuuksien (luokat 3 / 4) luonne ja yleisyys olivat samanlaisia kuin potilailla, jotka saivat vain Agenerasea, lukuun ottamatta nousseita triglyseridiarvoja, ja kohonneita CPK-arvoja, jotka olivat erittäin yleisiä potilailla, jotka saivat Agenerasea yhdessä pieniammoksisen ritonaviirin kanssa.

4.9 Yliannostus

Agenerasen yliannostuksesta on vain vähän raportteja. Jos potilas saa yliannoksen amprenaviiria, häntä on tarkkailtava mahdollisten toksisten oireiden havaitsemiseksi (ks. kohta 4.8), ja annettava tavanomaista tukihoidtoa. Agenerase-oraaliliuos sisältää runsaasti propyleeniglykolia (ks. kohta 4.4). Jos potilas saa yliannoksen, suositellaan, että happo-emästasapainoa seurataan ja tarvittaessa ryhdytään tukitoimiin. Propyleeniglykoli voidaan poistaa dialyysillä. Koska amprenaviiri sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, on epätodennäköistä, että dialyysi auttaisi alentamaan sen pitoisuuksia veressä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: proteaasi-inhibiittori ATC-koodi: J05A E05

Vaikutustapa

Amprenaviiri on HIV-1:n proteaasin kompetitiivinen inhibiittori. Amprenaviiri sitoutuu HIV-1:n proteaasin aktiiviseen kohtaan ja estää siten viruksen gag ja gag-pol polyproteiinien prekursorien muokkaamisen, minkä johdosta muodostuvat viruspartikkelit ovat kypsymättömiä ja ei-tartuttavia. Fosamprenaviirilla havaittava antiviraalinen vaikutus *in vitro* johtuu siinä olevista amprenaviirijäämistä.

Antiviraalinen teho *in vitro*

Amprenaviirin antiviraalista vaikutusta *in vitro* HIV-1 IIIB:tä vastaan arvioitiin käyttämällä sekä akuutisti ja kroonisesti infektoiduja lymfoblastisolulinjoja (MT-4, CEM-CCRF, H9) että perifeerisiä veren lymfosyyttejä. Pitoisuus, jolla amprenaviiri esti 50 %:sti viruksen lisääntymistä (IC_{50}), oli välillä 0,012 – 0,08 μ M akuutisti infektoiduissa soluissa ja 0,41 μ M kroonisesti infektoiduissa soluissa (1 μ M = 0,50 μ g/ml). Amprenaviirin HIV-1 virusta vastaan kohdistuvan *in vitro*-vaikutuksen ja ihmisessä tapahtuvan HIV-1:n replikaation eston välistä suhdetta ei ole määritetty.

Resistenssi

In vitro

Sarjittaisissa *in vitro* -tutkimuksissa on valikoitunut HIV-1 -kantoja, joiden herkkyys amprenaviirille on laskenut. Alentunut herkkyys amprenaviirille liittyy viruksiin, jotka olivat kehittäneet I50V tai I84V tai V32I+I47V tai I54M -mutaatioita.

In vivo

a) Potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä tai proteaasi-inhibiittoreita (Huom: Agenerasea ei ole hyväksytty käytettäväksi potilaille, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa tai proteaasi-inhibiittoreita.)

Useita eri lääkeyhdistelmiä on tutkittu amprenaviirin/fosamprenaviirin kehitysohjelmissa sekä annosteltuna yhdessä ritonaviirin kanssa että ilman ritonaviiria. Kun näytteitä virologisista epäonnistumisista kaikista eri lääkeyhdistelmistä analysoitiin, havaittiin neljä pääasiallista resistenssinkehittymisreittiä: V321I+I47V, I50V, I54L/M and I84V. Myös seuraavat havaitut mutaatiot voivat vaikuttaa resistenssin kehittymiseen: L10V/F/R, I13V, K20R/T, L33F/V, M36I, M46I/L, I47V/L Q58E, I62V, L63P, V77I, I85V ja I93L.

Kun potilaat, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä, saivat nykyisin hyväksytyjä annoksia fosamprenaviiria/ritonaviiria, kuten muillakin tehostetuilla proteaasi-inhibiittorihoidoilla, kuvattuja mutaatioita havaittiin harvoin. Kuudellatoista 434:stä potilaasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviruslääkitystä, ja jotka saivat 700 mg fosamprenaviiria / 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa tutkimuksessa ESS100732, hoito epäonnistui virologisesti viikkoon 48 mennessä; 14 näytettä genotyyhitettiin. Kolmessa 14:stä näytteestä oli proteaasiresistenttejä mutaatioita. Kolmessa näytteessä havaittiin yksi mutaatio kussakin: K20K/R, I54I/L ja I93I/L.

Yllämainittuun tutkimukseen osallistui 59 lapsipotilasta, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittoreita. Näistä 14 hoito epäonnistui virologisesti ja 13 näytteen analysointi osoitti, että resistenssin muodostuminen oli samanlaista kuin aikuispotilailla.

b) Potilaat, jotka ovat saaneet proteaasi-inhibiittoreita

Amprenaviiri

Tutkimuksessa PRO30017 potilaat, jotka olivat saaneet aikaisempaa proteaasi-inhibiittorihoitoa, saivat 600 mg amprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa; alatutkimuksessa A oli 80 potilasta ja alatutkimuksessa B 37 potilasta. Seuraavia mutaatioita kehittyi potilailla, joilla hoito epäonnistui virologisesti: 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 ja I93L/M.

Fosamprenaviiri

Tutkimuksessa APV30003 ja sen jatkotutkimuksessa APV30005 potilaat, jotka olivat saaneet aikaisempaa proteaasi-inhibiittorihoitoa, saivat 700 mg fosamprenaviiria ja 100 mg ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa (n = 107). Seuraavia mutaatioita kehittyi potilailla, joilla hoito epäonnistui virologisesti 96 viikon aikana: L10F/I, L24I, V32I, L33F, M36I, M46I/L, I47V, I50V, I54L/M/S, A71I/T/V, G73S, V82A, I84V, ja L90M.

Lapsia koskeneissa tutkimuksissa APV20003 ja APV29005 67 aikaisemmin proteaasi-inhibiittoreita saanutta potilasta sai fosamprenaviiria ja ritonaviiria. 22 genotyypitettyä näytettä potilailta, joiden hoito epäonnistui virologisesti, osoitti yhdeksällä kehittyneen proteaasimutaatioita hoidon aikana. Mutaatioiden kehitymisprofiilit olivat samanlaisia kuin aikaisemmin proteaasi-inhibiittoreita saaneilla aikuisilla, jotka saivat fosamprenaviiria ja ritonaviiria.

Genotyypiresistenssitutkimuksiin perustuvat analyysit

Amprenaviirin ja ritonaviirin tai fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmien tehokkuutta potilailla, joilla on proteaasi-inhibiittoreille resistenttejä kantoja voidaan arvioida käyttämällä genotyypitulkintamenetelmiä. Viimeisin (heinäkuu 2006) ANRS AC-11 algoritmi fosamprenaviirille ja ritonaviirille määrittää kannan olevan resistentti, jos siinä on mutaatiot V32I+I47A/V tai I50V tai ainakin neljä seuraavista mutaatioista: L10F/I/V, L33F, M36I, I54A/L/M/S/T/V, I62V, V82A/C/F/G, I84V ja L90M. Näihin kantoihin liittyy lisääntynyt fenotyypinen resistenssi fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmälle ja virologisen vasteen todennäköisyyden aleneminen (resistenssi). Johtopäätökset eri yksittäisten mutaatioiden tai niiden yhdistelmien merkityksestä muuttuvat, kun kertyy lisää tietoa ja sen vuoksi suositellaan, että resistenssitutkimusten tuloksia analysoidessa perehdytään aina sen hetkisiin tulkintamalleihin.

Fenotyypiresistenssitutkimuksiin perustuvat analyysit

Amprenaviirin ja ritonaviirin tai fosamprenaviirin ja ritonaviirin yhdistelmien tehokkuutta potilailla, joilla on proteaasi-inhibiittoreille resistenttejä kantoja voidaan arvioida käyttämällä kliinisesti validoituja fenotyypitulkintamenetelmiä yhdessä genotyypitietojen kanssa. Resistenssitutkimuksia tekevät diagnostiikkayritykset ovat kehittäneet kliinisiä fenotyypin raja-arvoja FPV/RTV:lle, joita voidaan käyttää resistenssitutkimusten tulosten tulkintaan.

Ristiresistenssi

Pitkittäisissä *in vitro* -tutkimuksissa (serial passage) on valikoitunut HIV-1-kantoja, joiden herkkyys amprenaviirille on alentunut. Alentunut amprenaviiriherkkyys liittyy viruksiin, jotka olivat kehittäneet I50V tai I84V tai V32I+I47V tai I54M -mutaatioita. Kukin näistä geneettisistä malleista, joihin liittyy alentunut amprenaviiriherkkyys, aiheuttaa ristiresistenssiä ritonaviirille, mutta herkkyys indinaviirille, nelfinaviirille ja sakvinaaviirille yleensä säilyy. Tällä hetkellä on tietoa ristiresistenssistä amprenaviirin ja muiden proteaasi-inhibiittorien välillä. Tämä koskee kaikkia neljää fosamprenaviirin resistenssinkehittymismallia, sekä yksinään että yhdistelmänä muiden mutaatioiden kanssa. 25 potilaasta (joista yksi oli lähtötilanteessa resistentti lopinaviirille ja sakvinaaviirille ja toinen oli resistentti tipranaviirille). 25 potilaasta (joista yksi oli lähtötilanteessa resistentti lopinaviirin ja sakvinaaviirin yhdistelmälle ja tipranaviirille), jotka eivät olleet saaneet aiempaa antiretroviruslääkitystä ja joilla fosamprenaviiria sisältävä hoito epäonnistui, saadun tiedon perusteella amprenaviiriin liittyvät resistenssimekanismit saavat aikaan osittaisen ristiresistenssin atansaviirille/ritonaviirille (kolme 25:stä), darunaviirille/ritonaviirille (neljä 25:stä), indinaviirille/ritonaviirille (yksi 25:stä), lopinaviirille/ritonaviirille (kolme 24:stä), sakvinaaviirille (kolme 24:stä) ja tipranaviirille/ritonaviirille (neljä 24:stä). Toisaalta amprenaviiri säilyttää tehonsa joitakin sellaisia kantoja vastaan, jotka ovat resistenttejä muille proteaasi-inhibiittoreille ja tämä tehon säilyminen riippuu kannan proteaasiresistenssimutaatioiden määrästä ja tyypistä.

Ratkaisevien proteaasi-inhibiittoreille resistenttien mutaatioiden määrä lisääntyy merkittävästi mitä pitempään huonosti vaikuttavaa proteaasi-inhibiittoria sisältävää hoitoyhdistelmää käytetään. Suositellaan, että huonosti tehoavat hoidot lopetetaan aikaisessa vaiheessa, jotta vältettäisiin eri mutaatioiden kumuloituminen, joka voisi tehdä myöhemmin käytettävät pelastushoitoyhdistelmät tehottomiksi.

Amprenaviirin ja käänteiskopioijaentsyymineestäjien välillä ei todennäköisesti ole ristiresistenssiä, koska niiden vaikutus kohdistuu eri entsyymeihin.

Agenerasea ei suositella käytettäväksi monoterapiana, koska tällöin kehitty nopeasti resistenttejä viruksia.

Kliininen kokemus:

Potilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittoreita, tehostettu Agenerase-kapselihoito

Agenerasen ja 100 mg ritonaviirin yhdistelmän teho perustuu tutkimukseen PRO30017, joka oli avoin satunnaistettu tutkimus, jossa aikuispotilaat, jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittorihoitoa ja joilla hoito on epäonnistunut virologisesti (viruskuorma ≥ 1000 kopiota/ml) saivat joko Agenerasea (600 mg kahdesti vuorokaudessa) yhdistelmänä ritonaviirin kanssa (100 mg kahdesti vuorokaudessa) ja nukleosidianalogeja (NRTI) tai tavanomaista (SOC) proteaasi-inhibiittoria, suurin osa tehostettuna pienellä annoksella ritonaviiria (RTV).

Tutkimuksen PRO30017 alautkimukseen A osallistui 163 potilasta, joiden virus oli herkkää Ageneraselle, vähintään jollekin toiselle proteaasi-inhibiittorille ja vähintään yhdelle NRTI:lle. Ensisijainen analyysi vertasi APV/r:iä (non-inferiority) SOC-proteaasi-inhibiittoriryhmään analysoimalla ajalla painotettua keskimääräistä plasman viruskuorman (HIV-1 RNA) muutosta lähtötilanteesta (AAUCUMB) viikon 16 kohdalla, käyttäen "non-inferiority" marginaalina 0,4 log₁₀ kopiota/ml.

Tulokset viikon 16 kohdalla

	Amprenaviiri/ritonaviiri (n = 80)	SOC PI (n = 83): Indinaviiri/RTV (29 %) Lopinaviiri/RTV (36 %) Sakvinaviiri/RTV (20 %)	Hoitojen välinen ero
Lähtötilanteen arvot			
HIV-1-RNA-mediaani (log ₁₀ kopiota/ml) (vaihteluväli)	4,11 (2,51 – 5,97)	4,10 (2,34 – 6,07)	
CD4-mediaani (soluja/ml) (vaihteluväli)	265 (8 – 837)	322 (36 – 955)	
aikaisempien PI:iden lukumäärä [n (%)]			
1	27 (34)	25 (30)	
2	18 (23)	29 (35)	
≥ 3	35 (44)	29 (35)	
ensisijaisten PI mutaatioiden lukumäärä (mediaani) ¹	1,0 (vaihteluväli 0 – 2)	1,0 (vaihteluväli 0 – 2)	
aikaisempien NRTI- lääkkeiden lukumäärä [n(%)] ≥ 4	49 (61)	40 (48)	
Tulos ^a			
keskimääräinen HIV-1-	-1,315	-1,343	0,043 ^b

RNA AAUCMB (log ₁₀ kopiota/ml)			(-0,250, 0,335) ^c
plasman HIV-1 RNA alle 400 kopiota/ml (%)	66	70	6 (-21,9) ^c

^a Intent to treat (altistuneet) analyysi

^b keskimääräinen ositettu ero

^c 95 % luottamusväli

¹ IAS USA määrittä alkuperäisen analyysin aikaan vuonna 2002 ensisijaisiksi mutaatioiksi mutaatiot D30N, M46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/S, I84V, L90M.

Lapsipotilaat, jotka ovat saaneet aikaisemmin paljon antiretroviraalista lääkitystä, tehostamaton Agenerase

Tehostamattoman Agenerasen teho on osoitettu kahdessa kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 288 HIV-infektoitunutta lasta, iältään 2 – 18 vuotta, joista 152 oli aikaisemmin saanut proteaasi-inhibiittoreita. Tutkimuksissa arvioitiin Agenerase-oraaliliuoksen ja kapseleiden annoksia 15 mg/kg kolmesti vuorokaudessa, 20 mg/kg kolmesti vuorokaudessa, 20 mg/kg kahdesti vuorokaudessa ja 22,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, vaikkakin suurin osa sai 20 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Potilaat, jotka olivat vähintään 13-vuotiaita ja painoivat vähintään 50 kg, saivat 1200 mg Agenerasea kahdesti vuorokaudessa. Samanaikaisesti ei annettu pientä ritonaviiriannosta ja suurin osa potilaista oli aikaisemmin saanut vähintään yhtä (78 %) tai kahta (42 %) Agenerasen kanssa samanaikaisesti annettua nukleosidianalogia. Viikon 48 kohdalla noin 25 %:lla tutkimukseen otetuista oli plasman HIV-1 RNA < 10.000 kopiota/ml ja 9 %:lla < 400 kopiota/ml, muutosten mediaani lähtötilanteen CD4+-solujen määrästä oli 26 solua/mm³ (n = 74).

Näiden tietojen perusteella on syytä harkita tarkoin, mitä hyötyä tehostamattomalla Agenerasella odotetaan saavutettavan, kun suunnitellaan parasta mahdollista hoitoa lapsille, jotka ovat saaneet proteaasi-inhibiittoreita.

Tehostetun Agenerasen tehokkuudesta lapsilla ei ole tietoa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen: Suun kautta otettu amprenaviiri imeytyy nopeasti ja hyvin. Koska ei ole käytettävissä sellaista suonensisäisesti annettavaa valmistetta, jota voitaisiin antaa ihmiselle, absoluuttista biologista hyötyosuutta ei tiedetä. Noin 90 % oraalisesti annostellusta radioaktiivisesta amprenaviiriannoksesta mitattiin virtsasta ja ulosteista, pääosin amprenaviirin metaboliitteina. Keskimääräinen aika amprenaviirin maksimipitoisuuksiin seerumissa (t_{max}) on kapseleilla 1 - 2 tuntia oraalisen ottamisen jälkeen ja oraalliliuoksella noin 0,5 - 1 tuntia. Toinen huippupitoisuus havaitaan 10 - 12 tunnin kuluttua, mikä saattaa olla seurausta joko viivästyneestä imeytymisestä tai enterohepaattisesta uudelleenkierrosta.

Käytettäessä terapeuttisia annoksia (1200 mg kahdesti vuorokaudessa) amprenaviirin keskimääräinen korkein vakaan tilan pitoisuus (C_{max,ss}) on kapseleilla 5,36µg/ml (0,92 - 9,81) ja alin vakaan tilan pitoisuus (C_{min,ss}) 0,28 µg/ml (0,12 - 0,51). Keskimääräinen 12 tunnin annosvälin AUC on 18,46 µg.h/ml (3,02 - 32,95). 50 mg ja 150 mg kapseleiden on osoitettu olevan biologiselta hyötyosuudeltaan samanlaisia. Oraaliliuoksen biologinen hyötyosuus vastaavilla annoksilla on pienempi kuin kapseleilla, AUC on noin 14 % pienempi ja C_{max} noin 19 % alempi (ks. kohta 4.2).

Vaikka amprenaviirin ottaminen ruoan kanssa pienentää AUC:tä 25 %, sillä ei ollut vaikutusta amprenaviiripitoisuuteen 12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta (C₁₂). Siten, vaikka ruualla on vaikutusta amprenaviirin imeytymisen määrään ja nopeuteen, sillä ei ole vaikutusta vakaan tilan alimpaan pitoisuuteen (C_{min,ss}).

Jakautuminen: Jakautumistilavuus on noin 430 litraa (6 l/kg 70 kg painavalla henkilöllä) mikä viittaa suureen jakautumistilavuuteen ja amprenaviirin pääsyyn vapaasti systeemisen kierron ulkopuolisiin kudoksiin. Amprenaviiripitoisuus selkädinnesteessä on alle 1 % pitoisuuksista plasmassa.

In vitro tutkimuksissa amprenaviirin sitoutuminen proteiiniin oli noin 90 %. Amprenaviiri sitoutuu ensisijassa alfa1-happoglykoproteiiniin (AAG), mutta myös albumiiniin. AAG-pitoisuuksien on osoitettu laskevan antiretroviruslääkityksen aikana. Tämä muutos laskee vaikuttavan aineen kokonaispitoisuutta plasmassa, mutta sitoutumattoman amprenaviirin, joka on aktiivinen osa, määrä ei todennäköisesti muutu. Vaikka absoluuttiset vapaan vaikuttavan aineen pitoisuudet pysyvät vakaina, vapaan vaikuttavan aineen prosenttiosuudet vaihtelevat annosvälin aikana suoraan kokonaispitoisuuden vakaan tilan mukaan $C_{\max} - C_{\min}$. Tämä johtaa vaikuttavan aineen kokonaismäärän näennäisen jakautumistilavuuden vaihteluun, mutta vapaan vaikuttavan aineen jakautuminen ei muutu.

Kliinisesti merkittäviä sitoutumispaikan syrjäyttämiseen liittyviä interaktioita ei yleensä havaita ensisijaisesti AAG:hen sitoutuvilla lääkkeillä. Tästä syystä lääkkeiden väliset interaktiot, jotka perustuisivat proteiinin sitoutumiskohdan syrjäyttämiseen, ovat amprenaviirilla hyvin epätodennäköisiä.

Metabolia: Amprenaviiri metaboloituu ensisijaisesti maksassa. Vain alle 3 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Ensisijainen metaboliareitti on sytokromi P450 CYP3A4-entsyymin kautta. Amprenaviiri on CYP3A4:n substraatti ja inhibiittori. Sen vuoksi lääkkeitä, jotka ovat CYP3A4:n indusioijia, estäjiä tai substraatteja, on käytettävä varoen yhdessä Agenerasen kanssa (ks. kohta 4.3, 4.4 ja 4.5).

Eliminaatio: Amprenaviirin puoliintumisaika on 7,1 – 10,6 tuntia. Amprenaviiri ei kumuloidu merkittävästi, kun sitä otetaan toistuvasti 1200 mg kahdesti vuorokaudessa. Amprenaviiri eliminoituu ensisijaisesti maksametabolian kautta ja vain alle 3 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Otetusta amprenaviiriannoksesta noin 14 % on metaboliitteina ja muuttumattomana amprenaviirina virtsassa ja noin 75 % ulosteissa.

Erytisryhmät:

Lapset: Amprenaviirin farmakokinetiikka on lapsilla (4-vuotiailla tai sitä vanhemmilla) samanlainen kuin aikuisilla. Agenerase-kapseliannokset 20 mg/kg kahdesti vuorokaudessa ja 15 mg/kg kolmesti vuorokaudessa saivat aikaan samanlaiset vuorokautiset altistukset plasmassa kuin aikuisilla 1200 mg kahdesti vuorokaudessa. Amprenaviirin hyötyosuus oraaliliuoksesta on 14 % alempi kuin kapseleista; sen vuoksi Agenerase kapseli- ja oraaliliuosannoksia ei voi vaihtaa toisiinsa milligramma per milligramma pohjalta.

Vanhukset: Amprenaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Munuaisten toimintahäiriö: Potilaita, joilla on munuaisten toimintahäiriö ei ole tutkittu erityisesti. Alle 3 % terapeuttisesta amprenaviiriannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Munuaisten toiminnanvajausten vaikutus amprenaviirin eliminaatioon on vähäinen ja sen vuoksi aloitusannosta ei katsota tarpeelliseksi muuttaa.

Maksan toimintahäiriö: Maksan kohtalainen tai vakava toimintahäiriö muuttaa amprenaviirin farmakokinetiikkaa merkittävästi. AUC kasvaa lähes kolminkertaiseksi potilailla, joilla on kohtalainen toimintahäiriö ja nelinkertaiseksi potilailla, joilla on vakava toimintahäiriö. Myös puhdistuma hidastuu vastaavasti. Agenerase-oraaliliuosta ei pidä käyttää potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö tai vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirollä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin hyvänlaatuisia hepatosellulaarisia adenomia uroksilla, joilla altistukset olivat 2-kertaisia (hiiret) tai 3,8-kertaisia verrattuna ihmisen altistukseen annoksella 1200 mg amprenaviiria (ainoana lääkkeenä). Uroshiirollä havaittiin maksan

solumuutoksia annoksilla jotka johtivat vähintään kaksinkertaiseen altistukseen verrattuna ihmisen terapeuttiseen altistukseen.

Maksasolukarsinoomaa esiintyi enemmän kaikissa amprenaviiria saaneissa uroshiiriryhmissä. Esiintyvyyden nousu ei kuitenkaan poikennut tilastollisesti merkitsevästi verrokkeina olleista uroshiiristä millään tutkimusmenetelmällä. Näissä tutkimuksissa havaittujen heptosellulaaristen adenomien ja karsinomien syntymekanismia ei ole tutkittu ja niiden merkityksestä ihmisen kannalta ei olla varmoja. Ihmisaltistuksesta oleva tieto, sekä kliinisistä tutkimuksista että kliinisestä käytöstä, ei juurikaan viittaa siihen, että näillä havainnoilla olisi kliinistä merkitystä.

Amprenaviiri ei ollut mutageeninen tai genotoksinen useissa *in vivo* ja *in vitro* genotoksisuusmäärittelyissä, mm bakteerin käänteismutaatiotestissä (Ames Test), hiiren lymfomakokeessa, rotan mikronukleuskokeessa tai ihmisen perifeerisillä lymfosyyteillä suoritetuissa kromosomipoikkeamakokeessa. Aikuisilla eläimillä tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa kliinisesti merkittävät löydökset keskittyivät maksaan ja mahasuolikanavan häiriöihin. Maksatoksisuus näkyi kohonneina maksaentsyymiarvoina, maksan painon nousuina ja mikroskooppilöydöksinä, mm maksasolujen nekroosina. Maksatoksisuutta voidaan estää seurannalla ja se voidaan kliinisessä käytössä havaita mittamalla ASAT, ALAT ja AFOS -arvoja. Merkittävää maksatoksisuutta ei ole havaittu kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneilla potilailla, ei Agenerase-hoidon aikana eikä hoidon lopettamisen jälkeen.

Amprenaviirilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen. Paikallista toksisuutta tai herkistämispotentiaalia ei havaittu eläinkokeissa, mutta kanin silmää amprenaviirin havaittiin ärsyttävän lievästi.

Nuorilla eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa, joissa eläimet saivat lääkettä neljän päivän iästä lähtien, kuolleisuus oli suurta sekä kontrollieläimillä että amprenaviiria saaneilla. Nämä tulokset viittaavat siihen, että nuorilla eläimillä metaboliset reitit eivät ole täysin kehittyneet ja siten ne eivät voineet erittää amprenaviiria tai joitakin lääkkeen muita tärkeitä aineosia (esim. propyleeniglykolia, PEG400:aa). PEG400:aan liittyvää anafylaktista reaktiota ei voida poissulkea. Kliinisissä tutkimuksissa amprenaviirin turvallisuutta ja tehoa alle neljän vuoden ikäisillä lapsilla ei ole vielä selvitetty.

Kantavilla hiirillä, kaneilla ja rotilla ei havaittu merkittäviä vaikutuksia alkion/sikiön kehitykseen. Kuitenkin systeemisillä altistuksilla (mitattuna pitoisuuksina plasmassa), jotka olivat merkittävästi alhaisempia (kanit) tai ei merkittävästi korkeampia (rotta), kuin oletettu ihmisen altistus käytettäessä hoidollisia annoksia, havaittiin monia pienempiä muutoksia, mm. kateenkorvan säilymistä ja vähäisiä muutoksia luustossa, jotka osoittivat kehityksen viivästymistä. Kaneilla havaittiin annosriippuvainen istukan painon nousu, mikä saattaa merkitä vaikutuksia istukan toimivuuteen. Sen vuoksi suositellaan, että hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka saavat Agenerasea, käyttäisivät tehokkaita raskauden ehkäisy menetelmiä (esim. kondomi).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli,
makrogoli 400 (PEG 400),
d-alfatokoferyylipolyetyleeniglykoli-1000-sukkinaatti,
asesulfaamikalium,
sakkariinatrium,
natriumkloridi,
keinotekoinen greipin/purukumin makuinen makuaine,
luonnollinen piparminttumakuaine,
mentoli,
vedetön sitruunahappo,
natriumsitraattidihydraatti,
puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

Hävitä oraaliliuos 15 vuorokauden kuluttua pullon avaamisesta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen HDPE-pullo, jossa on 240 ml oraaliliuosta. Pakkauksessa on 20 ml:n mittamuki.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glaxo Group Ltd
Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue

Greenford
Middlesex UB6
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/00/148/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUSIMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 20.10.2000
Myyntilupa uudistettu viimeksi: 17.11.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu>

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTUSLUVAN HALTIJAT

B. MYYNTILUVAN EHDOT

Lääkevalmisteella eräänä myyntilupaa

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTUSLUVAN HALTIJAT

Pehmeät kapselit

- Glaxo Operations UK Limited, joka käyttää nimeä Glaxo Wellcome Operations Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Iso-Britannia.
Valmistusluvan myönsi 30. kesäkuuta 1995 Medicine Control Agency, Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, Iso-Britannia.

Oraaliliuos

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. MYYNTILUVAN EHDOT

- **MYYNTELUVAN HALTIJALLE ASETETUT TOIMITTAMISTA JA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON NIMILIPPU/PAKKAUSSELOSTE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Agenerase 50 mg pehmeät kapselit
Amprenaviiri

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kapseli sisältää 50 mg amprenaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tuote sisältää glyserolia, sorbitolia E420 ja propyleeniglykolia
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

480 pehmeää kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen lääkkeen ottamista.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {kuukausi/vuosi}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/148/001

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON NIMILIPPU/PAKKAUSSELOSTE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Agenerase 150 mg pehmeät kapselit
Amprenaviiri

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kapseli sisältää 150 mg amprenaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tuote sisältää glyserolia, sorbitolia E420 ja propyleeniglykolia
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

240 pehmeää kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen lääkkeen ottamista.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {kuukausi/vuosi}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/148/002

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Agenerase 150 mg pehmeät kapselit
Amprenaviiri

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kapseli sisältää 150 mg amprenaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tuote sisältää glyserolia, sorbitolia E420 ja propyleeniglykolia
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kaksi pulloa, joissa kummassakin 240 pehmeää kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen lääkkeen ottamista.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {kuukausi/vuosi}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/148/003

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lääkevalmisteen nimi: *steella ei enää myyntilupaa*

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Agenerase 15 mg/ml oraaliliuos
Amprenaviiri

2. VAIKUTTAVA AINE

15 mg/ml amprenaviiria

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tuote sisältää propyleeniglykolia, kaliumia ja natriumia
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Pullo sisältää 240 ml oraaliliuosta, jossa on 15 mg/ml amprenaviiria.
Pakkauksessa on 20 ml:n mitta.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen lääkkeen ottamista.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVIETA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {kuukausi/vuosi}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C

Hävitä oraaliliuos 15 vrk kuluttua pullon avaamisesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/148/004

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAKKAUSSELOSTE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Agenerase 15 mg/ml oraaliliuos
Amprenaviiri

2. VAIKUTTAVA AINE

15 mg/ml amprenaviiria

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tuote sisältää propyleeniglykolia, kaliumia ja natriumia
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Pullo sisältää 240 ml oraaliliuosta, jossa on 15 mg/ml amprenaviiria.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen lääkkeen ottamista.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {kuukausi/vuosi}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C

Hävitä oraaliliuos 15 vrk kuluttua pullon avaamisesta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/00/148/004

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE
Agenerase 50 mg pehmeät kapselit
Amprenaviiri

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Agenerase on ja mihin sitä käytetään.
2. Ennen kuin otat Agenerasea
3. Miten Agenerase otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset.
5. Agenerasen säilyttäminen.
6. Muuta tietoa

1. MITÄ AGENERASE ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Agenerase on proteaasi-inhibiittoriksi kutsuttu viruslääke. Näitä lääkkeitä käytetään HIV-infektion hoitoon.

Agenerasea käytetään aikuisilla ja yli 4-vuotiailla lapsilla, joilla on HIV-1-infektio ja jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittorilääkitystä. Agenerasea käytetään yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Lääkärisi määrää yleensä Agenerase-kapseleita yhdessä pienten ritonaviiriannosten kanssa, jotka voimistavat Agenerasen tehoa. Agenerasen valinta perustuu Sinulle mahdollisesti tehtyihin virusresistenssitutkimuksiin sekä siihen, mitä lääkkeitä olet saanut aikaisemmin.

Ritonaviirilla tehostetun amprenaviirin hyötyä ei ole osoitettu potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittorilääkitystä.

2. ENNEN KUIN OTAT AGENERASEA

Älä ota Agenerasea

- jos olet allerginen (yliherkkä) amprenaviirille tai Agenerasen jollekin muulle aineelle.
- jos sinulla on vakava maksasairaus (ks. "Ole erityisen varovainen Agenerasen suhteen")
- jos saat jotain seuraavista lääkkeistä:
 - astemitsoli tai terfenadiini (näitä käytetään yleisesti allergiaoireiden hoitoon ja niitä voi olla saatavana ilman reseptiä)
 - pimotsidi (skitsofrenialääke)
 - sisapridi (tiettyjen mahavaivojen hoitoon käytetty lääke)
 - ergotjohdannaiset (käytetään päänsäryn hoitoon)
 - rifampisiini (tuberkuloosilääke)
 - amiodaroni, kinidiini (sydämen rytmihäiriölääkkeitä)
 - flekainidi ja propafenoni (sydänlääkkeitä)
 - triatsolaami ja suun kautta otettava midatsolaami (käytetään unilääkkeenä ja/tai helpottamaan ahdistuneisuutta)
 - bepridiili (verenpainelääke)
- jos käytät jotain mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävää valmistetta, koska ne saattavat estää Agenerasen vaikutuksen (ks. "Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö")

Kerro lääkäriillesi, jos sinulla on jokin yllämainituista sairauksista tai otat jotain yllämainituista lääkkeistä.

Ole erityisen varovainen Agenerasen suhteen

Agenerasea on otettava joka päivä. Lääke auttaa pitämään sairautesi kurissa, mutta se ei paranna HIV-infektiota. Voit edelleen saada muita tulehdustauteja ja muita HIV:hen liittyviä sairauksia. Ole jatkuvasti yhteydessä lääkäriisi. Älä lopeta lääkkeen ottamista puhumatta asiasta ensin lääkärisi kanssa.

Jos lääkärisi on määrännyt, että otat Agenerase-kapselit yhdessä pienten ritonaviiriannosten kanssa, jotka tehostavat Agenerasen vaikutusta, lue ritonaviirivalmisteen pakkausseloste huolella ennen kuin aloitat hoidon.

Toistaiseksi ei ole riittävästi tietoa, että Agenerasea voitaisiin suositella alle 4-vuotiaille lapsille. Ei myöskään ole riittävästi tietoa, että voitaisiin suositella ritonaviirilla tehostettua Agenerase-kapselihoitoa 4 – 12 –vuotiaille lapsille tai muillekaan alle 50 kiloa painaville potilaille.

Agenerasella voi olla yhteisvaikutuksia muiden saamiesi lääkkeiden kanssa. Sen vuoksi on tärkeää, että luet alla olevan ohjeen ”Muiden lääkkeiden ottaminen” ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen.

Kerro lääkäriillesi kaikista terveyteesi vaikuttavista seikoista

- Kerro lääkäriillesi, jos Sinulla on ollut jokin maksan sairaus. Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C –infektio ja jotka saavat antiretroviraalisia lääkkeitä, on lisääntynyt vaara saada vakavia tai hengenvaarallisia maksahaittavaikutuksia. Maksan toimintaa voi olla tarpeen seurata verikokeilla.
- Agenerasen käyttöä yhdessä ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksasairaus. Jos maksasairautesi on vakava, älä käytä tätä lääkeyhdistelmää. Agenerase-kapseleita (ilman ritonaviirin tehostevaikutusta) on tutkittu potilailla, joilla on maksasairaus. Jos Sinulla on maksasairaus ja lääkärisi päätyy määräämään tehostamatonta Agenerase-kapselihoitoa (ts. ilman ritonaviiria), Agenerase-annosta voidaan joutua muuttamaan.
- On raportoitu, että hemofiliapotilailla on ollut lisääntynyttä verenvuotoa, kun he ovat ottaneet proteaasi-inhibiittoreita. Syytä tähän ei tiedetä. Voit tarvita tavanomaista enemmän faktori VIII:aa verenvuodon hallitsemiseksi.
- Potilailla, jotka saavat useita antiretroviraalisia lääkkeitä samanaikaisesti, voi tapahtua kehon rasvakudoksen uudelleenjakautumista, kasautumista tai vähenemistä. Ota yhteys lääkäriisi, jos huomaat tällaisia muutoksia kehossasi.
- Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aikaisempaan infektiin liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektoita vastaan. Jos havaitset tulehdustyyppisiä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
- Jos Sinulla on muita terveyteen liittyviä ongelmia, keskustele niistä lääkärisi kanssa.

Luustoon liittyvät häiriöt

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Agenerase-hoidon ei ole osoitettu vähentävän HIV-infektion tarttumista seksuaalisen kanssakäymisen tai veren välityksellä. Tartunnan estämiseksi on syytä noudattaa jatkuvasti asianmukaisia varotoimia.

Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö

Ennen kuin aloitat Agenerase-hoidon kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä on **hyvin tärkeää**, koska joidenkin lääkkeiden ottaminen samaan aikaan Agenerasen kanssa voi voimistaa tai heikentää lääkkeiden tehoa. Tämä voi joskus aiheuttaa vakavia terveydellisiä seuraamuksia.

On joitakin lääkkeitä, joita **ei saa** ottaa Agenerasen kanssa (ks. lisätietoja kohdasta "Älä ota Agenerasea").

Agenerasella saattaa olla tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa yhteisvaikutuksia. Seuraavia lääkkeitä tulee käyttää yhdessä Agenerasen kanssa vain, jos lääkäri niin määrää: anestesiasissa käytettävät lääkkeet (esim. lidokaiini), antibiootit (esim. rifabutiini, klaritromysiini, dapsoni ja erytromysiini), sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, intrakonatsoli), malarialääkkeet (esim. halofantriini), kouristuksia estävät lääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini ja fenobarbitali), kalsium kanavan salpaajat (esim. amlodipiini, diltiatseemi, felodipiini, isradipiini, nikardipiini, nifedipiini, nimodipiini, nisoldipiini ja verapamiili), kolesterolia alentavat lääkkeet (esim. atorvastatiini, lovastatiini ja simvastatiini), erektiohäiriön hoitoon käytetyt lääkkeet (esim. sildenafili ja vardenafiili), ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (esim. delaviridiini, efavirentsi ja nevirapiini), opioidit (esim. metadoni), hormonit kuten estrogeenit ja progestogeenit (esim. ehkäisytabletit), jotkin glukokortikoidit (esim. flutikasonipropionaatti ja budenosidi), trisykliset antidepressiivit (esim. desipramiini ja nortriptyliini), unilääkkeet (esim. midatsolaami injektiona), paroksetiini ja muut (esim. klotsapiini ja loratadiini).

Jos otat tiettyjä lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, lidokaiini, siklosporiini, takrolimuusi, rapamysiini, trisykliset antidepressiivit ja varfariini samanaikaisesti Agenerasen kanssa, lääkärisi saattaa ottaa ylimääräisiä verikokeita mahdollisten turvallisuusongelmien minimoimiseksi.

Jos käytät ehkäisytabletteja, suositellaan, että käytät jotain muuta ehkäisymenetelmää (esim. kondomia) Agenerase-hoidon aikana. Agenerasen käyttäminen yhdessä ehkäisytablettien kanssa saattaa heikentää Agenerasen terapeuttista tehoa.

Agenerasen otto ruuan ja juoman kanssa

Agenerase kapselit tulee niellä kokonaisina veden tai jonkin muun juoman kanssa. Ne voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärillesi, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta lähiaikoina. Agenerasen turvallisuutta raskauden aikana ei ole selvitetty. Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Imettämistä ei suositella Agenerase-hoidon aikana. Terveystieteiden asiantuntijat suosittelvat, että aina kun mahdollista, HIV-infektoituneet äidit eivät imettäisi lapsiaan välttääkseen HIV:n tarttumisen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Agenerasen vaikutusta autonajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Jos Agenerase aiheuttaa huimausta, älä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Tärkeää tietoa Agenerase-kapseleiden aineista

Kapselit sisältävät glyserolia, joka voi suurina annoksina aiheuttaa haittavaikutuksia. Glyseroli voi aiheuttaa päänsärkyä, mahakipuja ja ripulia.

Kapselit sisältävät myös sorbitolia. Jos lääkärisi on kertonut, että olet intolerantti joillekin sokereille, ota yhteys lääkäriisi ennen kuin otat tätä lääkettä.

Agenerase-kapselit sisältävät E-vitamiinia. Älä sen vuoksi ota e-vitamiinia erikseen.

3. MITEN AGENERASEA OTETAAN

Ota Agenerasea juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Jos tarvitset happoa vähentävää lääkettä ruoansulatusvaikeuksiin, tai otat lääkettä, joka sisältää myös happoa vähentävää lääkettä (esim. didanosiinia), ota se vähintään tuntia ennen tai tuntia jälkeen Agenerasen, muuten Agenerasen vaikutus voi heikentyä.

- Niele Agenerase-kapselit kokonaisina veden tai jonkin muun juoman kera. Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- *Aikuiset ja nuoret (vähintään 12-vuotiaat) (paino yli 50 kg):* Tavallinen Agenerase-kapseliannos on 600 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä ritonaviirin kanssa 100 mg kahdesti vuorokaudessa, yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Jos lääkärisi toteaa, että Sinun ei tule ottaa ritonaviiria, Agenerase-annoksesi on suurempi (1200 mg kahdesti vuorokaudessa).
- *Lapset (4 – 12-vuotiaat ja alle 50 kg painavat potilaat):* Lääkäri laskee annoksen painon perusteella. Tavallinen Agenerase-kapseliannos on 20 mg painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa. Älä ota yli 2400 mg vuorokaudessa.

Joissakin tapauksissa, kun Agenerasea annetaan samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, lääkäri saattaa muuttaa Agenerase-annosta.

Saadaksesi Agenerase-hoidosta täyden hyödyn, on erittäin tärkeää, että otat **koko** lääkärin määräämän annoksen.

Agenerasea on saatavana oraaliliuoksena lapsille ja potilaille, jotka eivät voi niellä kapseleita.

Jos otat enemmän Agenerasea kuin Sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän Agenerasea kuin Sinulle on määrätty, kysy heti neuvoa lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta.

Jos unohdat ottaa Agenerasea

Jos unohdat ottaa Agenerase-annoksen, ota se heti, kun muistat ja jatka sitten tavalliseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Agenerasen käytön

Älä lopeta Agenerasen käyttöä ilman, että olet keskustellut asiasta lääkärisi kanssa.

Jos Sinulla on muita tämän lääkkeen käyttöön liittyviä kysymyksiä, kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Agenerasekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Hoidettaessa HIV-infektiota ei voida aina sanoa, johtuuko jokin haitallinen vaikutus Agenerasesta, muista samanaikaisesti käytetyistä lääkkeistä vai itse HIV-taudista. Tästä syystä on tärkeää, että kerrot lääkärillesi terveydessäsi tapahtuvista muutoksista.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (näitä voi olla useammalla kuin kymmenellä sadasta hoidetusta potilaasta)

- päänsärky, väsymys
- ripuli, sairauden tunne, oksentelu, ilmavaivat
- ihottumat (punaisia, iho voi olla koholla tai kutista). Joskus ihottuma voi olla vakavaa ja silloin voit joutua lopettamaan lääkkeen ottamisen
- veren kolesteroliarvojen (veren rasva-arvoja) nousu. Lääkäri seuraa veresi rasva-arvoja ennen Agenerase-hoitoa ja sen aikana.

Yleiset haittavaikutukset (näitä voi olla 1 – 10:llä sadasta hoidetusta potilaasta)

- kohonneet triglyseridiarvot (veren rasva-arvoja), kehon muodon muutoksia rasvakudoksen jakautumisessa tapahtuneiden muutosten vuoksi
- alakuloisuus, masennus, univaikeudet, ruokahaluttomuus
- pistely tai tunnottomuus huulien ja suun seudulla, hallitsemattomat liikkeet
- kipu, mahakivut tai mahan happovaivat, löysä uloste
- kohonneet transaminaasiarvot (maksantsyymi), kohonneet amylaasiarvot (haiman tuottama entsyymi)

Melko harvinaiset haittavaikutukset (näitä on alle yhdellä sadasta hoidetusta potilaasta)

- veren sokeri-arvojen nousu. Lääkäri seuraa veresi sokeri-arvoja ennen Agenerase-hoitoa ja sen aikana.
- veren bilirubiiniarvojen nousu
- kasvojen, huulten ja kielen turpoaminen (angioödeema)

Harvinaiset haittavaikutukset (näitä voi olla alle yhdellä tuhannesta hoidetusta potilaasta)

- vakava tai henkeä uhkaava ihoreaktio (Stevens Johnson oireyhtymä)

Muut mahdolliset vaikutukset

Potilaille, joilla on tyyppiin A ja B verenvuototauti (hemofilia) on raportoitu lisääntyneitä verenvuotoja, kun he ovat saaneet proteaasi-inhibiittorihoitoa. Jos Sinulle käy näin, käänny heti lääkärisi puoleen.

Lihaskipua, arkuutta tai heikkoutta on raportoitu, erityisesti potilaille, jotka saavat antiretrovirushoitoa, johon kuuluu proteaasi-inhibiittoreita ja nukleosidianalogeja. Joskus harvoin nämä lihasvaivat ovat olleet vakavia (rabdomyolyyysi).

Useiden eri antiretroviruslääkkeiden saaminen samanaikaisesti voi aiheuttaa kehon muodon muutoksia rasvakudoksen jakautumisessa tapahtuneiden muutosten vuoksi. Muutoksia voivat olla rasvakudoksen väheneminen jaloista, käsivarsista ja kasvoista, rasvan lisääntyminen mahassa ja muissa sisäelimissä, rintojen suureneminen ja rasvapaukamat niskassa ("buffalo hump"). Toistaiseksi ei tiedetä, mistä nämä muutokset johtuvat tai mitä pitkäaikaisia terveydellisiä vaikutuksia niillä on.

Antiretrovirusyhdistelmähoito voi myös nostaa veren maitohappo- ja sokeri-arvoja, aiheuttaa hyperlipemiaa (veren rasva-arvojen kohoamista) ja heikentää elimistön kykyä käyttää insuliinia.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. AGENERASEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä Agenerase alle 30°C:ssa. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna kapselien suojaamiseksi kosteudelta.

Älä käytä Agenerasea pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Agenerase sisältää

Vaikuttava aine on amprenaviiri.

Kussakin kapselissa on 50 mg amprenaviiria.

Muut aineet ovat d-alfa-tokoferolipolyetyleeniglykoli-1000-sukkinaatti (TPGS), makrogoli 400 (polyetyleeniglykoli 400) ja propyleeniglykoli. Kapselin hylsyssä on gelatiinia, glyserolia, d-sorbitolia ja sorbitaaniliuosta, titaanidioksidia ja punaista painoväriä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Agenerase 50 mg pehmeät kapselit toimitetaan muovipurkeissa, joissa on 480 kapselia. Kapselit ovat pitkänomaisia, läpinäkymättömiä, väriltään luonnonvalkoisesta kermanvalkoiseen ja niissä on koodipainatus GX CC1.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Valmistaja

Glaxo Operations UK Ltd
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Iso-Britannia

Myyntiluvan haltija

Glaxo Group Ltd
Glaxo Welcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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
FLPT@gsk.com

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 49 10 33 11

recepia.sk@gsk.com

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

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

Lietuva

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

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE
Agenerase 150 mg pehmeät kapselit
Amprenaviiri

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Agenerase on ja mihin sitä käytetään.
2. Ennen kuin otat Agenerasea
3. Miten Agenerase otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset.
5. Agenerasen säilyttäminen.
6. Muuta tietoa

1. MITÄ AGENERASE ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Agenerase on proteaasi-inhibiittoriksi kutsuttu viruslääke. Näitä lääkkeitä käytetään HIV-infektion hoitoon.

Agenerasea käytetään aikuisilla ja yli 4-vuotiailla lapsilla, joilla on HIV-1-infektio ja jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittorilääkitystä. Agenerasea käytetään yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Lääkärisi määrää yleensä Agenerase-kapseleita yhdessä pienten ritonaviiriannosten kanssa, jotka voimistavat Agenerasen tehoa. Agenerasen valinta perustuu Sinulle mahdollisesti tehtyihin virusresistenssitutkimuksiin sekä siihen, mitä lääkkeitä olet saanut aikaisemmin.

Ritonaviirilla tehostetun amprenaviirin hyötyä ei ole osoitettu potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittorilääkitystä.

2. ENNEN KUIN OTAT AGENERASEA

Älä ota Agenerasea

- jos olet allerginen (yliherkkä) amprenaviirille tai Agenerasen jollekin muulle aineelle.
- jos sinulla on vakava maksasairaus (ks. "Ole erityisen varovainen Agenerasen suhteen")
- jos saat jotain seuraavista lääkkeistä:
 - astemitsoli tai terfenadiini (näitä käytetään yleisesti allergiaoireiden hoitoon ja niitä voi olla saatavana ilman reseptiä)
 - pimotsidi (skitsofrenialääke)
 - sisapridi (tiettyjen mahavaivojen hoitoon käytetty lääke)
 - ergotjohdannaiset (käytetään päänsäryn hoitoon)
 - rifampisiini (tuberkuloosilääke)
 - amiodaroni, kinidiini (sydämen rytmihäiriölääkkeitä)
 - flekainidi ja propafenoni (sydänlääkkeitä)
 - triatsolaami ja suun kautta otettava midatsolaami (käytetään unilääkkeenä ja/tai helpottamaan ahdistuneisuutta)
 - bepridiili (verenpainelääke)
- jos käytät jotain mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävää valmistetta, koska ne saattavat estää Agenerasen vaikutuksen (ks. "Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö")

Kerro lääkäriillesi, jos sinulla on jokin yllämainituista sairauksista tai otat jotain yllämainituista lääkkeistä.

Ole erityisen varovainen Agenerasen suhteen

Agenerasea on otettava joka päivä. Lääke auttaa pitämään sairautesi kurissa, mutta se ei paranna HIV-infektiota. Voit edelleen saada muita tulehdustauteja ja muita HIV:hen liittyviä sairauksia. Ole jatkuvasti yhteydessä lääkäriisi. Älä lopeta lääkkeen ottamista puhumatta asiasta ensin lääkärisi kanssa.

Jos lääkärisi on määrännyt, että otat Agenerase-kapselit yhdessä pienten ritonaviiriannosten kanssa, jotka tehostavat Agenerasen vaikutusta, lue ritonaviirivalmisteen pakkausseloste huolella ennen kuin aloitat hoidon.

Toistaiseksi ei ole riittävästi tietoa, että Agenerasea voitaisiin suositella alle 4-vuotiaille lapsille. Ei myöskään ole riittävästi tietoa, että voitaisiin suositella ritonaviirilla tehostettua Agenerase-kapselihoitoa 4 – 12 –vuotiaille lapsille tai muillekaan alle 50 kiloa painaville potilaille.

Agenerasella voi olla yhteisvaikutuksia muiden saamiesi lääkkeiden kanssa. Sen vuoksi on tärkeää, että luet alla olevan ohjeen ”Muiden lääkkeiden ottaminen” ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen.

Kerro lääkäriillesi kaikista terveytesi vaikuttavista seikoista

- Kerro lääkäriillesi, jos Sinulla on ollut jokin maksan sairaus. Potilaille, joilla on krooninen hepatiitti B tai C –infektio ja jotka saavat antiretroviraalisia lääkkeitä, on lisääntynyt vaara saada vakavia tai hengenvaarallisia maksahaittavaikutuksia. Maksan toimintaa voi olla tarpeen seurata verikokeilla.
- Agenerasen käyttöä yhdessä ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu potilaille, joilla on maksasairaus. Jos maksasairautesi on vakava, älä käytä tätä lääkeyhdistelmää.
- Agenerase-kapseleita (ilman ritonaviirin tehostevaikutusta) on tutkittu potilaille, joilla on maksasairaus. Jos Sinulla on maksasairaus ja lääkärisi päätyy määräämään tehostamatonta Agenerase-kapselihoitoa (ts. ilman ritonaviiria), Agenerase-annosta voidaan joutua muuttamaan.
- On raportoitu, että hemofiliapotilaille on ollut lisääntynyttä verenvuotoa, kun he ovat ottaneet proteaasi-inhibiittoreita. Syytä tähän ei tiedetä. Voit tarvita tavanomaista enemmän faktori VIII:aa verenvuodon hallitsemiseksi.
- Potilaille, jotka saavat useita antiretroviraalisia lääkkeitä samanaikaisesti, voi tapahtua kehon rasvakudoksen uudelleenjakautumista, kasautumista tai vähenemistä. Ota yhteys lääkäriisi, jos huomaat tällaisia muutoksia kehossasi.
- Joillakin potilaille, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aikaisempaan infektioon liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektioita vastaan. Jos havaitset tulehdustyyppisiä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
- Jos Sinulla on muita terveyteen liittyviä ongelmia, keskustele niistä lääkärisi kanssa..

Luustoon liittyvät häiriöt

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosaireus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkiput (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Agenerase-hoidon ei ole osoitettu vähentävän HIV-infektion tarttumista seksuaalisen kanssakäymisen tai veren välityksellä. Tartunnan estämiseksi on syytä noudattaa jatkuvasti asianmukaisia varotoimia.

Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö

Ennen kuin aloitat Agenerase-hoidon kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä on **hyvin tärkeää**, koska joidenkin lääkkeiden ottaminen samaan aikaan Agenerasen kanssa voi voimistaa tai heikentää lääkkeiden tehoa. Tämä voi joskus aiheuttaa vakavia terveydellisiä seuraamuksia.

On joitakin lääkkeitä, joita **ei saa** ottaa Agenerasen kanssa (ks. lisätietoja kohdasta "Älä ota Agenerasea").

Agenerasella saattaa olla tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa yhteisvaikutuksia. Seuraavia lääkkeitä tulee käyttää yhdessä Agenerasen kanssa vain, jos lääkäri niin määrää: anestesiassa käytettävät lääkkeet (esim. lidokaiini), antibiootit (esim. rifabutiini, klaritromysiini, dapsoni ja erytromysiini), sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, intrakonatsoli), malarialääkkeet (esim. halofantriini), kouristuksia estävät lääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini ja fenobarbitali), kalsium kanavan salpaajat (esim. amlodipiini, diltiatseemi, felodipiini, isradipiini, nikardipiini, nifedipiini, nimodipiini, nisoldipiini ja verapamiili), kolesterolia alentavat lääkkeet (esim. atorvastatiini, lovastatiini ja simvastatiini), erektiohäiriön hoitoon käytetyt lääkkeet (esim. sildenafili ja vardenafiili), ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (esim. delaviridiini, efavirentsi ja nevirapiini), opioidit (esim. metadoni), hormonit kuten estrogeenit ja progestogeenit (esim. ehkäisytabletit), jotkin glukokortikoidit (esim. flutikasonipropionaatti ja budenosidi), trisykliset antidepressiivit (esim. desipramiini ja nortriptyliini), unilääkkeet (esim. midatsolaami injektiona), paroksetiini ja muut (esim. klotsapiini ja loratadiini).

Jos otat tiettyjä lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, lidokaiini, siklosporiini, takrolimuusi, rapamysiini, trisykliset antidepressiivit ja varfariini samanaikaisesti Agenerasen kanssa, lääkärisi saattaa ottaa ylimääräisiä verikokeita mahdollisten turvallisuusongelmien minimoimiseksi.

Jos käytät ehkäisytabletteja, suositellaan, että käytät jotain muuta ehkäisymenetelmää (esim. kondomia) Agenerase-hoidon aikana. Agenerasen käyttäminen yhdessä ehkäisytablettien kanssa saattaa heikentää Agenerasen terapeuttista tehoa.

Agenerasen otto ruuan ja juoman kanssa

Agenerase kapselit tulee niellä kokonaisina veden tai jonkin muun juoman kanssa. Ne voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärillesi, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta lähiaikoina tai jos imetät. Agenerasen turvallisuutta raskauden aikana ei ole selvitetty. Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Imettämistä ei suositella Agenerase-hoidon aikana. Terveystieteiden asiantuntijat suosittelevat, että aina kun mahdollista, HIV-infektoituneet äidit eivät imettäisi lapsiaan välttääkseen HIV:n tarttumisen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Agenerasen vaikutusta autonajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Jos Agenerase aiheuttaa huimausta, älä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Tärkeää tietoa Agenerase-kapseleiden aineista

Kapselit sisältävät glyserolia, joka voi suurina annoksina aiheuttaa haittavaikutuksia. Glyseroli voi aiheuttaa päänsärkyä, mahakipuja ja ripulia.

Kapselit sisältävät myös sorbitolia. Jos lääkärisi on kertonut, että ole intolerantti joillekin sokereille, ota yhteys lääkäriisi ennen kuin otat tätä lääkettä.

Agenerase-kapselit sisältävät E-vitamiinia. Älä sen vuoksi ota e-vitamiinia erikseen.

3. MITEN AGENERASEA OTETAAN

Ota Agenerasea juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Jos tarvitset happoa vähentävää lääkettä ruoansulatusvaivoihin, tai otat lääkettä, joka sisältää myös happoa vähentävää lääkettä (esim. didanosiniä), ota se vähintään tuntia ennen tai tuntia jälkeen Agenerasen, muuten Agenerasen vaikutus voi heikentyä.

- Niele Agenerase-kapselit kokonaisina veden tai jonkin muun juoman kera. Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- *Aikuiset ja nuoret (vähintään 12-vuotiaat) (paino yli 50 kg):* Tavallinen Agenerase-kapseliannos on 600 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä ritonaviirin kanssa 100 mg kahdesti vuorokaudessa, yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Jos lääkärisi toteaa, että Sinun ei tule ottaa ritonaviiria, Agenerase-annoksesi on suurempi (1200 mg kahdesti vuorokaudessa).
- *Lapset(4 – 12-vuotiaat ja alle 50 kg painavat potilaat):* Lääkäri laskee annoksen painon perusteella. Tavallinen Agenerase-kapseliannos on 20 mg painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa. Älä ota yli 2400 mg vuorokaudessa.

Joissakin tapauksissa, kun Agenerasea annetaan samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, lääkäri saattaa muuttaa Agenerase-annosta .

Saadaksesi Agenerase-hoidosta täyden hyödyn, on erittäin tärkeää, että otat **koko** lääkärin määräämän annoksen.

Agenerasea on saatavana oraaliliuoksena lapsille ja potilaille, jotka eivät voi niellä kapseleita.

Jos otat enemmän Agenerasea kuin Sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän Agenerasea kuin Sinulle on määrätty, kysy heti neuvoa lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta.

Jos unohdat ottaa Agenerasea

Jos unohdat ottaa Agenerase-annoksen, ota se heti, kun muistat ja jatka sitten tavalliseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Agenerasen käytön

Älä lopeta Agenerasen käyttöä ilman, että olet keskustellut asiasta lääkärisi kanssa.

Jos Sinulla on muita tämän lääkkeen käyttöön liittyviä kysymyksiä, kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Agenerasekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Hoidettaessa HIV-infektiota ei voida aina sanoa, johtuuko jokin haitallinen vaikutus Agenerasesta, muista samanaikaisesti käytetyistä lääkkeistä vai itse HIV-taudista. Tästä syystä on tärkeää, että kerrot lääkärillesi terveydessäsi tapahtuvista muutoksista.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (näitä voi olla useammalla kuin kymmenellä sadasta hoidetusta potilaasta)

- päänsärky, väsymys
- ripuli, sairauden tunne, oksentelu, ilmavaivat
- ihottumat (punaisia, iho voi olla koholla tai kutista). Joskus ihottuma voi olla vakavaa ja silloin voit joutua lopettamaan lääkkeen ottamisen
- veren kolesteroliarvojen (veren rasva-arvoja) nousu. Lääkäri seuraa veresi rasva-arvoja ennen Agenerase-hoitoa ja sen aikana.

Yleiset haittavaikutukset (näitä voi olla 1 – 10:llä sadasta hoidetusta potilaasta)

- kohonneet triglyseridiarvot (veren rasva-arvoja), kehon muodon muutoksia rasvakudoksen jakautumisessa tapahtuneiden muutosten vuoksi
- alakuloisuus, masennus, univaikeudet, ruokahaluttomuus
- pistely tai tunnottomuus huulien ja suun seudulla, hallitsemattomat liikkeet
- kipu, mahakivut tai mahan happovaivat, löysä uloste
- kohonneet transaminaasiarvot (maksantsyymi), kohonneet amylaasiarvot (haiman tuottama entsyymi)

Melko harvinaiset haittavaikutukset (näitä on alle yhdellä sadasta hoidetusta potilaasta)

- veren sokeri-arvojen nousu. Lääkäri seuraa veresi sokeri-arvoja ennen Agenerase-hoitoa ja sen aikana.
- veren bilirubiiniarvojen nousu
- kasvojen, huulten ja kielen turpoaminen (angioödeema)

Harvinaiset haittavaikutukset (näitä voi olla alle yhdellä tuhannesta hoidetusta potilaasta)

- vakava tai henkeä uhkaava ihoreaktio (Stevens Johnson oireyhtymä)

Muut mahdolliset vaikutukset

Potilailla, joilla on tyyppin A ja B verenvuototauti (hemofilia) on raportoitu lisääntyneitä verenvuotoja, kun he ovat saaneet proteaasi-inhibiittorihoitoa. Jos Sinulle käy näin, käänny heti lääkärisi puoleen.

Lihaskipua, arkuutta tai heikkoutta on raportoitu, erityisesti potilailla, jotka saavat antiretrovirushoitoa, johon kuuluu proteaasi-inhibiittoreita ja nukleosidianalogeja. Joskus harvoin nämä lihasvaivat ovat olleet vakavia (rabdomyolyyysi).

Useiden eri antiretroviruslääkkeiden saaminen samanaikaisesti voi aiheuttaa kehon muodon muutoksia rasvakudoksen jakautumisessa tapahtuneiden muutosten vuoksi. Muutoksia voivat olla rasvakudoksen väheneminen jaloista, käsivarsista ja kasvoista, rasvan lisääntyminen mahassa ja muissa sisäelimissä, rintojen suureneminen ja rasvapaukammat niskassa ("buffalo hump"). Toistaiseksi ei tiedetä, mistä nämä muutokset johtuvat tai mitä pitkäaikaisia terveydellisiä vaikutuksia niillä on.

Antiretrovirusyhdistelmähoito voi myös nostaa veren maitohappo- ja sokeri-arvoja, aiheuttaa hyperlipemiaa (veren rasva-arvojen kohoamista) ja heikentää elimistön kykyä käyttää insuliinia.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.,

5. AGENERASEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä Agenerase alle 30°C:ssa. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna kapselien suojaamiseksi kosteudelta.

Älä käytä Agenerasea pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Agenerase sisältää

Vaikuttava aine on amprenaviiri.

Kussakin kapselissa on 150 mg amprenaviiria.

Muut kapselin aineet ovat d-alfa-tokoferolipolyetyleeniglykoli-1000-sukkinaatti (TPGS), makrogoli 400 (polyetyleeniglykoli 400) ja propyleeniglykoli. Kapselin hylsyssä on gelatiinia, glyserolia, d-sorbitolia ja sorbitaaniliuosta, titaanidioksidia ja punaista painoväriä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Agenerase 150 mg pehmeät kapselit toimitetaan muovipurkeissa, joissa on 240 kapselia. Kapselit ovat pitkänomaisia, läpinäkymättömiä, väriltään luonnonvalkoisesta kermanvalkoiseen ja niissä on koodipainatus GX CC2.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Valmistaja

Glaxo Operations UK Ltd
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Iso-Britannia

Myyntiluvan haltija

Glaxo Group Ltd
Glaxo Welcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE
Agenerase 150 mg pehmeät kapselit
Amprenaviiri

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Agenerase on ja mihin sitä käytetään.
2. Ennen kuin otat Agenerasea
3. Miten Agenerase otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset.
5. Agenerasen säilyttäminen.
6. Muuta tietoa

1. MITÄ AGENERASE ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Agenerase on proteaasi-inhibiittoriksi kutsuttu viruslääke. Näitä lääkkeitä käytetään HIV-infektion hoitoon.

Agenerasea käytetään aikuisilla ja yli 4-vuotiailla lapsilla, joilla on HIV-1-infektio ja jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittorilääkitystä. Agenerasea käytetään yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Lääkärisi määrää yleensä Agenerase-kapseleita yhdessä pienten ritonaviiriannosten kanssa, jotka voimistavat Agenerasen tehoa. Agenerasen valinta perustuu Sinulle mahdollisesti tehtyihin virusresistenssitutkimuksiin sekä siihen, mitä lääkkeitä olet saanut aikaisemmin.

Ritonaviirilla tehostetun amprenaviirin hyötyä ei ole osoitettu potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittorilääkitystä.

2. ENNEN KUIN OTAT AGENERASEA

Älä ota Agenerasea

- jos olet allerginen (yliherkkä) amprenaviirille tai Agenerasen jollekin muulle aineelle.
- jos sinulla on vakava maksasairaus (ks. "Ole erityisen varovainen Agenerasen suhteen")
- jos saat jotain seuraavista lääkkeistä:
 - astemitsoli tai terfenadiini (näitä käytetään yleisesti allergiaoireiden hoitoon ja niitä voi olla saatavana ilman reseptiä)
 - pimotsidi (skitsofrenialääke)
 - sisapridi (tiettyjen mahavaivojen hoitoon käytetty lääke)
 - ergotjohdannaiset (käytetään päänsäryn hoitoon)
 - rifampisiini (tuberkuloosilääke)
 - amiodaroni, kinidiini (sydämen rytmihäiriölääkkeitä)
 - flekainidi ja propafenoni (sydänlääkkeitä)
 - triatsolaami ja suun kautta otettava midatsolaami (käytetään unilääkkeenä ja/tai helpottamaan ahdistuneisuutta)
 - bepridiili (verenpainelääke)

- jos käytät jotain mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävää valmistetta, koska ne saattavat estää Agenerasen vaikutuksen (ks. "Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö")

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin yllämainituista sairauksista tai otat jotain yllämainituista lääkkeistä.

Ole erityisen varovainen Agenerasen suhteen

Agenerasea on otettava joka päivä. Lääke auttaa pitämään sairautesi kurissa, mutta se ei paranna HIV-infektiota. Voit edelleen saada muita tulehdustauteja ja muita HIV:hen liittyviä sairauksia. Ole jatkuvasti yhteydessä lääkäriisi. Älä lopeta lääkkeen ottamista puhumatta asiasta ensin lääkärisi kanssa.

Jos lääkärisi on määrännyt, että otat Agenerase-kapselit yhdessä pienten ritonaviiriannosten kanssa, jotka tehostavat Agenerasen vaikutusta, lue ritonaviiriivalmisteen pakkausseloste huolella ennen kuin aloitat hoidon.

Toistaiseksi ei ole riittävästi tietoa, että Agenerasea voitaisiin suositella alle 4-vuotiaille lapsille. Ei myöskään ole riittävästi tietoa, että voitaisiin suositella ritonaviirilla tehostettua Agenerase-kapselihoitoa 4 – 12 –vuotiaille lapsille tai muillekaan alle 50 kiloa painaville potilaille.

Agenerasella voi olla yhteisvaikutuksia muiden saamiesi lääkkeiden kanssa. Sen vuoksi on tärkeää, että luet alla olevan ohjeen ”Muiden lääkkeiden ottaminen” ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen.

Kerro lääkärillesi kaikista terveyteesi vaikuttavista seikoista

- Kerro lääkärillesi, jos Sinulla on ollut jokin maksan sairaus. Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C –infektio ja jotka saavat antiretroviraalisia lääkkeitä, on lisääntynyt vaara saada vakavia tai hengenvaarallisia maksahaittavaikutuksia. Maksan toimintaa voi olla tarpeen seurata verikokeilla.
- Agenerasen käyttöä yhdessä ritonaviirin kanssa ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksasairaus. Jos maksasairautesi on vakava, älä käytä tätä lääkeyhdistelmää.
- Agenerase-kapseleita (ilman ritonaviirin tehostevaikutusta) on tutkittu potilailla, joilla on maksasairaus. Jos Sinulla on maksasairaus ja lääkärisi päätyy määräämään tehostamatonta Agenerase-kapselihoitoa (ts. ilman ritonaviiria), Agenerase-annosta voidaan joutua muuttamaan.
- On raportoitu, että hemofiliapotilailla on ollut lisääntynyttä verenvuotoa, kun he ovat ottaneet proteaasi-inhibiittoreita. Syytä tähän ei tiedetä. Voit tarvita tavanomaista enemmän faktori VIII:aa verenvuodon hallitsemiseksi.
- Joillakin proteaasi-inhibiittoreita saaneilla potilailla veren sokeripitoisuus on noussut tai potilaalle on kehittynyt sokeritauti (diabetes mellitus) tai se on pahentunut.
- Potilailla, jotka saavat useita antiretroviraalisia lääkkeitä samanaikaisesti, voi tapahtua kehon rasvakudoksen uudelleenjakautumista, kasautumista tai vähenemistä. Ota yhteys lääkäriisi, jos huomaat tällaisia muutoksia kehossasi.
- Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aikaisempaan infektioon liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektioita vastaan. Jos havaitset tulehdustyyppisiä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
- Jos Sinulla on muita terveyteen liittyviä ongelmia, keskustele niistä lääkärisi kanssa.

Luustoon liittyvät häiriöt

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Agenerase-hoidon ei ole osoitettu vähentävän HIV-infektion tarttumista seksuaalisen kanssakäymisen tai veren välityksellä. Tartunnan estämiseksi on syytä noudattaa jatkuvasti asianmukaisia varotoimia.

Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö

Ennen kuin aloitat Agenerase-hoidon kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä on **hyvin tärkeää**, koska joidenkin lääkkeiden ottaminen samaan aikaan Agenerasen kanssa voi voimistaa tai heikentää lääkkeiden tehoa. Tämä voi joskus aiheuttaa vakavia terveydellisiä seuraamuksia.

On joitakin lääkkeitä, joita **ei saa** ottaa Agenerasen kanssa (ks. lisätietoja kohdasta "Älä ota Agenerasea").

Agenerasella saattaa olla tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa yhteisvaikutuksia. Seuraavia lääkkeitä tulee käyttää yhdessä Agenerasen kanssa vain, jos lääkäri niin määrää: anestesiassa käytettävät lääkkeet (esim. lidokaiini), antibiootit (esim. rifabutiini, klaritromysiini, dapsoni ja erytromysiini), sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, intrakonatsoli), malarialääkkeet (esim. halofantriini), kouristuksia estävät lääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini ja fenobarbitali), kalsium kanavan salpaajat (esim. amlodipiini, diltiatseemi, felodipiini, isradipiini, nikardipiini, nifedipiini, nimodipiini, nisoldipiini ja verapamiili), kolesterolia alentavat lääkkeet (esim. atorvastatiini, lovastatiini ja simvastatiini), erektiohäiriön hoitoon käytetyt lääkkeet (esim. sildenafili ja vardenafiili), ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (esim. delaviridiini, efavirentsi ja nevirapiini), opioidit (esim. metadoni), hormonit kuten estrogeenit ja progestogeenit (esim. ehkäisytabletit), jotkin glukokortikoidit (esim. flutikasonipropionaatti ja budenosidi) trisykliset antidepressiivit (esim. desipramiini ja nortriptyliini), unilääkkeet (esim. midatsolaami injektiona), paroksetiini ja muut (esim. klotsapiini ja loratadiini).

Jos otat tiettyjä lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, lidokaiini, siklosporiini, takrolimuusi, rapamysiini, trisykliset antidepressiivit ja varfariini samanaikaisesti Agenerasen kanssa, lääkärisi saattaa ottaa ylimääräisiä verikokeita mahdollisten turvallisuusongelmien minimoimiseksi.

Jos käytät ehkäisytabletteja, suositellaan, että käytät jotain muuta ehkäisymenetelmää (esim. kondomia) Agenerase-hoidon aikana. Agenerasen käyttäminen yhdessä ehkäisytablettien kanssa saattaa heikentää Agenerasen terapeutista tehoa.

Agenerasen otto ruuan ja juoman kanssa

Agenerase kapselit tulee niellä kokonaisina veden tai jonkin muun juoman kanssa. Ne voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärillesi, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta lähiaikoina tai jos imetät. Agenerasen turvallisuutta raskauden aikana ei ole selvitetty. Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Imettämistä ei suositella Agenerase-hoidon aikana. Terveystieteiden asiantuntijat suosittelvat, että aina kun mahdollista, HIV-infektoituneet äidit eivät imettäisi lapsiaan välttääkseen HIV:n tarttumisen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Agenerasen vaikutusta autonajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Jos Agenerase aiheuttaa huimausta, älä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Tärkeää tietoa Agenerase-kapseleiden aineista

Kapselit sisältävät glyserolia, joka voi suurina annoksina aiheuttaa haittavaikutuksia. Glyseroli voi aiheuttaa päänsärkyä, mahakipuja ja ripulia.

Kapselit sisältävät myös sorbitolia. Jos lääkärisi on kertonut, että olet intolerantti joillekin sokereille, ota yhteys lääkäriisi ennen kuin otat tätä lääkettä.

Agenerase-kapselit sisältävät E-vitamiinia. Älä sen vuoksi ota e-vitamiinia erikseen.

3. MITEN AGENERASEA OTETAAN

Ota Agenerasea juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Jos tarvitset happoa vähentävää lääkettä ruoansulatusvaivoihin, tai otat lääkettä, joka sisältää myös happoa vähentävää lääkettä (esim. didanosinia), ota se vähintään tuntia ennen tai tuntia jälkeen Agenerasen, muuten Agenerasen vaikutus voi heikentyä.

- Niele Agenerase-kapselit kokonaisina veden tai jonkin muun juoman kera. Kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.
- *Aikuiset ja nuoret (vähintään 12-vuotiaat) (paino yli 50 kg):* Tavallinen Agenerase-kapseliannos on 600 mg kahdesti vuorokaudessa yhdessä ritonaviirin kanssa 100 mg kahdesti vuorokaudessa, yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Jos lääkärisi toteaa, että Sinun ei tule ottaa ritonaviiria, Agenerase-annoksesi on suurempi (1200 mg kahdesti vuorokaudessa).
- *Lapset (4 – 12-vuotiaat ja alle 50 kg painavat potilaat):* Lääkäri laskee annoksen painon perusteella. Tavallinen Agenerase-kapseliannos on 20 mg painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa. Älä ota yli 2400 mg vuorokaudessa.

Joissakin tapauksissa, kun Agenerasea annetaan samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, lääkäri saattaa muuttaa Agenerase-annosta .

Saadaksesi Agenerase-hoidosta täyden hyödyn, on erittäin tärkeää, että otat **koko** lääkärin määräämän annoksen.

Agenerasea on saatavana oraaliliuoksena lapsille ja potilaille, jotka eivät voi niellä kapseleita.

Jos otat enemmän Agenerasea kuin Sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän Agenerasea kuin Sinulle on määrätty, kysy heti neuvoa lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta.

Jos unohdat ottaa Agenerasea

Jos unohdat ottaa Agenerase-annoksen, ota se heti, kun muistat ja jatka sitten tavalliseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Agenerasen käytön

Älä lopeta Agenerasen käyttöä ilman, että olet keskustellut asiasta lääkärisi kanssa.

Jos Sinulla on muita tämän lääkkeen käyttöön liittyviä kysymyksiä, kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Agenerase voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hoidettaessa HIV-infektiota ei voida aina sanoa, johtuuko jokin haitallinen vaikutus Agenerasesta, muista samanaikaisesti käytetyistä lääkkeistä vai itse HIV-taudista. Tästä syystä on tärkeää, että kerrot lääkärillesi terveydessäsi tapahtuvista muutoksista.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (näitä voi olla useammalla kuin kymmenellä sadasta hoidetusta potilaasta)

- päänsärky, väsymys
- ripuli, sairauden tunne, oksentelu, ilmavaivat
- ihottumat (punaisia, iho voi olla koholla tai kutista). Joskus ihottuma voi olla vakavaa ja silloin voit joutua lopettamaan lääkkeen ottamisen
- veren kolesteroliarvojen (veren rasva-arvoja) nousu. Lääkäri seuraa veresi rasva-arvoja ennen Agenerase-hoitoa ja sen aikana.
- .

Yleiset haittavaikutukset (näitä voi olla 1 – 10:llä sadasta hoidetusta potilaasta)

- kohonneet triglyseridiarvot (veren rasva-arvoja), kehon muodon muutoksia rasvakudoksen jakautumisessa tapahtuneiden muutosten vuoksi
- alakuloisuus, masennus, univaikeudet, ruokahaluttomuus
- pistely tai tunnottomuus huulien ja suun seudulla, hallitsemattomat liikkeet
- kipu, mahakivut tai mahan happovaivat, löysä uloste
- kohonneet transaminaasiarvot (maksaentsyymi), kohonneet amylaasiarvot (haiman tuottama entsyymi)

Melko harvinaiset haittavaikutukset (näitä on alle yhdellä sadasta hoidetusta potilaasta)

- veren sokeri-arvojen nousu. Lääkäri seuraa veresi sokeri-arvoja ennen Agenerase-hoitoa ja sen aikana.
- veren bilirubiiniarvojen nousu
- kasvojen, huulten ja kielen turpoaminen (angioödeema)

Harvinaiset haittavaikutukset (näitä voi olla alle yhdellä tuhannesta hoidetusta potilaasta)

- vakava tai henkeä uhkaava ihoreaktio (Stevens Johnson oireyhtymä)

Muut mahdolliset vaikutukset

Potilailla, joilla on tyypin A ja B verenvuototauti (hemofilia) on raportoitu lisääntyneitä verenvuotoja, kun he ovat saaneet proteaasi-inhibiittorihoitoa. Jos Sinulle käy näin, käänny heti lääkärisi puoleen.

Lihaskipua, arkuutta tai heikkoutta on raportoitu, erityisesti potilailla, jotka saavat antiretrovirushoitoa, johon kuuluu proteaasi-inhibiittoreita ja nukleosidianalogeja. Joskus harvoin nämä lihasvaivat ovat olleet vakavia (rabdomyolyyysi).

Useiden eri antiretroviruslääkkeiden saaminen samanaikaisesti voi aiheuttaa kehon muodon muutoksia rasvakudoksen jakautumisessa tapahtuneiden muutosten vuoksi. Muutoksia voivat olla rasvakudoksen väheneminen jaloista, käsivarsista ja kasvoista, rasvan lisääntyminen mahassa ja muissa sisäelimissä,

rintojen suureneminen ja rasvapaukamat niskassa ("buffalo hump"). Toistaiseksi ei tiedetä, mistä nämä muutokset johtuvat tai mitä pitkäaikaisia terveydellisiä vaikutuksia niillä on. Antiretrovirusyhdistelmähoito voi myös nostaa veren maitohappo- ja sokeri-arvoja, aiheuttaa hyperlipemiaa (veren rasva-arvojen kohoamista) ja heikentää elimistön kykyä käyttää insuliinia.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. AGENERASEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä Agenerase alle 30°C:ssa. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna kapselien suojaamiseksi kosteudelta.

Älä käytä Agenerasea pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Agenerase sisältää

Vaikuttava aine on amprenaviiri.

Kussakin kapselissa on 150 mg amprenaviiria.

Muut kapselin aineet ovat d-alfa-tokoferolipolyetyleeniglykoli-1000-sukkinaatti (TPGS), makrogoli 400 (poyetyleeniglykoli 400) ja propyleeniglykoli. Kapselin hylsyssä on gelatiinia, glyserolia, d-sorbitolia ja sorbitaaniliuosta, titaanidioksidia ja punaista paimoväriä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Agenerase 150 mg pehmeät kapselit toimitetaan pakkauksessa, jossa on kaksi pulloa, joissa kummassakin 240 kapselia. Kapselit ovat pitkänomaisia, läpinäkymättömiä, väriltään luonnonvalkoisesta kermanvalkoiseen ja niissä on koodipainatus GX CC2.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Valmistaja

Glaxo Operations UK Ltd
Priory Street
Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
Iso-Britannia

Myyntiluvan haltija

Glaxo Group Ltd
Glaxo Welcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE
Agenerase 15 mg/ml oraaliliuos
Amprenaviiri

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Agenerase on ja mihin sitä käytetään.
2. Ennen kuin otat Agenerasea
3. Miten Agenerase otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset.
5. Agenerasen säilyttäminen.
6. Muuta tietoa

1. MITÄ AGENERASE ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Agenerase on proteaasi-inhibiittoriksi kutsuttu viruslääke. Näitä lääkkeitä käytetään HIV-infektion hoitoon.

Agenerasea käytetään HIV-1-infektion hoitoon aikuisilla ja yli 4-vuotiailla lapsilla, jotka ovat aikaisemmin saaneet proteaasi-inhibiittorilääkitystä. Agenerasea määrätään käytettäväksi yhdessä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa. Agenerasen valinta perustuu Sinulle mahdollisesti tehtyihin virusresistenssitutkimuksiin sekä siihen, mitä lääkkeitä olet saanut aikaisemmin.

Ritonaviirilla tehostetun Agenerase-oraaliliuoksen hyötyä ei ole osoitettu potilailla, jotka eivät ole saaneet proteaasi-inhibiittoreita aikaisemmin eikä proteaasi-inhibiittoreita saaneilla potilailla.

Käytä Agenerase-kapseleita heti, kun pystyt nielemään niitä.

2. ENNEN KUIN OTAT AGENERASEA

Älä ota Agenerasea

- jos olet allerginen (yliherkkä) amprenaviirille tai Agenerasen jollekin muulle aineelle.
- jos sinulla on vakava maksasairaus (ks. "Ole erityisen varovainen Agenerasen suhteen")
- jos saat jotain seuraavista lääkkeistä:
 - astemitsoli tai terfenadiini (näitä käytetään yleisesti allergiaoireiden hoitoon ja niitä voi olla saatavana ilman reseptiä)
 - pimotsidi (skitsofrenialääke)
 - sisapridi (tiettyjen mahavaivojen hoitoon käytetty lääke)
 - ergotjohdannaiset (käytetään päänsäryn hoitoon)
 - rifampisiini (tuberkuloosilääke)
 - amiodaroni, kinidiini (sydämen rytmihäiriölääkkeitä)
 - flekainidi ja propafenoni (sydänlääkkeitä)
 - triatsolaami ja suun kautta otettava midatsolaami (käytetään unilääkkeenä ja/tai helpottamaan ahdistuneisuutta)
 - bepridiili (verenpainelääke)

- jos käytät jotain mäkiikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävää valmistetta, koska ne saattavat estää Agenerasen vaikutuksen (ks. "Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö")

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin yllämainituista sairauksista tai otat jotain yllämainituista lääkkeistä.

Sisältämänsä suuren propyleeniglykolimäärän vuoksi Agenerase-oraaliliuos voisi olla toksista vastasyntyneille ja alle 4-vuotiaille lapsille, raskaana oleville naisille, potilaille, joilla on maksan toimintahäiriö tai vajaatoiminta tai vakava munuaisten toimintahäiriö ja potilaille, jotka saavat disulfiraamia tai metronidatsolia tai tuotteita, jotka sisältävät alkoholia (esim. ritonaviiri oraaliliuos) tai propyleeniglykolia. Sen vuoksi sen käyttö on kontraindisoitu näille potilaille (ks. myös Ole erityisen varovainen Agenerasen suhteen).

Ole erityisen varovainen Agenerasen suhteen

Agenerasea on otettava joka päivä. Lääke auttaa pitämään sairautesi kurissa, mutta se ei paranna HIV-infektiota. Voit edelleen saada muita tulehdustauteja ja muita HIV:hen liittyviä sairauksia. Ole jatkuvasti yhteydessä lääkäriisi. Älä lopeta lääkkeen ottamista puhumatta asiasta ensin lääkärisi kanssa.

Pieniannoksisen ritonaviirin (jota yleensä käytetään tehostamaan Agenerase-kapseleiden vaikutusta) käytöstä yhdessä Agenerase-oraaliliuoksen kanssa ei voida antaa annossuosituksia. Sen vuoksi tätä yhdistelmää tulee välttää.

Agenerasella voi olla yhteisvaikutuksia muiden saamiesi lääkkeiden kanssa. Sen vuoksi on tärkeää, että luet alla olevan ohjeen ”Muiden lääkkeiden ottaminen” ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen.

Agenerase-oraaliliuosta on käytettävä varoen, jos Sinulla on vajavuutta maksan entsyymitoiminnoissa, munuaisten toiminnanvajausta tai perinnöllisesti heikompi kyky metaboloida alkoholia (esim. aasialainen sukutausta), koska oraaliliuoksessa oleva propyleeniglykoli voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Samasta syystä Sinun ei pidä ottaa disulfiraamia tai muita lääkkeitä, jotka heikentävät alkoholin metaboliaa (esim. metronidatsoli) tai tuotteita, jotka sisältävät alkoholia (esim. ritonaviiri-oraaliliuos) tai propyleeniglykolia, kun käytät Agenerase-oraaliliuosta (ks. myös Älä ota Agenerasea).

Lääkärisi voi seurata Agenerase-oraaliliuoksen sisältämän propyleeniglykolin Sinulle mahdollisesti aiheuttamia haittavaikutuksia, varsinkin, jos Sinulla on munuais- tai maksasairaus. Voi myös olla, että Agenerase-oraaliliuoksen käytöstä joudutaan päättämään uudestaan.

Lopeta Agenerase-oraaliliuoksen käyttö **heti**, kun voit niellä Agenerase-kapseleita.

Kerro lääkärillesi kaikista terveyteesi vaikuttavista seikoista

- Jos Sinulla on ollut maksasairaus, keskustele tästä lääkärisi kanssa.
Älä käytä Agenerase-oraaliliuosta, jos Sinulla on jokin maksasairaus.
- Kerro lääkärillesi, jos Sinulla on ollut jokin maksan sairaus. Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C –infektio ja jotka saavat antiretroviraalisia lääkkeitä, on lisääntynyt vaara saada vakavia tai hengenvaarallisia maksahaittavaikutuksia. Maksan toimintaa voi olla tarpeen seurata verikokeilla.
- On raportoitu, että hemofiipotilailla on ollut lisääntynyttä verenvuotoa, kun he ovat ottaneet proteaasi-inhibiittoreita. Syytä tähän ei tiedetä. Voit tarvita tavanomaista enemmän faktori VIII:aa verenvuodon hallitsemiseksi.
- Joillakin proteaasi-inhibiittoreita saaneilla potilailla veren sokeripitoisuus on noussut tai potilaalle on kehittynyt sokeritauti (diabetes mellitus) tai se on pahentunut.
- Potilailla, jotka saavat useita antiretroviraalisia lääkkeitä samanaikaisesti, voi tapahtua kehon rasvakudoksen uudelleenjakautumista, kasautumista tai vähenemistä. Ota yhteys lääkäriisi, jos huomaat tällaisia muutoksia kehossasi.

- Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aikaisempaan infektiioon liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektiota vastaan. Jos havaitset tulehdustyyppisiä oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.
- Jos Sinulla on muita terveyteen liittyviä ongelmia, keskustele niistä lääkärisi kanssa.

Luustoon liittyvät häiriöt

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Agenerase-hoidon ei ole osoitettu vähentävän HIV-infektion tarttumista seksuaalisen kanssakäymisen tai veren välityksellä. Tartunnan estämiseksi on syytä noudattaa jatkuvasti asianmukaisia varotoimia.

Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö

Ennen kuin aloitat Agenerase-hoidon kerro lääkäriillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä on **hyvin tärkeää**, koska joidenkin lääkkeiden ottaminen samaan aikaan Agenerasen kanssa voi voimistaa tai heikentää lääkkeiden tehoa. Tämä voi joskus aiheuttaa vakavia terveydellisiä seuraamuksia.

On joitakin lääkkeitä, joita **ei saa** ottaa Agenerasen kanssa (ks. lisätietoja kohdasta "Älä ota Agenerasea").

Agenerasella saattaa olla tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa yhteisvaikutuksia. Seuraavia lääkkeitä tulee käyttää yhdessä Agenerasen kanssa vain, jos lääkäri niin määrää: anestesiassa käytettävät lääkkeet (esim. lidokaiini), antibiootit (esim. rifabutiini, klaritromysiini, dapsoni ja erytromysiini), sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, intrakonatsoli), malarialääkkeet (esim. halofantriini), kouristuksia estävät lääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini ja fenobarbitali), kalsium kanavan salpaajat (esim. amlodipiini, diltiatseemi, felodipiini, isradipiini, nikardipiini, nifedipiini, nimodipiini, nisoldipiini ja verapamiili), kolesterolia alentavat lääkkeet (esim. atorvastatiini, lovastatiini ja simvastatiini), erektiohäiriön hoitoon käytetyt lääkkeet (esim. sildenafili ja vardenafiili), ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (esim. delaviridiini, efavirentsi ja nevirapiini), opioidit (esim. metadoni), hormonit kuten estrogeenit ja progestogeenit (esim. ehkäisytabletit), jotkin glukokortikoidit (esim. flutikasonipropionaatti ja budenosidi) trisykliset antidepressiivit (esim. desipramiini ja nortriptyliini), unilääkkeet (esim. midatsolaami injektiona), paroksetiini ja muut (esim. klotsapiini ja loratadiini).

Jos otat tiettyjä lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, lidokaiini, siklosporiini, takrolimuusi, rapamysiini, trisykliset antidepressiivit ja varfariini samanaikaisesti Agenerasen kanssa, lääkärisi saattaa ottaa ylimääräisiä verikokeita mahdollisten turvallisuusongelmien minimoimiseksi.

Oraaliliuoksen sisältämän propyleeniglykolin vuoksi sinun ei pidä ottaa Agenerase oraaliliuoshoidon aikana disulfiraamia tai muita sellaisia lääkkeitä, jotka vähentävät alkoholin metaboliaa (esim. metronidatsoli) tai valmisteita jotka sisältävät alkoholia (esim. ritonaviiri oraaliliuos) tai vielä lisää propyleeniglykolia (ks. Älä ota Agenerasea).

Jos käytät ehkäisytabletteja, suositellaan, että käytät jotain muuta ehkäisy menetelmää (esim. kondomia) Agenerase-hoidon aikana. Agenerasen käyttäminen yhdessä ehkäisytablettien kanssa saattaa heikentää Agenerasen terapeutista tehoa.

Agenerasen otto ruuan ja juoman kanssa

Agenerase –oraaliliuos voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärillesi, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta lähiaikoina. Agenerasen turvallisuutta raskauden aikana ei ole selvitetty. Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä. *Imettämistä ei suositella Agenerase-hoidon aikana. Terveystieteiden asiantuntijat suosittelevat, että aina kun mahdollista, HIV-infektoituneet äidit eivät imettäisi lapsiaan välttääkseen HIV:n tarttumisen.*

Ajaminen ja koneiden käyttö

Agenerasen vaikutusta autonajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Jos Agenerase aiheuttaa huimausta, älä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Tärkeää tietoa Agenerase-oraaliliuksen aineista

Oraaliliuos sisältää propyleeniglykolia, joka voi suurina annoksina aiheuttaa haittavaikutuksia. Propyleeniglykoli voi aiheuttaa hyvin erilaisia haittavaikutuksia, mm.: kouristuksia, tunnottomuutta, sydämen tiheälyöntisyyttä ja punaisten verisolujen hajoamista (ks. myös Älä ota Agenerasea, Ole erityisen varovainen Agenerasen suhteen).

Tämä lääke sisältää 4 mg natriumia millilitrassa, mikä potilaan, joka noudattaa vähä-natriumista ruokavaliota, on syytä huomioida.

Tämä lääke sisältää myös 1 mg kaliumia millilitrassa, mikä potilaan, jolla on munuaisten toiminnanvajausta tai joka noudattaa kalium-kontrolloitua ruokavaliota, on syytä huomioida.

Koska Agenerase-oraaliliuos sisältää E-vitamiinia, Sinun ei pidä käyttää E-vitamiinivalmisteita.

3. MITEN AGENERASEA OTETAAN

Ota Agenerasea juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma. Agenerase voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jos tarvitset happoa vähentävää lääkettä ruoansulatusvaikeuksiin, tai otat lääkettä, joka sisältää myös happoa vähentävää lääkettä (esim. didanosiinia), ota se vähintään tuntia ennen tai tuntia jälkeen Agenerasen, muuten Agenerasen vaikutus voi heikentyä.

- *Vähintään 4-vuotiaat potilaat, jotka eivät pysty nielemään kapseleita:* : Lääkäri laskee annoksen painon perusteella. Tavallinen Agenerase-oraaliliuosannos on 17 mg/kg (1,1 ml) painokiloa kohti kolmesti vuorokaudessa. Älä ota yli 2800 mg vuorokaudessa.

Joissakin tapauksissa, kun Agenerasea annetaan samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, lääkäri saattaa muuttaa Agenerase-annosta .

Saadaksesi Agenerase-hoidosta täyden hyödyn, on erittäin tärkeää, että otat **koko** lääkärin määräämän annoksen.

Pakkauksessa on 20 ml:n mittamuki, jonka avulla voit mitata oikean annoksen.

Jos otat enemmän Agenerasea kuin Sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän Agenerasea kuin Sinulle on määrätty, kysy heti neuvoa lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta.

Jos unohdat ottaa Agenerasea

Jos unohdat ottaa Agenerase-annoksen, ota se heti, kun muistat ja jatka sitten tavalliseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Agenerasen käytön

Älä lopeta Agenerasen käyttöä ilman, että olet keskustellut asiasta lääkärisi kanssa.

Jos Sinulla on muita tämän lääkkeen käyttöön liittyviä kysymyksiä, kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Agenerase voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Hoidettaessa HIV-infektiota ei voida aina sanoa, johtuuko jokin haitallinen vaikutus Agenerasesta, muista samanaikaisesti käytetyistä lääkkeistä vai itse HIV-taudista. Tästä syystä on tärkeää, että kerrot lääkärillesi terveydessäsi tapahtuvista muutoksista.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (näitä voi olla useammalla kuin kymmenellä sadasta hoidetusta potilaasta)

- päänsärky, väsymys
- ripuli, sairauden tunne, oksentelu, ilmavaivat
- ihottumat (punaisia, iho voi olla koholla tai kutista). Joskus ihottuma voi olla vakavaa ja silloin voit joutua lopettamaan lääkkeen ottamisen
- veren kolesteroliarvojen (veren rasva-arvoja) nousu. Lääkäri seuraa veresi rasva-arvoja ennen Agenerase-hoitoa ja sen aikana.

Yleiset haittavaikutukset (näitä voi olla 1 – 10:llä sadasta hoidetusta potilaasta)

- kohonneet triglyseridiarvot (veren rasva-arvoja), kehon muodon muutoksia rasvakudoksen jakautumisessa tapahtuneiden muutosten vuoksi
- alakuloisuus, masennus, univaikeudet, ruokahaluttomuus
- pistely tai tunnottomuus huulien ja suun seudulla, hallitsemattomat liikkeet
- kipu, maha-kivut tai mahan happovaivat, löysä uloste
- kohonneet transaminaasiarvot (maksientsyymit), kohonneet amylaasiarvot (haiman tuottama entsyymi)

Melko harvinaiset haittavaikutukset (näitä on alle yhdellä sadasta hoidetusta potilaasta)

- veren sokeri-arvojen nousu. Lääkäri seuraa veresi sokeri-arvoja ennen Agenerase-hoitoa ja sen aikana.
- veren bilirubiiniarvojen nousu
- kasvojen, huulten ja kielen turpoaminen (angioödeema)

Harvinaiset haittavaikutukset (näitä voi olla alle yhdellä tuhannesta hoidetusta potilaasta)

- vakava tai henkeä uhkaava ihoreaktio (Stevens Johnson oireyhtymä)

Muut mahdolliset vaikutukset

Potilailla, joilla on tyypin A ja B verenvuototauti (hemofilia) on raportoitu lisääntyneitä verenvuotoja, kun he ovat saaneet proteaasi-inhibiittorihoitoa. Jos Sinulle käy näin, käänny heti lääkärisi puoleen.

Lihaskipua, arkuutta tai heikkoutta on raportoitu, erityisesti potilailla, jotka saavat antiretrovirushoitoa, johon kuuluu proteaasi-inhibiittoreita ja nukleosidianalogeja. Joskus harvoin nämä lihasvaivat ovat olleet vakavia (rabdomyolyyysi).

Useiden eri antiretroviruslääkkeiden saaminen samanaikaisesti voi aiheuttaa kehon muodon muutoksia rasvakudoksen jakautumisessa tapahtuneiden muutosten vuoksi. Muutoksia voivat olla rasvakudoksen väheneminen jaloista, käsivarsista ja kasvoista, rasvan lisääntyminen mahassa ja muissa sisäelimissä, rintojen suureneminen ja rasvapaukammat niskassa ("buffalo hump"). Toistaiseksi ei tiedetä, mistä nämä muutokset johtuvat tai mitä pitkäaikaisia terveydellisiä vaikutuksia niillä on. Antiretrovirusyhdistelmähoito voi myös nostaa veren maitohappo- ja sokeriarvoja, aiheuttaa hyperlipemiaa (veren rasva-arvojen kohoamista) ja heikentää elimistön kykyä käyttää insuliinia.

Agenerasea saavilla potilailla on havaittu kohonneita maksaentsyymi- ja veren rasva-arvoja. Lääkärisi otattaa Sinulta säännöllisesti verikokeita mahdollisten poikkeamien havaitsemiseksi. Verestä tutkitaan myös sokeriarvot, koska proteaasi-inhibiittorien on joskus havaittu kohottavan niitä.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. AGENERASEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä Agenerase alle 25°C.

Älä käytä Agenerasea nimilipussa ja kartongissa olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Hävitä Agenerase-oraaliliuos 15 vuorokauden kuluttua pullon avaamisesta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Agenerase sisältää

Vaikuttava aine on amprenaviiri.
Oraaliliuoksessa on 15 mg/ml mg amprenaviiria.

Muut oraaliliuoksen aineet ovat propyleeniglykoli, makrogoli 400 (polyetyleeniglykoli 400), d-alfatokoferylipolyetyleeniglykoli-1000-sukkinaatti (TPGS), asesulfaamikalium, sakkariininaatrium, natriumkloridi, keinotekoinen greipin/purukumin makuinen makuaine, luonnollinen piparminttumakuaine, mentoli, vedetön sitruunahappo, natriumsitraattidihydraatti, puhdistettu vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Agenerase oraaliliuos toimitetaan muovipulloissa, joissa on 240 ml liuosta. Se on kirkas vaaleankeltaisesta keltaiseen liuos, joka maistuu greipiltä, purukumilta ja piparmintulta.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Valmistaja

Glaxo Wellcome GmbH & Co. KG
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Saksa

Myyntiluvan haltija

Glaxo Group Ltd
Glaxo Welcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Iso-Britannia

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa